



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



**RELAÇÃO DO MAGNÉSIO COM
MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA**

ALESSANDRA COSTA DE SALES MUNIZ

**São Luís-MA
2022**

ALESSANDRA COSTA DE SALES MUNIZ

**RELAÇÃO DO MAGNÉSIO COM
MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA**

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

Área de concentração: Ciências aplicadas à saúde do adulto

Linha de pesquisa: doenças crônicas e doenças infecciosas e parasitárias/infectologia no adulto

Orientador: Prof. Dr. Natalino Salgado Filho

Coorientadora: Prof^a Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade

**São Luís-MA
2022**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo (a) autor (a).

Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Costa de Sales Muniz, Alessandra.

RELAÇÃO DO MAGNÉSIO COM MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA /

Alessandra Costa de Sales Muniz. - 2022.

81 p.

Coorientador(a): Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Orientador(a): Natalino Salgado Filho.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
Videoconferência, 2022.

1. Doença renal crônica. 2. Fração de Excreção de
Magnésio (FEMg). 3. Magnésio sérico. 4. Magnésio
urinário. 5. Marcador de função renal. I. Cristina
Moutinho Monteiro., Sally. II. Salgado Filho, Natalino.
III. Título.

ALESSANDRA COSTA DE SALES MUNIZ

**RELAÇÃO DO MAGNÉSIO COM
MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA**

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

A banca examinadora da defesa de mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____

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

Prof^ª. Dr^ª. Sally Cristina Moutinho Monteiro (Coorientadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof^ª. Dr^ª Andréa Martins Melo Fontenele (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. Elton Jonh Freitas Santos (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof^ª. Dra Érika Cristina Ribeiro de Lima Carneiro (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

À minha avó, Maria Cacilda (in memoriam), pelo seu amor incondicional à família e por tudo que ela representa na minha vida. Meu maior exemplo de amor, fé, força e coragem. A pessoa que mais me incentivou e me apoiou durante toda a minha vida. Minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar, meu refúgio e minha fortaleza, por estar sempre comigo guiando meus passos e iluminando o meu caminho.

Ao meu orientador, o Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, pela confiança e pela oportunidade que me fizeram realizar esse sonho.

À Prof^a. Dr^a Sally Cristina Moutinho Monteiro, minha coorientadora, pelas valiosas orientações e por estar sempre disposta a ajudar todas as vezes que precisei. Obrigada por tudo!

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio e incentivo financeiro para realização desta pesquisa.

A todos os integrantes da banca que aceitaram prontamente o convite em participar e contribuir com este trabalho, o meu sincero agradecimento.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD) e aos professores pela competência e pelos valiosos ensinamentos que contribuíram de forma grandiosa para a minha formação.

À Karina Fook, chefe do Laboratório de Análises Clínicas do HUUFMA, que me deu oportunidade de participar desse estudo e por estar sempre disposta a ajudar.

Ao Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e ao Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) e a toda a equipe que fez parte dessa pesquisa e que trabalharam arduamente para a concretização desse projeto.

À Dyego Brito, pela oportunidade que me deu de fazer parte dessa pesquisa e pelas orientações a mim concedidas.

À Sheyla Dias, por todo apoio ao longo desta caminhada.

À Carla Déa pela ajuda incansável, companheirismo, pela convivência agradável e por estar comigo do início até a finalização deste trabalho.

À Alice, pela ajuda, atenção e paciência.

Aos meus colegas do Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade (ULACH), por todo apoio e colaboração.

Aos voluntários que aceitaram participar deste estudo, sem os quais nada seria possível. Sou muito grata a todos.

À equipe da coleta ambulatorial pela ajuda, pelo atendimento cordial e cuidado com os voluntários que participaram dessa pesquisa, em especial, à Edneide com quem pude contar em todos os momentos durante a realização deste trabalho.

Aos meus filhos Rodrigo, Verônica e Júlia e ao meu esposo Carlos, pelo apoio incondicional durante toda essa caminhada, pela paciência, e pelo amor que me fizeram ser forte quando precisei.

À minha mãe, Izabel, por seu amor, pelas orações, pelo constante incentivo, e por acreditar em mim.

À toda minha família, pela compreensão nos momentos em que não pude estar presente e pelas palavras de encorajamento.

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

Uma conquista não significa que podemos descansar, o sucesso do chão já percorrido é apenas combustível para podermos prosseguir.

(Eric ventura)

RESUMO

Introdução: O magnésio desempenha papel importante em inúmeras funções fisiológicas do organismo como sinalização celular, produção de energia, metabolismo, crescimento e proliferação celular, síntese de biomoléculas, entre outros. Os desequilíbrios na homeostase do magnésio, são comumente encontrados nas doenças renais e estão associados à diversas comorbidades que estão intimamente ligadas à doença renal crônica (DRC). Além disso, alguns pesquisadores demonstraram que a fração de excreção de magnésio (FEMg) pode ser um parâmetro valioso para monitorar a função renal, podendo ser utilizada como um potencial preditor de progressão da DRC entretanto, os estudos ainda são escassos. Este estudo objetivou verificar a relação do magnésio sérico e urinário com marcadores laboratoriais da função renal em pessoas com doença renal crônica não-dialítica e analisar o poder de predição da fração de excreção de magnésio (FEMg) como biomarcador de doença renal. **Métodos:** Trata-se de um estudo do tipo transversal, realizado em amostras de 128 pacientes portadores de DRC não-dialítica (estágios 3A, 3B e 4) em tratamento no Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR) do Hospital Universitário da Universidade Federal Maranhão (HU-UFMA) e 110 controles (indivíduos com eTFG > 60 mL/min/1,73 m²). Foram coletados dados sociodemográficos (sexo, idade, cor da pele, escolaridade e situação conjugal) e clínicos (comorbidades) e realizadas determinações laboratoriais (cistatina C sérica, creatinina sérica e urinária, albumina sérica e urinária, magnésio sérico e urinário, e relação albumina/creatinina - RAC). Os níveis urinários de magnésio foram avaliados através da excreção diária total e pela fração de excreção (FEMg) e a Taxa de Filtração Glomerular (eTFG) estimada foi realizada utilizando-se a fórmula CKD-EPI. Os dados foram analisados de acordo com os grupos: Grupo Caso (DRC3A, DRC3B e DRC4) e Grupo controle. **Resultados:** Dentre os participantes (casos e controles), houve predomínio do sexo feminino (59,2%) e cor da pele autodeclarada não branca (83,2%). A hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus estavam presentes em 89,8% e 46,0% dos participantes, com DRC, respectivamente. O estudo demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos caso e controle no que diz respeito aos valores da eTFG, creatinina sérica, cistatina C, albuminúria de 24h, RAC (mg/g de creatinina), magnésio na urina de 24 horas, magnésio na urina isolada e FEMg. Por outro lado, o magnésio sérico não mostrou associação estatisticamente significativa entre os grupos. A FEMg esteve correlacionada aos biomarcadores de função renal (eTFG, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas), exceto com a relação RAC e foi significativamente maior no grupo de pacientes com DRC em comparação com o grupo controle. Além disso, apresentou melhor poder de predição (área sob a curva 0,933) e sensibilidade (88,37%) no estágio mais avançado da doença (DRC 4). O ponto de corte > 4,68% determinou uma estimativa mais precisa para a redução da TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m². **Conclusão:** Este estudo demonstrou que o magnésio na urina está relacionado a função renal em pacientes com DRC em tratamento não-dialítico e que a FEMg pode ser um biomarcador útil na investigação de disfunções do sistema renal, em complemento a outros marcadores renais, principalmente no que se refere à progressão e gravidade da DRC.

Palavras-chave: Doença renal crônica; magnésio sérico; magnésio urinário; Fração de Excreção de Magnésio (FEMg); marcador de função renal.

ABSTRACT

Introduction: Magnesium plays an important role in numerous physiological functions of the body such as cell signaling, energy production, metabolism, cell growth and proliferation, synthesis of biomacromolecules, among others. Imbalances in magnesium homeostasis are commonly found in kidney diseases and are associated with several comorbidities that are closely linked to chronic kidney disease (CKD). In addition, some researchers have demonstrated that the fraction of magnesium excretion (FEMg) can be a valuable parameter to monitor renal function, and can be used as a potential predictor of CKD progression, however, studies are still scarce. This study aimed to verify the relationship of serum and urinary magnesium with laboratory markers of kidney function in people with non-dialytic chronic kidney disease and to analyze the predictive power of magnesium excretion fraction (FEMg) as a biomarker of kidney disease. **Methods:** This is an analytical case-control study, carried out on samples of 128 patients with non-dialytic CKD (stages 3A, 3B and 4) undergoing treatment at the Center for Kidney Disease Prevention (CPDR) of the University Hospital from Universidade Federal Maranhão (HU-UFMA) and 110 controls (individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m²). Sociodemographic data (gender, age, skin color, education and marital status), clinical and laboratory determinations (serum cystatin C, serum and urinary creatinine, serum and urinary albumin, serum and urinary magnesium and albumin/creatinine ratio - RAC). Urinary magnesium levels were evaluated through total daily excretion and fraction of excretion (FEMg) and the estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) was performed using the CKD-EPI formula. Data were analyzed according to groups: Case Group (DCR3A, DRC3B and DRC4) and Control Group. **Results:** Among the participants (cases and controls), there was a predominance of females (59.2%) and self-declared non-white skin color (83.2%). Systemic arterial hypertension and diabetes mellitus were present in 89.8% and 46.0% of participants with CKD, respectively. The study showed a statistically significant difference between the case and control groups regarding the values of eGFR, serum creatinine, cystatin C, 24-hour albuminuria, RAC (mg/g of creatinine), 24-hour urine magnesium, isolated urine and FEMg. On the other hand, serum magnesium did not show a statistically significant association between the groups. FEMg was correlated with renal function biomarkers (eGFR, serum creatinine, cystatin C and 24-hour albuminuria), except for the RAC ratio and was significantly higher in the CKD group compared to the control group, in addition, it presented better predictive power (area under the curve 0.933) and sensitivity (88.37%) in the most advanced stage of the disease (CKD 4). The cutoff point > 4.68% determined a more accurate estimate for the reduction of GFR below 60 mL/min/1.73m². **Conclusion:** This study demonstrated that magnesium in urine is related to renal function in patients with CKD on non-dialysis treatment and that FEMg can be a useful marker in the investigation of renal system dysfunctions, in addition to other renal markers, especially in the regarding the progression and severity of CKD.

Keywords: Chronic kidney disease (CKD); serum magnesium; urinary magnesium; Fraction Excretion of Magnesium (FEMg); Renal Function Marker.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Características sociodemográficas de pacientes com doença renal crônica em tratamento não-dialítico e grupo controle. São Luís, MA, 2019-2021.....38

Tabela 02 - Dados laboratoriais de pacientes com doença renal crônica em tratamento não dialítico. São Luís, MA, 2019-2021 e grupo controle.....41

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura do néfron.....	17
Figura 2 - Classificação da DRC segundo classificação KDIGO (2021)	19
Figura 3 - Homeostase do magnésio.....	27
Figura 4: Ilustração dos efeitos prejudiciais indiretos da deficiência de magnésio sobre a função renal.....	29
Figura 1 (artigo) - Correlação de Spearman entre a FEMg com Albumina na urina de 24 horas (A), cistatina C (B), Creatinina sérica (C), eTFG (D) e RAC (E) em pacientes com DRC não dialítica.....	43
Quadro 1 - Equações utilizadas para estimar a taxa filtração glomerular baseadas na creatinina e cistatina.....	22
Figura 2 (artigo) - Modelo de Curva ROC de predição para Doença Renal Crônica (DRC) e discriminação da sensibilidade, especificidade e ponto de corte de cada biomarcador. Sem divisão por estágio (A), para o estágio 3A (B), estágio 3B (C) e estágio 4 (D)	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE	-	Anti-inflamatório não esteroidal
CKD-EPI	-	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNPq	-	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPDR	-	Centro de Prevenção de Doenças Renais
DAC	-	Doença arterial coronariana
DM	-	Diabetes Mellitus
DCV	-	Doença Cardiovascular
DRC	-	Doença Renal Crônica
FEMg	-	Fração de excreção de magnésio
HAS	-	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUUFMA	-	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBGE	-	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	-	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC	-	Índice de Massa Corpórea
KDIGO	-	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
Mg	-	Magnésio
NTI	-	Nefrite tubulointersticial
PTH	-	Hormônio da paratireoide
RAC	-	Relação Albuminúria/Creatininúria
RFG	-	Ritmo de filtração glomerular

- ROC** - *Operating Characteristic Curve*
- SBN** - Sociedade Brasileira de Nefrologia
- TC** - Tratamento Conservador
- TFG** - Taxa de Filtração Glomerular
- TRS** - Terapia Renal Substitutiva
- ULACH** - Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	17
2.1.1 Definição e classificação.....	17
2.1.2 Epidemiologia.....	20
2.2 PRINCIPAIS MARCADORES LABORATORIAIS PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL.....	21
2.2.1 Taxa de Filtração Glomerular (TFG)	21
2.2.2 Creatinina.....	23
2.2.3 Cistatina C.....	23
2.2.4 Albuminúria.....	24
2.3 HOMEOSTASE E DISTÚRBIOS NO METABOLISMO DO MAGNÉSIO.....	26
2.4 MAGNÉSIO E DRC.....	28
2.5 FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE MAGNÉSIO (FEMG)	30
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo Geral	32
3.2 Objetivos Específicos.....	32
4 ARTIGO.....	33
5 CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE A – FICHA PROTOCOLO.....	61
ANEXO A - PARECER CONSUBSTACIADO CEP.....	64
ANEXO B - REGRAS DA REVISTA.....	71

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica caracterizada pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais, tendo grande impacto na vida dos pacientes, nos serviços de saúde e na sociedade, com elevado custo socioeconômico (BELLO *et al.*, 2017; CORESH, *et al.*, 2010; KUNG *et al.*, 2018; MARINHO *et al.*, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2019), a Doença Renal Crônica causa pelo menos 2,4 milhões de mortes por ano no mundo, com uma taxa crescente.

A detecção precoce e o tratamento adequado ajudam a prevenir os efeitos deletérios e a mortalidade relacionada à nefropatia, destacando a importância da avaliação da função renal tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico e monitoramento das doenças renais. Nesse contexto, o desenvolvimento de novos biomarcadores para avaliação de risco, diagnóstico precoce e prognóstico de lesão renal são pontos de interesse das pesquisas envolvendo o sistema renal (DUSSE *et al.*, 2015; SBN, 2011).

O magnésio é um cofator para mais de 300 reações enzimáticas, sendo essencial para a contração e relaxamento muscular, ritmo cardíaco, tônus vascular, função neurológica e proliferação celular. Por ser essencial para o desenvolvimento de várias funções celulares, a deficiência de magnésio está relacionada a inúmeros efeitos deletérios no organismo e associada a uma ampla gama de doenças. Nos últimos anos, o estudo do metabolismo do magnésio ganhou atenção devido aos diversos processos moleculares que o envolvem (LEENDERS, *et al.*, 2019; RODELO-HAAD *et al.*, 2020).

Os desequilíbrios na homeostase do magnésio, são comumente encontrados nas doenças renais e estão associados ao desenvolvimento e progressão de diversas comorbidades, que estão intimamente associadas à doença renal crônica (DRC). Estudos relatam que o magnésio tem um papel na prevenção ou reversão de dano renal (LEENDERS *et al.*, 2020; MUÑOZ-CASTAÑEDA *et al.*, 2018). Apesar disso, o magnésio ainda não recebeu a devida importância na prática clínica (seus níveis não são avaliados rotineiramente) em comparação com outros elementos como sódio, potássio e cálcio, recebendo pouca atenção no cuidado de pacientes com doença renal (AHMED *et al.*, 2019; AZEM *et al.*, 2020).

Estudos mostram que os distúrbios no metabolismo desse elemento apresentem fortes correlações com o risco aumentado de declínio da função renal. A deficiência de magnésio é conhecida por estar associada à hipertensão, resistência à insulina, disfunção endotelial, inflamação sistêmica crônica e ao estresse oxidativo, fatores de risco que contribuem para a progressão da DRC (AZEM *et al.*, 2020; PHAM *et al.*, 2005; RODELO-HAAD *et al.*, 2020;

SAKAGUCHI *et al.*, 2018). Sabe-se que há escassez de estudos relacionados à avaliação da excreção urinária do magnésio em doentes renais crônicos não dependentes de diálise. Dessa forma, o presente estudo objetivou verificar a relação do magnésio sérico e urinário com marcadores laboratoriais da função renal em pessoas com doença renal crônica não-dialítica e analisar o poder de predição da fração de excreção de magnésio (FEMg) como biomarcador de doença renal nessa população.

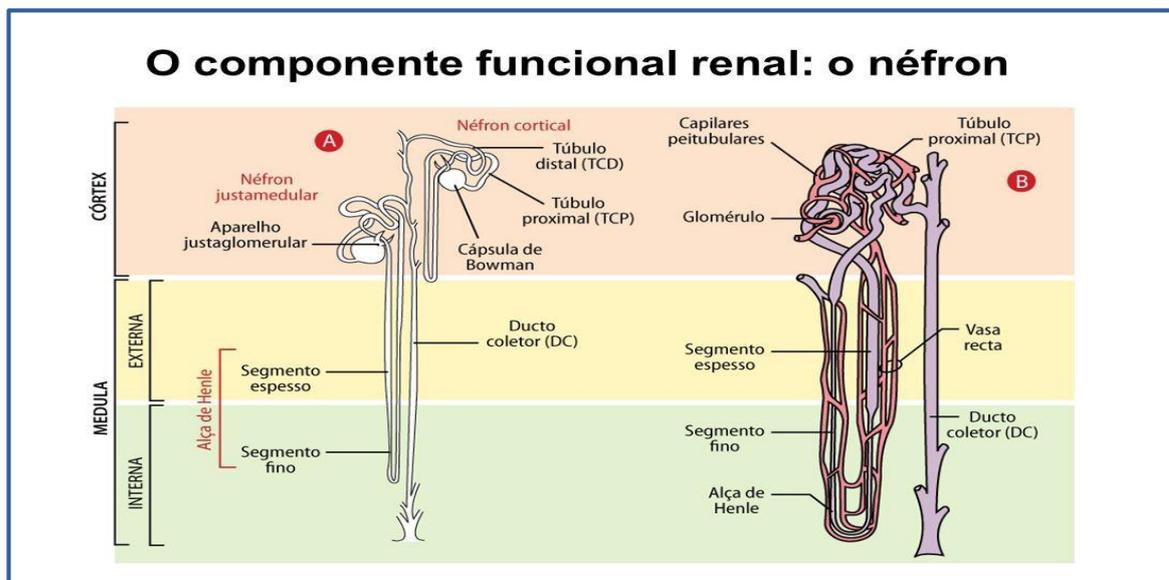
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença Renal Crônica

2.1.1 Definição e classificação

Os rins desempenham diversas funções importantes, como a excreção de produtos residuais e toxinas, regulação do equilíbrio hidroeletrólítico, bem como a produção de alguns hormônios. A unidade funcional dos rins é o néfron formado pelo glomérulo, túbulo contorcido proximal e distal, alça de Henle e ducto coletor. Cada rim contém aproximadamente um milhão de néfrons (Figura 1) (BRASIL, 2014; GOWDA *et al.*, 2010).

Figura 1 - Estrutura do néfron



Fonte: Adaptado de “Physiology of Kidney”, L. P. Sullivan, 2002.

A Doença Renal Crônica (DRC), por definição, é caracterizada pela redução da função renal estimada pela taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m² e/ou alterações estruturais por um período igual ou superior a 3 meses, com implicações para a saúde, independente da causa subjacente. Algumas alterações estruturais incluem albuminúria, presença de elementos anormais no sedimento urinário, distúrbios hidroeletrólíticos persistentes, alterações histológicas, como esclerose glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial (AMMIRATI, *et al.*, 2020; KDIGO, 2021; KIRSZTAJN *et al.*, 2013; WEBSTER *et al.*, 2018).

A organização internacional *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), cujo objetivo é esclarecer a definição e as formas de classificação da DRC, assim como, desenvolver orientações adequadas quanto ao manejo e cuidado das pessoas com DRC,

recomenda a utilização da equação CKD-EPI com base na creatinina, para a estimativa da TFG ressaltando a necessidade da utilização de outros métodos para a confirmação do diagnóstico da DRC. A Taxa de Filtração Glomerular é considerada o melhor índice para avaliação funcional do rim (KDIGO, 2021; KIRSZTAJN *et al.*, 2013).

As atuais diretrizes sobre doenças renais destacam a importância de classificar a DRC em categorias de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), na quantidade de albuminúria e na causa, destacando o risco de desfecho da doença. Isto significa inferir se uma pessoa tem menor ou maior risco de mortalidade por doença cardiovascular, de perder a função renal e necessitar de terapia renal substitutiva (TRS) (KDIGO, 2021; KIRSZTAJN *et al.*, 2013).

Existem duas formas de estadiar o paciente com DRC: pela TFG (classificação G) e pela presença de albuminúria (classificação A), conforme ilustrado na Figura 2. Com base na TFG, a DRC é dividida em 6 estágios (G1, G2, G3a, G3b, G4 e G5). É considerado estágio G1 quando o paciente apresenta $TFG \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, porém com alguma anomalia estrutural, proteinúria ou hematuria glomerular ou alteração no exame de imagem. Na categoria G2, a TFG situa-se entre 60 a $89 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e os rins ainda conseguem manter razoável controle do meio interno. O estágio 3 é subdividido em duas fases: 3a e 3b. Na fase 3a o paciente apresenta $TFG \geq 45$ a $59 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e na fase 3b $TFG \geq 30$ a $44 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Na categoria G4 $TFG \geq 15$ a $29 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e o estágio G5 subdivide-se em não-dialítico (5-ND) e dialítico (5-D). Em ambos a TFG encontra-se $<15 \text{ mL/min/1,73m}^2$, porém no primeiro o paciente não está em terapia renal substitutiva (TRS) (BRASIL, 2014; KDIGO, 2021).

De acordo com a presença de albumina na urina, estágio A1 é caracterizado pela Albuminúria $< 30 \text{ mg/24 horas}$ ou Relação Albuminúria Creatininúria (RAC) $<30 \text{ mg/g}$ de creatinina; no estágio A2, há um aumento moderado de albumina na urina, entre 30 a 300 mg/24 horas ou RAC entre 30 a 300 mg/g de creatinina e por último, o estágio A3, com um aumento grave de albumina na urina, apresentando albuminúria $>300 \text{ mg/24 horas}$ ou RAC $>300 \text{ mg/g}$ de creatinina (BRASIL, 2014; KDIGO, 2021).

Figura 2: Classificação da DRC segundo classificação KDIGO, 2021

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

Fonte: Adaptado de KDIGO, 2021.

As diretrizes atuais recomendam o acompanhamento de indivíduos que apresentem risco de desenvolvimento de doença renal, esse grupo inclui pessoas com diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HA), doenças cardiovasculares (DCV), doença da estrutura renal, doenças multissistêmicas, história familiar de insuficiência renal (IR), doença renal hereditária, idosos, pessoas em uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos (p. ex.: aminoglicosídeos, vancomicina, anti-inflamatório não esteroide, metotrexato, lítio, entre outros), e ainda aqueles com hematúria ou proteinúria. Esse acompanhamento pode fornecer informações precoces de danos renais, permitindo intervenções em estágio inicial, evitando o encaminhamento tardio e piores desfechos da doença (KDIGO, 2021).

A DRC é progressiva e pode à necessidade de terapia substitutiva (TS), que consiste principalmente em hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. Contudo, o ritmo de progressão da doença pode ser reduzido ou ter melhores desfechos com o tratamento conservador (TC), que objetiva retardar a perda progressiva da função renal e prevenir/controlar complicações, pois com a progressão da DRC é esperado o desenvolvimento de anemia, acidose metabólica e alterações do metabolismo mineral e ósseo (BRASIL, 2014).

Em todas essas fases, faz-se necessário o acompanhamento desses indivíduos para o tratamento dos fatores de risco para DRC e DCV, os quais incluem o controle da glicemia, da hipertensão arterial, da dislipidemia, da obesidade, do tabagismo e mudanças no estilo de vida, visando prorrogar o início da terapia dialítica (BENOIT *et al.*, 2020; BRASIL, 2014)

2.1.2 Epidemiologia

A doença renal crônica é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. Estima-se que a prevalência global de DRC se situa entre 11 e 14%, com mais de 4,5 milhões de adultos com a doença. Estudos apontam um importante aumento na incidência e na prevalência mundial da DRC nas últimas décadas em decorrência do alarmante crescimento da população diabética e hipertensa (GOUNDEN *et al.*, 2021; NG *et al.*, 2018).

Em uma revisão de literatura recente Wilson *et al* (2021), relataram que cerca de 37 milhões de pessoas nos Estados Unidos (15% dos adultos) têm DRC e que 90% desses adultos não sabem que têm DRC e 1 em cada 2 pessoas com função renal diminuída que não estão em diálise, também desconhecem serem portadores da doença.

Segundo dados da literatura, nos países de alta e média renda e em muitos países de baixa renda, o principal fator de risco para o desenvolvimento de DRC é o diabetes mellitus, afetando aproximadamente 285 milhões (6,4%) de adultos no mundo. A nefropatia diabética é a doença renal mais comum que leva à terapia renal de substituição (TRS) nos Estados Unidos (44%) e no Reino Unido (27,5%) e a hipertensão arterial é a segunda causa. Outros fatores de risco incluem doenças cardiovasculares, obesidade, histórico familiar de DRC, pacientes em uso de medicações nefrotóxicas e idade mais avançada. No Brasil, a primeira causa de DRC é a hipertensão arterial sistêmica, a segunda é o diabetes mellitus, seguido pela glomerulonefrite crônica (NG *et al.*, 2018; WEBSTER *et al.*, 2016).

De acordo com dados estatísticos atuais, a DRC é mais comum em idosos com 65 anos ou mais (38%) do que em pessoas com 45-64 anos (13%) ou 18-44 anos (7%), e é relativamente mais comum em mulheres (15%) do que homens (12%); além disso, os afro-americanos têm cerca de 3 vezes mais probabilidade do que os caucasianos de desenvolverem doença renal em estágio terminal (WILSON *et al.*, 2021).

A doença renal crônica, no Brasil, é um grave problema de saúde com crescimento anual alarmante, gerando grandes custos para o sistema de saúde com conseqüente escassez de recursos para ampliação do acesso dos pacientes ao tratamento. De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise Crônica no Brasil, o país gasta em média 1,4 bilhão de reais por ano com diálise e transplante (AGUIAR *et al.*, 2020).

Recentemente, médicos e representantes de doentes renais, se reuniram no Plenário do Senado para discutir a atual situação da doença no Brasil e alertar sobre a importância do diagnóstico precoce e das dificuldades que os pacientes enfrentam. Segundo eles, a cada ano, a demanda de diálise cresce muito e a rede de atendimento não acompanha esse crescimento, principalmente nas regiões menos favorecidas. O presidente da sociedade brasileira de

nefrologia (SBN), declarou que 133 mil pessoas dependem de diálise atualmente no Brasil e que anualmente mais de 20 mil pacientes entram em diálise, com taxa de mortalidade de 15% ao ano (AGÊNCIA SENADO, 2021).

2.2. Principais marcadores laboratoriais para avaliação da função renal

Os marcadores de lesão renal possuem um papel muito importante para a detecção de anormalidades tanto estruturais quanto funcionais dos rins. São úteis para identificar a presença de doença renal, monitorar a resposta dos rins ao tratamento e determinar a progressão da doença renal. Indicar a presença de doença renal pode ser difícil, devido às muitas etiologias e à capacidade dos marcadores de identificar a doença precocemente (GOUNDEN *et al.*, 2021; GOWDA *et al.*, 2010).

Existem vários biomarcadores que podem ser utilizados para a avaliação da função renal, e os mais comumente utilizados são a taxa filtração glomerular (TFG), a creatinina sérica, a cistatina C e a albuminúria.

2.2.1 Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

A taxa de filtração glomerular é medida como a depuração renal de uma determinada substância do plasma, que é filtrada livremente pelos glomérulos, e é expressa como o volume de plasma que pode ser completamente depurado dessa substância em uma unidade de tempo, representando a soma da taxa de filtração de todos os néfrons funcionantes. Os glomérulos filtram aproximadamente 180 litros por dia de plasma, o que corresponde a 125 mL/min. A redução da TFG pode ser causada por perda do número de néfrons ou diminuição global da filtração, por fenômenos fisiológicos ou farmacológicos. Os rins se adaptam à redução do número de néfrons por meio da hiperfiltração compensatória dos néfrons normais remanescentes (LEVEY *et al.*, 2009; NUNES *et al.*, 2007).

Na prática clínica, TFG é considerada a melhor medida da avaliação do funcionamento renal em indivíduos saudáveis e com doença renal, sendo útil tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico e acompanhamento. No entanto, é um índice que não pode ser facilmente medido. Em razão disso, a TFG é estimada a partir de equações baseadas em marcadores endógenos como a creatinina sérica e/ou a cistatina C e estão associados à idade, sexo, raça/etnia e superfície corporal (GOUNDEN *et al.*, 2021; LOPEZ-GIACOMA *et al.*, 2015).

Essas equações fornecem a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) e as mais comumente usadas incluem: Cockcroft-Gault (CG), *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). De acordo com

a atual versão das diretrizes para avaliação e manuseio da DRC na prática clínica (*Kidney Disease Improvement Global Outcomes - KDIGO*), de 2021, recomenda-se a utilização da equação CKD-EPI para a estimativa da TFG, por ser menos tendenciosa e prever com mais precisão desfechos renais, cardiovasculares e de morbidade adversas para pessoas com DRC (KIRSZTAJN *et al.*, 2013; LEVEY *et al.*, 2009; JI *et al.*, 2016; NUNES *et al.*, 2007; OBERT *et al.*, 2021). As equações utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular são apresentadas no Quadro 1:

Quadro 1: Equações utilizadas para estimar a taxa de filtração glomerular baseadas na creatinina e na cistatina C.

Equação de Cockcroft-Gault

eTFG (mL/min/1,73m²) = [(140 - idade) x peso]/creatinina sérica x 72 (x 0,85 para mulheres)

Equação simplificada MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

eTFG (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 utilizando a creatinina

eTFG (mL/min/1,73 m²) = 141 × min (creatinina sérica/κ, 1)^α × máx (creatinina sérica/κ, 1)^{-1,209} × 0,993^{Idade} × (1,018 se mulheres) x (1,159 se afroamericanos)

Onde: κ = 0,7 para mulheres e 0,9 para homens; α = - 0,329 para mulheres e - 0,411 para homens; mín indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1.

Equação CKD-EPI utilizando a cistatina C

eTFG (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

Equação CKD-EPI utilizando a creatinina e a cistatina C

eTFG (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: κ = 0,7 para mulheres e 0,9 para homens; α = - 0,248 para mulheres e - 0,207 para homens; min indica o mínimo de creatinina sérica ou 1; e max indica o máximo de creatinina sérica ou 1.

eTFG: Estimativa da taxa de filtração glomerular; mL: mililitro; min: minuto; kg: quilograma; mg: miligrama; dl: decilitro; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

O marcador ideal da TFG é uma substância produzida endogenamente pelo organismo a uma taxa relativamente constante, filtrada livremente pelo glomérulo, sem reabsorção nem secreção pelos túbulos renais, e não sofrer eliminação extrarrenal, só variando em função do ritmo de filtração glomerular do plasma (KIRSZTAJN, 2007; TREACY *et al.*, 2019). No entanto, infelizmente, ainda não foi identificado um marcador endógeno que preencha todos os critérios de um marcador ideal, conseqüentemente, ainda não foi desenvolvida nenhuma

equação de estimativa que seja particularmente precisa e confiável, o que pode resultar frequentemente em classificação equivocada de um número significativo de pacientes, induzindo a decisões clínicas inadequadas e potencialmente prejudiciais (EBERT *et al.*, 2021)

2.2.2 Creatinina

A creatinina é uma substância proveniente praticamente na sua totalidade, do catabolismo da creatina presente no tecido muscular. A creatina é um metabólito utilizado para armazenar energia no músculo na forma de fosfocreatina, e sua degradação para creatinina ocorre de maneira constante com produção diretamente proporcional à massa muscular. Assim, é de se esperar que, em geral, a produção de creatinina seja maior nos homens do que nas mulheres e nos jovens comparados aos idosos, logo, há valores de referências diferentes para o sexo feminino e masculino (GOUNDEN *et al.*, 2021; LOPEZ-GIACOMAN *et al.*, 2015).

Atualmente, a creatinina sérica é o marcador renal endógeno mais usado na prática clínica e laboratorial, seja por meio de sua determinação sérica isolada ou em conjunto com a coleta de urina de 24 horas para a determinação da depuração de creatinina. No entanto, apesar de ser livremente filtrada pelos rins, não ser reabsorvida e sofrer apenas pequena secreção tubular, há uma série de fatores que podem influenciar na sua produção, como idade, sexo, massa muscular, doença crônica grave, ingestão de proteínas e alguns medicamentos (p. ex.: cimetidina e o trimetoprim), que diminuem a secreção tubular da creatinina, elevando assim seus níveis plasmáticos, podendo levar muitas vezes a erros de classificação da taxa de filtração glomerular e decisões clínicas não adequadas. Em uma tentativa de contornar a variabilidade na creatinina causada por esses fatores, várias equações de eTFG foram desenvolvidas, incluindo a CKD-EPI, utilizada atualmente para estadiamento da doença renal crônica – Quadro 1 (BRASIL, 2014; DUSSE *et al.*, 2015; EBERT *et al.*, 2021; SCHAEFER *et al.*, 2015).

Além disso, a creatinina demonstrou não ter alto valor preditivo pela baixa sensibilidade em detectar os estágios iniciais de perda de função renal, se alterando apenas quando existe dano de aproximadamente 40 a 50% da função renal, sendo por isso, considerada como marcador tardio, pouco sensível e impreciso (BENOIT *et al.*, 2020; MAGRO, *et al.*, 2007; RYSZ *et al.*, 2017; SCHAEFER, *et al.*, 2015; WEBSTER *et al.*, 2016).

2.2.3 Cistatina C

A cistatina C é uma proteína básica não glicosilada, de baixo peso molecular, produzida em praticamente todas as células nucleadas humanas e é livremente filtrada, reabsorvida e catabolizada quase completamente no túbulo proximal renal e apenas pequenas quantidades são

excretadas na urina. Portanto, a concentração sanguínea de cistatina C depende quase que inteiramente da filtração glomerular e não é afetada por características do paciente, como sexo, idade, massa muscular e estado nutricional (GABRIEL *et al.*, 2011; KIRSZTAJN *et al.*, 2007).

A cistatina C sérica é conhecida há mais de 20 anos como um marcador associado à TFG e que oferece vantagens sobre a creatinina sérica em determinadas situações, como em graus leves de perda de função renal, sendo útil em outras condições clínicas, tais como DM e transplante renal, além de ser um marcador de risco de morte por doenças cardiovasculares (LAMB *et al.*, 2013; PRATES *et al.*, 2007). No entanto, seus níveis no sangue são afetados por distúrbios na tireóide, condições inflamatórias crônicas, malignidade, tabagismo não é usada rotineiramente por questões de custo elevado (BEVC *et al.*, 2018; HWANG *et al.*, 2022).

Da mesma forma que vem acontecendo com a creatinina sérica, foram desenvolvidas equações nos últimos anos, para estimar a TFG utilizando a cistatina C com o objetivo de melhor avaliar a função renal. Alguns estudos relatam que fórmulas que envolvem a cistatina C apresentaram melhor desempenho que equações utilizando a creatinina ou foram similares. 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 (BENOIT *et al.*, 2020; BIDIN *et al.*, 2019; LOPEZ-GIACOMAN *et al.*, 2015; OBERT *et al.*, 2021).

De acordo com Taal *et al* (2016), o uso da equação CKD-EPI baseado na cistatina C está associada a uma melhor previsão de desfechos clínicos e mortalidade cardiovascular, bem como risco de doença renal em estágio terminal quando comparado com a CKD-EPI tendo a creatinina como referência (Quadro 1).

2.2.4 Albuminúria

A albumina é uma proteína produzida pelo tecido hepático e responsável, principalmente, por manter a pressão oncótica plasmática por meio de sua superfície carregada negativamente; possui natureza coloidal e fornece nutrição às células tubulares renais. Em condições normais, proteínas de baixo peso molecular e uma pequena quantidade de albumina são filtradas pelos glomérulos, sendo totalmente reabsorvidas no túbulo proximal. Desse modo, pouca ou nenhuma albumina é eliminada na urina (PRASAD *et al.*, 2021).

A excreção anormal de albumina na urina ocorre em consequência de lesão na barreira de filtração glomerular, tendo sido detectada em diversas condições clínicas patológicas, constituindo-se no exame mais sensível do que a creatinina para detecção da DRC nas fases iniciais, pois a maioria dos pacientes com DRC apresentam albuminúria (presença de albumina

na urina) antes de ocorrer uma redução na taxa de filtração glomerular. Ademais, pode ser utilizada como marcador prognóstico, pois vários estudos destacaram a relação da albuminúria com a maior incidência de mortalidade geral e cardiovascular, principalmente quando associados à redução da função renal (JI *et al.*, 2015; PRASAD *et al.*, 2021).

A presença de albuminúria é um marcador de lesão do parênquima renal altamente utilizado na prática clínica e está diretamente associada ao aumento do risco de progressão da DRC e óbito (WEBSTER *et al.*, 2017). A presença de albuminúria é um marcador de lesão do parênquima renal altamente utilizado na prática clínica e está diretamente associada ao aumento do risco de progressão da DRC e óbito (WEBSTER *et al.*, 2017). No entanto, de acordo com Lopez-Giacoman (2015), apesar da albuminúria ser um importante biomarcador de dano renal, pode não estar presente em alguns tipos de lesão renal, como na doença tubulointersticial e na doença renal hipertensiva. Esse fato tem levado à busca de novos biomarcadores, não invasivos, que possam se correlacionar melhor com a etiologia da doença renal.

O teste diagnóstico padrão ouro é a coleta de urina de 24 horas. Considera-se normal uma excreção urinária de albumina de até 30mg/dia. Quando a excreção se encontra na faixa de 30-300 mg/dia, é chamada de nefropatia incipiente. Valores superiores a 300 mg/dia são chamados de proteinúria, também designados como nefropatia clínica. No entanto, existem situações que podem originar albuminúria temporária e fisiológica, como é o caso de exercício físico intenso, febre e infecção urinária, por exemplo. O diagnóstico atual de microalbuminúria também inclui a determinação da albumina em amostra de urina pontual (amostra de urina isolada), idealmente expressa em mg por grama de creatinina (Relação albuminúria/creatininúria - RAC) (KIRSZTAJN *et al.*, 2013; LOPEZ-GIACOMAN *et al.*, 2015; PRASAD *et al.*, 2021).

O valor normal da relação RAC varia entre 2 a 20 mg/ dL. Ao incluir a creatinina no cálculo, o valor da concentração e volume da urina são corrigidos. No entanto, outros fatores podem afetar o nível da RAC, incluindo sexo, raça, pressão arterial, hora do dia, massa muscular, alimentação, água e ingestão de sal. Assim, a RAC pode variar em até 40% ao dia. Além do mais, podem estar elevadas em homens afro-americanos ou asiáticos, fumantes, pessoas com maior massa muscular e com infecção do trato urinário. Assim, sua medida deve ser mensal durante três meses, para confirmação da sua alteração (PRASAD *et al.*, 2021).

2.3 Homeostase e distúrbios no metabolismo do magnésio

Considerado o quarto cátion mais abundante no organismo, e o segundo mais prevalente no meio intracelular, o magnésio (Mg) desempenha papel importante nas funções moleculares,

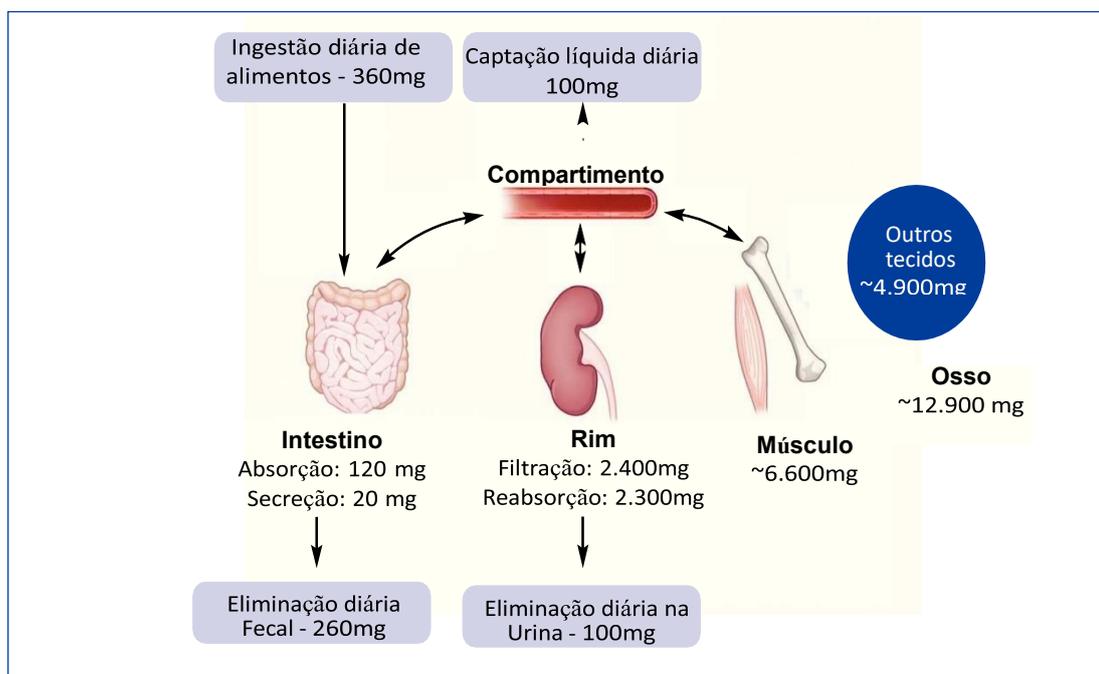
bioquímicas e fisiológicas do corpo, estando envolvido em praticamente todos os processos biológicos da célula sendo um íon fundamental na manutenção da saúde e da vida. É um cofator para mais de 300 reações enzimáticas, muitas das quais envolvem a geração de adenosina trifosfato (ATP), síntese de proteínas e ácidos nucleicos e regula o transporte transmembranar de outros íons, incluindo cálcio (Ca) e potássio (K), sendo assim, é essencial para a contração e relaxamento muscular, ritmo cardíaco, manutenção do tônus vascular e condução dos impulsos nervosos (AHMED *et al.*, 2019; DINICOLANTONIO *et al.*, 2018; FERRÈ *et al.*, 2019; GIMÉNEZ-MASCARELL *et al.*, 2018; LEENDERS *et al.*, 2019; NIELSEN *et al.*, 2018; ROSIQUE-ESTEBAN *et al.*, 2018).

A homeostase do magnésio é regulada pelo intestino, ossos e rins (figura 3). A absorção intestinal ocorre principalmente no intestino delgado (jejuno e íleo), variando entre 24-76% do magnésio ingerido e seu armazenamento ocorre principalmente nos ossos, podendo ser liberado lentamente para o plasma em caso baixa ingestão de magnésio. Essa absorção intestinal pode variar a depender da quantidade de magnésio ingerida e do estado do magnésio no corpo. O Mg não absorvido é eliminado nas fezes (AL ALAWI *et al.*, 2018; BAAJI *et al.*, 2015; PICKERING *et al.*, 2020).

Os rins são considerados os principais reguladores dos níveis corporais de magnésio. No entanto, a regulação e eliminação do magnésio em pessoas com doença renal são pouco estudadas. Os glomérulos filtram cerca de 2.400 mg de magnésio por dia e aproximadamente 95% do magnésio excretado é reabsorvido, principalmente pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle (65%) e em menor extensão nos túbulos distais (30%) (AL ALAWI *et al.*, 2018). Os rins conservam o magnésio de forma eficiente, em particular quando sua ingestão está baixa e têm papel vital na homeostase desse elemento, sendo capazes de eliminar 100% do magnésio filtrado em caso de sobrecarga (CUNNINGHAM *et al.*, 2012; LEENDERS *et al.*, 2019).

Em condições normais, o organismo humano adulto contém entre 21 a 28 g de magnésio (BLAINE *et al.*, 2015; SEVERO *et al.*, 2015), com aproximadamente 60% presente no osso, funcionando como reservatório para estabilizar a concentração sérica, 20% no músculo esquelético e 19% em outros tecidos moles e menos de 1% no meio extracelular. (BLAINE *et al.*, 2015; FIORENTINI, *et al.*, 2021; GLASDAM *et al.*, 2016; PICKERING *et al.*, 2020; SWAMINATHAN, *et al.*, 2003). No meio extracelular, 60% estão na forma iônica (livres), 35% ligados às proteínas e 7% formam complexos com ânions (bicarbonato, citrato e fosfato). A concentração no soro, em pessoas sem doença, varia de 2,1 a 3,1 mg/dL (RIELLA *et al.*, 2010).

Figura 3: Homeostase do magnésio. Representação das quantidades diárias de ingestão, reabsorção, excreção e distribuição do magnésio entre vários compartimentos dos tecidos. Em caso de deficiência de magnésio, tecidos como osso e músculo fornecem magnésio para restaurar as concentrações sanguíneas.



Fonte: Adaptado de Francisco et al. (2013)

Tanto a hipomagnesemia quanto a hipermagnesemia foram associadas a diferentes desfechos clínicos fatais e não fatais (MUÑOZ-CASTAÑEDA *et al.*, 2018; RODELO-HAAD *et al.*, 2020). Estudos experimentais e clínicos demonstraram que a depleção de magnésio pode levar à hipertensão arterial, à resistência à insulina e à disfunção endotelial; e ainda está associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares (SAKAGUCHI *et al.*, 2018).

A deficiência de magnésio pode ocorrer devido a uma ou mais causas como: redistribuição, redução da ingestão, diminuição da absorção intestinal, aumento da perda gastrointestinal e aumento da perda renal (AHMED *et al.*, 2019; SWAMINATHAN *et al.*, 2003; TINAWI *et al.*, 2020). Alguns medicamentos são conhecidos por influenciar os níveis séricos de magnésio por diferentes mecanismos (como por exemplo os aminoglicosídeos, beta-agonistas adrenérgicos, cisplatina, diuréticos de alça, ciclosporina A, entre outros). Assim também o uso de álcool pode afetar a absorção intestinal de magnésio (ALALAWI *et al.*, 2018).

De acordo com Swaminathan *et al* (2003) a diabetes mellitus, tanto o tipo I quanto o tipo II, são consideradas as causas mais comuns de deficiência de magnésio, com 25 a 39% dos pacientes afetados, por consequência do aumento da excreção ocasionado pela diurese osmótica ou, adicionalmente, por um defeito tubular específico. Além disso, o magnésio está envolvido em muitos dos sistemas enzimáticos que regulam a homeostase da glicose e, portanto,

alterações no metabolismo do magnésio podem influenciar a secreção de insulina, bem como a captação de glicose pelas células.

Diversos estudos têm comprovado que o magnésio está envolvido em vários processos fisiológicos, bioquímicos e celulares essenciais que regulam a função cardiovascular. Níveis reduzidos de magnésio foram associados à distúrbios cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, aterosclerose, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e arritmias cardíacas. Esse mineral desempenha um papel fundamental na modulação do tônus do músculo liso vascular, função da célula endotelial e excitabilidade miocárdica. Em virtude disso, nos últimos anos, os níveis nutricionais e séricos de magnésio têm recebido mais atenção e têm sido amplamente estudados (COURIVAUD e DAVENPORT, 2013; KOLTE *et al.*, 2014; KOSTOV *et al.*, 2018).

A hipermagnesemia é definida como níveis séricos de magnésio acima dos valores normais de referência. Não é frequente na população, devido à capacidade dos rins de excretar o excesso de magnésio (na ausência de qualquer doença renal). As principais causas de hipermagnesemia são a insuficiência renal, o aumento na ingestão de magnésio, a insuficiência suprarrenal, o hiperparatireoidismo, a hipocalcemia, os feocromocitomas, a lise tumoral e estados hipercatabólicos (RIELLA *et al.*, 2010). A hipermagnesemia grave é muito rara e podem se manifestar com mal-estar, distúrbios da articulação, ataxia, náuseas e vômitos rubor ou letargia. Níveis muito elevados de magnésio podem produzir disfunção cardíaca grave com hipotensão, assistolia ou mesmo morte por parada cardíaca (MUÑOZ-CASTAÑEDA *et al.*, 2018; RODELO *et al.*, 2020).

2.4 Magnésio e DRC

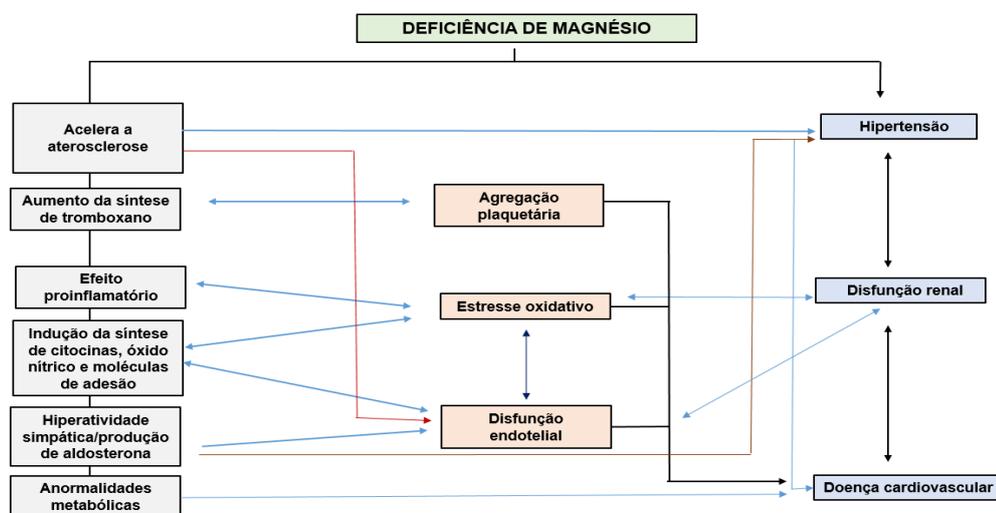
Um desequilíbrio na homeostase do magnésio, mais especificamente a hipomagnesemia, está relacionada ao desenvolvimento e progressão de diversas comorbidades, que estão intimamente associadas à DRC, das quais incluem diabetes mellitus, hipertensão arterial (dois principais fatores de risco para o desenvolvimento de DRC) e doenças cardiovasculares (DCV). A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade e morbidade em pacientes com DRC e a concentração de magnésio sérico está consistentemente associada a todas as causas de mortalidade cardiovascular em pacientes tratados com hemodiálise e em pacientes com DRC em fase não-dialítica. Diante disso, é plausível que a deficiência de magnésio contribua para a progressão da DRC (AZEM *et al.*, 2020; KANBAY *et al.*, 2010; XIONG *et al.*, 2019).

Estudos observacionais demonstraram que o magnésio possui propriedades

antiinflamatórias e antioxidantes e que a inflamação é considerada um fator de risco para declínio mais rápido da função renal. Isto porque a deficiência de magnésio induz uma resposta inflamatória que resulta na ativação de leucócitos e macrófagos, liberação de citocinas inflamatórias e pró-aterogênicas e produção excessiva de radicais livres (NIELSEN *et al.*, 2018). Diante disso, níveis mais baixos de magnésio sérico estão associados à um risco aumentado de DRC, bem como à elevada incidência e progressão para doença renal em estágio terminal (FERRÈ *et al.*, 2010; VAN LAECKE *et al.*, 2012; WAL-VISSCHER *et al.*, 2018).

Na DRC, é muito comum distúrbios no metabolismo mineral e ósseo (DMO) que são observados nos estágios iniciais e progridem com o declínio da função renal. Esses distúrbios se caracterizam pela presença de alterações dos níveis séricos de cálcio (Ca), fósforo (P), vitamina D (vit D) e hormônio da paratireoide (PTH), podendo contribuir para o desenvolvimento de calcificação vascular e mortalidade. Evidências científicas mostram uma associação significativa entre a densidade mineral óssea e os níveis de magnésio; além disso, publicações recentes sugerem que níveis normais de magnésio reduz as calcificações nas artérias coronárias e facilita a vasodilatação periférica. Nesse contexto, pacientes com DRC e hipomagnesemia podem ter maior risco de osteoporose, morbidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas (AL ALAWI *et al.*, 2018; RODELO *et al.*, 2020; ROSIQUE-ESTEBAN *et al.*, 2018) (figura 4).

Figura 4: Ilustração dos efeitos prejudiciais indiretos da deficiência de magnésio sobre a função renal



Fonte: Baseado em Rodelo-Haad et al. (2020)

Um estudo *in vitro* que investigou o efeito do magnésio na calcificação induzida por β -glicerofosfato (BGP), inibidor clássico da serina-treonina fosfatase, mostrou que o magnésio

inibe fortemente a apoptose de células musculares lisas vasculares induzida por fosfato, um processo chave de calcificação vascular (CV), comum em pacientes que sofrem de DRC, que acaba levando a altas taxas de mortalidade em comparação com a população em geral. Nesse experimento, o magnésio foi capaz de restaurar o dano celular induzido por BGP prejudicando o crescimento do cristal de hidroxiapatita e conseqüentemente diminuindo a deposição de cálcio, demonstrando que o magnésio tem, em parte, ações calcimiméticas em termos de estimulação do receptor sensível ao cálcio (CaSR), sendo um inibidor potente da calcificação vascular. Esse achado pode sugerir que o magnésio também interfira em outras condições patológicas nas quais a toxicidade do fosfato está envolvida, como a progressão da DRC. A hiperfosfatemia e uma carga tubular excessiva de fosfato induzem dano renal por lesão tubular renal, fibrose intersticial e inflamação (KIRCELLI *et al.*, 2012; SAKAGUCHI *et al.*, 2018).

2.5 Fração de excreção de magnésio (FEMg)

A excreção fracionada (FE) de um constituinte pelos rins é a porcentagem filtrada pelo glomérulo que não é reabsorvida e é posteriormente excretada na urina. Pode ser útil para avaliar a adequação nutricional, os distúrbios metabólicos e a função renal, em particular, os túbulos renais. Dessa forma, um aumento da FE indica uma diminuição na reabsorção ou aumento na excreção de uma determinada substância pelos rins (LEFEBVRE, *et al.* 2008; PEROTTA, *et al.*, 2018).

À medida que a taxa de filtração glomerular diminui na doença renal crônica, podem acontecer algumas alterações com os elementos divalentes do organismo, incluindo o magnésio. Esses desequilíbrios podem ser observados pela determinação da fração de excreção (FE) desses elementos (KUNG *et al.*, 2017). Embora os rins exerçam papel “chave” na regulação da excreção urinária de magnésio, sendo altamente adaptável às necessidades do organismo, distúrbios relacionados à estrutura e função do epitélio tubular podem afetar a sua reabsorção aumentando a perda na urina (NOIRI *et al.*, 2015). Além do mais, distúrbios no metabolismo do magnésio podem aparecer antes de anormalidades de outros cátions e ânions, indicando a FEMg como o índice potencialmente mais sensível para detectar distúrbio precoce na estrutura e na função tubular, mostrando-se diretamente correlacionada com a extensão da doença tubulointersticial, reconhecida como um sinal importante que determina a gravidade da doença no contexto das glomerulonefropatias (DEEKAJORNDECH *et al.*, 2007).

Ozcelik *et al* (2019) observou que a FEMg aumenta gradualmente com o avanço da doença renal crônica, uma vez que a reabsorção esteja prejudicada. Esse aumento também foi

relacionado ao grau de dano histológico do interstício na nefrite tubulointersticial (NTI). Distúrbios associados à função do epitélio tubular podem afetar a reabsorção de magnésio e causar maior perda na urina. Com isso, a elevação nos níveis de FEMg pode indicar a presença de dano tubular ou um distúrbio que afeta a função tubular.

Na doença renal crônica, a perda da função renal é compensada pelo aumento da excreção fracionada de magnésio, mantendo assim, os níveis séricos, de magnésio, dentro da faixa de normalidade. Entretanto, com a piora da função renal principalmente para os estágios mais avançados da doença (estágios 4 e 5), os mecanismos compensatórios falham e podem ser insuficientes para equilibrar a absorção intestinal e a excreção renal de magnésio. Assim, a excreção quantitativa de magnésio tende a diminuir e a hipermagnesemia se desenvolve frequentemente quando a TFG se torna menor que 10 mL/min. Associado a isso, pacientes com DRC em diálise geralmente apresentam elevada concentração de magnésio sérico e consequentemente maior risco de sobrecarga aguda e crônica de magnésio (AZEM *et al.*, 2020; CUNNINGHAM *et al.*, 2012; SPIEGEL *et al.*, 2011; WAL-VISSCHER *et al.*, 2018;). Nos últimos anos, estudos observacionais mostraram que concentrações mais altas de magnésio sérico, acima dos valores de referência, estão associadas a uma mortalidade mais baixa por todas as causas em pacientes tratados com hemodiálise (LEENDERS *et al.*, 2019).

Futrakul *et al.*, (2017), em uma revisão de literatura sobre biomarcadores para doenças renais microvasculares e doença renal diabética em estágio inicial, demonstrou que o aumento da FEMg está correlacionado com a gravidade clínica da doença renal diabética e que esse marcador seria capaz de reconhecer a doença renal diabética precoce. Hsiao *et al* (2020), demonstraram que a FEMg varia em diferentes estágios da DRC aumentando com o declínio da função renal.

Os marcadores utilizados atualmente, apresentam limitações relevantes; principalmente no que diz respeito à não detecção de alterações nos estágios iniciais das doenças renais (GOUNDEN *et al.*, 2021). Nesse sentido, tem crescido o interesse por novos biomarcadores que melhor avaliem a função renal ou que possam complementar os já são utilizados.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Verificar a relação do magnésio sérico e urinário com biomarcadores laboratoriais da função renal em pessoas com doença renal crônica não-dialítica e analisar o poder de predição da fração de excreção de magnésio (FEMg) como biomarcador de doença renal.

3.2 Específicos

- Descrever as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais da população em estudo;
- Classificar os participantes de acordo com o estágio da doença renal crônica;
- Determinar os níveis séricos e urinários de magnésio e biomarcadores da função renal entre os participantes;
- Correlacionar o estágio da doença renal com a fração de excreção de magnésio (FEMg), e com os níveis séricos e urinários de magnésio;
- Correlacionar os biomarcadores da função renal com a fração de excreção de magnésio (FEMg).
- Verificar a sensibilidade e especificidade da FEMg e identificar o ponto de corte com maior acurácia para a FEMg na detecção de doença renal crônica.

4 ARTIGO

Revista de submissão: Journal of Biomedical Science

Fator de impacto / 2021: 2,182

Qualis Novo: A4

Qualis vigente: A2 MEDII

FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE MAGNÉSIO (FEMg) E ASSOCIAÇÃO COM BIOMARCADORES DE FUNÇÃO RENAL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA

Alessandra Costa de Sales Muniz^a, Carla Déa Trindade Barbosa^a, Alice de Sá Ferreira^b, Dyego José de Araújo Brito^c, Raimunda Sheyla Carneiro Dias^c, Mario Bernardo Filho^c, Denizar Vianna Araújo^c, Sally Cristina Moutinho Monteiro^d, Natalino Salgado Filho^d.

a Farmacêuticas do Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) e discentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto-UFMA

b Farmacêutica e discente do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão.

c Profissionais e Pesquisadores do Centro de Prevenção de Doenças Renais do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

d Docentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão.

Autor correspondente: Alessandra Costa de Sales Muniz.

alessandramuniz02@hotmail.com

Rua Viriato Corrêa, nº189, Santo Antonio. São Luís/MA.

Resumo

Introdução: O magnésio desempenha papel importante em inúmeras funções fisiológicas do corpo como sinalização celular, produção de energia, metabolismo, crescimento e proliferação celular, síntese de biomacromoléculas, entre outros. Tem o rim como principal regulador de seus níveis corporais e desequilíbrios na homeostase desse elemento, estão relacionados ao desenvolvimento e progressão de diversas comorbidades associadas à DRC, das quais incluem diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DCV). Atualmente sabe-se que a fração de excreção de magnésio (FEMg) pode ser um parâmetro importante para monitorar a função renal, podendo ser utilizada como um preditor de progressão da doença renal crônica. Este estudo avaliou a associação entre a FEMg e marcadores laboratoriais de função renal em portadores de doença renal crônica não-dialítica e identificou um ponto de corte para diagnóstico de disfunção renal. **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico do tipo

transversal, realizado em 128 pacientes portadores de DRC não-dialítica (estágios 3A, 3B e 4) em tratamento no centro de prevenção de doenças renais (CPDR) do Hospital Universitário da Universidade Federal Maranhão (HU-UFMA) e 110 controles (indivíduos com eTFG > 60 ml/min/1,73 m²). Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais (cistatina C sérica, creatinina sérica e urinária, albumina sérica e urinária, magnésio sérico e urinário; e relação albumina/creatinina). Os níveis urinários de magnésio foram avaliados através da excreção diária total e pela fração de excreção (FEMg) e a Taxa de Filtração Glomerular estimada através da fórmula CKD-EPI. **Resultados:** Dentre os participantes (casos e controles), houve predomínio do sexo feminino (59,2%) e cor da pele autodeclarada não branca (83,2%). A hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus estavam presentes em 89,8% e 46,0% dos participantes, com DRC, respectivamente. A FEMg esteve correlacionada aos biomarcadores de função renal (eTFG, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas), exceto com a relação albuminúria/creatininúria (RAC) e foi significativamente maior no grupo de pacientes com DRC em comparação com o grupo controle, aumentando à medida que a eTFG diminuía. Apresentou melhor poder de predição (área sob a curva 0,933) e sensibilidade (88,37%) no estágio mais avançado da doença (DRC 4). O ponto de corte > 4,68% determinou uma estimativa mais precisa para a redução da TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m². **Conclusão:** Este estudo revelou que a FEMg pode ser um marcador útil na investigação de disfunções do sistema renal, principalmente em relação à progressão e gravidade da DRC, em complemento a outros marcadores renais.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Fração de Excreção de Magnésio (FEMg); marcador de Função Renal

Abstract

Introduction: Magnesium plays an important role in numerous physiological functions of the body, cell signaling, energy production, metabolism, cell growth and proliferation, synthesis of biomacromolecules, among others. It has the kidney as the main regulator of its body levels and imbalances in the homeostasis of this element are related to the development and progression of several comorbidities associated with CKD, which include diabetes mellitus, arterial hypertension and cardiovascular diseases (CVD). It is currently known that the fraction of magnesium excretion (FEMg) can be an important parameter to monitor renal function, and can be used as a predictor of progression of chronic kidney disease. This study evaluated the association between FEMg and laboratory markers of renal function in patients with non-

dialytic chronic kidney disease and identified a cut-off point for the diagnosis of renal dysfunction. **Methods:** This is an analytical case-control study, carried out in 128 patients with non-dialytic CKD (stages 3A, 3B and 4) undergoing treatment at the kidney disease prevention center (CPDR) of the University Hospital of the University Federal Maranhão (HU-UFMA) and 110 controls (GFR>60 ml/min/1.73 m²). Sociodemographic, clinical and laboratory data were collected (serum cystatin C, serum and urinary creatinine, serum and urinary albumin, serum and urinary magnesium, and albumin/creatinine ratio). Urinary magnesium levels were evaluated through total daily excretion and fraction of excretion (FEMg) and Glomerular Filtration Rate estimated through the CKD-EPI formula. **Results:** Among the participants (cases and controls), there was a predominance of females (59.2%) and self-declared non-white skin color (83.2%). Systemic arterial hypertension and diabetes mellitus were present in 89.8% and 46.0% of participants with CKD, respectively. FEMg was correlated with renal function biomarkers (eGFR, serum creatinine, cystatin C and 24-hour albuminuria), except for the albuminuria/creatininuria ratio (ACR) and was significantly higher in the group of patients with CKD compared to the control group, increasing as the eTFG decreased. It showed better predictive power (area under the curve 0.933) and sensitivity (88.37%) in the most advanced stage of the disease (CKD 4). The cutoff point > 4.68% determined a more accurate estimate for the reduction of GFR below 60 mL/min/1.73m². **Conclusion:** This study revealed that FEMg can be a useful marker in the investigation of renal system dysfunctions, especially in relation to the progression and severity of CKD, in addition to other renal markers.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é uma condição clínica caracterizada pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais. É considerada um problema global tendo grande impacto na vida dos pacientes, nos serviços de saúde e na sociedade, com elevado custo socioeconômico [1, 2, 3, 4] e devido à sua natureza insidiosa, raramente é diagnosticada em estágios iniciais. É uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, com prevalência global estimada entre 11 e 14% e crescimento anual alarmante [5, 6], principalmente devido ao aumento do diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e ao envelhecimento da população [7].

O ritmo de progressão da doença pode ser reduzido ou ter melhores desfechos clínicos a partir do tratamento conservador (TC), que consiste em retardar a perda progressiva da função renal e prevenir ou controlar complicações, através da detecção precoce e do tratamento

adequado [8]. Nesse contexto, a descoberta de novos biomarcadores para avaliação de risco, diagnóstico precoce e prognóstico da doença renal tem sido um dos principais interesses das pesquisas envolvendo o sistema renal [9]. Principalmente devido às limitações dos biomarcadores atualmente utilizados para avaliar a função renal, tanto para diagnóstico precoce quanto para identificar a progressão da doença [9, 10, 11].

O magnésio (Mg) é o quarto cátion mais abundante no organismo, e o segundo mais prevalente no meio intracelular. É um íon fundamental na manutenção da saúde e da vida, sendo cofator para mais de 300 reações enzimáticas. É responsável pela regulação de diversas funções essenciais, como a contração e relaxamento muscular, ritmo cardíaco, manutenção do tônus vascular e condução dos impulsos nervosos. Ademais, desempenha papel vital na produção de energia, transporte transmembrana ativo de outros íons, síntese de materiais nucleares e desenvolvimento ósseo [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Desequilíbrios na homeostase do magnésio, mais especificamente a hipomagnesemia, estão relacionados ao desenvolvimento e progressão de diversas comorbidades, que estão intimamente associadas à DRC, das quais incluem diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DCV), as quais são as principais causas de mortalidade e morbidade em pacientes com DRC [20, 21, 22].

Já foi evidenciado que alterações glomerulares, nos distúrbios renais, podem desencadear aumento da excreção FEMg como mecanismo compensatório e que além disso alterações tubulares podem afetar a reabsorção do magnésio [23, 17]. Além disso, o FEMg já foi estabelecido com um marcador sensível para detectar anormalidades precoces na estrutura tubulointersticial do rim e que esse parâmetro pode ser um importante marcador de dano renal (24, 25, 26, 27, 28). Contudo, esses trabalhos destacaram a necessidade de mais pesquisas para apoiar seu potencial como marcador de função renal). Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a associação da FEMg com os marcadores laboratoriais da função renal e estabelecer um ponto de corte para diagnóstico de disfunção renal utilizando a FEMg.

Métodos

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal realizado com pessoas portadoras de doença renal crônica não-dialítica nos estágios 3A, 3B e 4, segundo a classificação da organização internacional “Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)” e um grupo controle.

Período e local de estudo

A captação de participantes e os procedimentos clínicos e coleta de material biológico ocorreram no Centro de Prevenção de Doenças Renais (CPDR), da Unidade do Rim do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA, entre agosto de 2019 a julho de 2021. O CPDR é o centro de referência no Estado para investigação, diagnóstico e tratamento de doenças renais.

Os possíveis participantes foram abordados, no CPDR que conta com equipe multidisciplinar, de forma cordial, para o convite em participar da pesquisa e a explicitação dos seus objetivos. Os que concordaram em participar da pesquisa, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Todos foram informados previamente, oralmente e por escrito sobre a data da coleta do material biológico e como realizar corretamente a coleta de urina de 24 horas.

As análises laboratoriais foram realizadas na Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade (ULACH) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA.

Amostra

Estudamos indivíduos de ambos os sexos com idade \geq a 18 anos, os indivíduos foram alocados em 2 grupos de estudo. O Grupo 1 foi composto por 110 participantes com TFG $>60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, creatinina sérica 0,50 a 0,90 mg/dL para mulheres e 0,70 a 1,20 mg/dL para homens, e albumina urinária de 24 horas $< 30\text{ mg}/24\text{h}$. O Grupo 2 foi constituído por 128 pessoas com DRC em fase não-dialítica nos estágios 3A, 3B e 4 (TFG entre $15\text{-}59\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), com acompanhamento regular, há pelo menos 1 ano, no CPDR.

Não foram incluídas gestantes, pessoas que possuem doenças crônicas consumptivas, doenças autoimunes, com infecção urinária, aminoglicosídeos, beta-agonistas adrenérgicos, cisplatina, ciclosporina A, teofilina, álcool em uso de diuréticos de alça (suspenso 24 horas antes da coleta); bem como pessoas com hipomagnesemia com necessidade de reposição. Foram excluídos da pesquisa pessoas com amostras de urina de 24 horas com volume inferior a 400 mL e com amostras (sangue ou urina) insuficientes ou inadequadas para análise laboratorial.

Coleta de dados

Foi aplicado um questionário pré-codificado, com o objetivo de obter informações referentes aos dados sociodemográficos, de saúde, clínicos e estilo de vida dos participantes.

Os pesquisadores foram previamente treinados sobre todos os procedimentos do projeto, sendo as entrevistas realizadas antes do atendimento ambulatorial no CPDR.

As variáveis demográficas e sociais utilizadas no presente estudo foram: sexo, idade (anos), cor da pele, escolaridade e situação conjugal. O critério utilizado para definição de cor da pele foi o mesmo utilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [29]. A informação relacionada à escolaridade foi categorizada em anos de estudo: 0-4 anos, 5-8 anos e >8 anos. Além disso, coletou-se dados sobre uso de tabaco (≥ 1 cigarro/dia) e prática de atividade física (≥ 3 vezes por semana). Foram aferidos peso (kg) e altura (m) para cálculo do índice de massa corporal (IMC, calculado como Kg/m^2) (OMS, 1998), bem como a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou diabetes mellitus (DM). Foram considerados portadores de HAS e DM pacientes com diagnóstico médico prévio e que estivessem em uso de medicamento específico.

Análises laboratoriais

As análises laboratoriais incluíram as determinações de cistatina C sérica, albumina sérica e urinária, creatinina sérica e urinária, magnésio sérico e urinário. A albuminúria foi determinada em amostra de urina de 24 horas e amostra isolada corrigida pela creatininúria, através do cálculo da razão albuminúria/creatininúria (RAC).

Os níveis urinários de magnésio foram avaliados através da excreção diária total (urina de 24 horas) e pela fração de excreção (FEMg). O cálculo da fração de excreção urinária do magnésio foi realizado através da fórmula: $[\text{MgU} \times \text{CrP}] / (0,7 \times \text{MgP}) \times \text{CrU} \times 100$, onde: MgU=magnésio urinário; CrP=creatinina plasmática; MgP=magnésio plasmático; CrU=creatinina urinária [30].

Os testes foram realizados no analisador automatizado COBAS 6000, módulo c501 da empresa Roche diagnóstica. A cistatina C e albumina na urina foram realizadas pelo método Imunoturbidimétrico e as demais dosagens por ensaio colorimétrico.

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi calculada com a fórmula derivada do estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI) [31], utilizando a creatinina como referência para o cálculo. A partir dos resultados encontrados, foi possível obter o estadiamento da DRC em estágios 3A, 3B e 4 [32].

Análise Estatística

Trata-se de um estudo de transversal com 238 pacientes. A análise dos dados foi realizada considerando grupos: Grupo 1 (grupo caso) e Grupo 2 (grupo controle). O Grupo 1

foi subdividido em estágios da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular em DRC 3A (45 a 59 mL/min/1,73m²), DRC 3B (30 a 44 mL/min/1,73m²) e DRC 4 (15 a 29 mL/min/1,73m²). As variáveis descritivas foram analisadas em formato de proporção através do teste do qui-quadrado. As variáveis numéricas foram testadas quanto a normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Assim, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para comparar as medianas dos dados numéricos entre os grupos que apresentavam distribuição não paramétrica e o teste post-hoc de Dunn para verificar em qual grupo estava a diferença significativa da mediana. Ademais, com a finalidade de verificar a correlação entre os marcadores de DRC foi utilizada a correlação de Spearman. Ainda, para verificar a associação entre a FEMg e os demais parâmetros laboratoriais, bem como o poder de predição da presença de DRC foi utilizado modelos de curva ROC (Operating Characteristic Curve). As análises foram realizadas no programa estatístico SPSS versão 24 e MedCalc Software, considerando um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

O estudo foi composto por 238 participantes, divididos entre grupos caso (128 participantes) e grupo controle (110 participantes). O grupo caso foi subdividido de acordo com o estágio da doença renal crônica em 3A (28 pessoas), 3B (56 pessoas) e 4 (44 pessoas). Dentre os participantes (casos e controles), houve predomínio do sexo feminino (59,2%) e cor da pele autodeclarada não branca (83,2%). Em relação à escolaridade, 67,6% afirmaram possuir o ensino fundamental e no que se refere à situação conjugal, 62,2% moravam com companheiro (casados/união estável). Os participantes informaram que 6,3% eram fumantes e 54,2% não praticavam atividade física. Ainda nesta amostra, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus estavam presentes em 89,8% e 46,0% dos participantes, com doença renal crônica, respectivamente. Ao comparar as proporções entre os grupos, sobre os dados sociodemográficos e de saúde as variáveis: sexo, cor da pele, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e escolaridade apresentaram significância estatística ($p < 0,05$). Dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas de pacientes com doença renal crônica em tratamento não-dialítico e grupo controle. São Luís, MA, 2019-2021.

Variáveis	Total N=238 (%)	Controle N=110 (%)	DRC 3A N=28 (%)	DRC 3B N=56 (%)	DRC 4 N=44 (%)
Idade*(Mediana e IQR)	59,00 (47-67)	51,5 (40,7-59,2)	70 (63,2-73)	65 (59-70)	60,50 (50,2-70)
Sexo*					
Feminino	141 (59,2)	74 (53,6)	14 (50)	26 (46,4)	27 (61,4)
Masculino	97 (40,8)	36 (46,4)	14 (50)	30 (53,6)	17 (38,6)
Cor da Pele*					
Branca	40 (16,8)	11 (10)	5 (17,9)	16 (28,6)	8 (18,2)
Não Branca	198 (83,2)	99 (90)	23 (82,1)	40 (71,4)	36 (81,8)
Escolaridade*					
Sem Escolaridade	17 (7,1)	4 (3,6)	4 (14,3)	3 (5,4)	6 (13,6)
Fundamental I	60 (25,2)	16 (14,5)	10 (35,7)	20 (35,7)	14 (31,8)
Fundamental II	101 (42,4)	40 (46,7)	12 (42,9)	27 (48,2)	22 (50)
Ensino Médio	37 (15,5)	27 (24,5)	2 (7,1)	6 (10,7)	2 (4,5)
Universidade	23 (9,7)	23 (20,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Situação Conjugal					
Sem companheiro	90 (37,8)	42 (38,2)	13 (46,4)	19 (33,92)	16 (36,4)
Com companheiro	148 (62,2)	68 (61,8)	15 (53,6)	37 (66,08)	28 (63,6)
Tabagismo *					
Não	223 (93,7)	103 (93,6)	15 (89,3)	54 (96,4)	41 (93,2)
Sim	15 (6,3)	7 (6,4)	3 (10,7)	2 (3,6)	3 (6,8)
Atividade Física					
Não	129 (54,2)	70 (63,6)	14 (50)	23 (41,1)	22 (50)
Sim	109 (45,8)	40 (36,4)	14 (50)	33 (58,9)	22 (50)
Hipertensão Arterial*					
Não	90 (37,8)	77 (70)	4 (14,3)	5 (8,9)	4 (9,1)
Sim	148 (62,2)	33 (30)	24 (85,7)	51 (91,1)	40 (90,9)
Diabetes Mellitus*					
Não	173 (72,7)	110 (100)	16 (57,1)	31 (55,4)	22 (50)
Sim	59 (24,8)	0 (0)	12 (42,9)	25 (44,6)	22 (50)

Dados apresentados em formato de proporção. Comparação entre os grupos foi realizada utilizando o teste do qui-quadrado para três ou mais grupos independentes. *p-valor <0.05. Legenda: DRC. Doença Renal Crônica

Os dados laboratoriais dos participantes encontram-se na Tabela 02. O IMC apresentou maior valor de mediana no grupo DRC 3A (28,65; IC 95% 24,2-42,5). A mediana da creatinina sérica foi maior no grupo DRC 4 (2,44; IC 95% 2,06-3,02) e a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) foi maior no grupo controle (88,23, IC 95% 77,15-102,28). A Cistatina C demonstrou maior mediana no grupo DRC 4 (2,41; IC 95% 2,18-2,84).

A albumina sérica apresentou mediana maior nos grupos DRC 3A (4,50; IC 95% 4,22-4,75) e DRC 3B (4,50; IC 95% 4,20-4,70), por outro lado, a albumina na urina de 24 horas teve maior mediana no grupo DRC 4 (269,53; IC 95% 50,05-646,15), assim também a RAC

apresentou maior valor de mediana no grupo DRC 4 (279,72; IC 95% 58,70-665,90).

O magnésio sérico demonstrou maiores medianas nos grupos DRC 3A (2,20; IC 95% 2,00-2,21) e DRC 4 (2,20; IC 95% 2,00-2,27), porém sem significância estatística. O mg na urina de 24 horas apresentou maior valor de mediana no grupo DRC 3B (90,21; IC 95% 66,27-112,16), e o magnésio na urina isolada no grupo controle (5,75; IC 95% 3,57-7,75). Por fim, a FEMg também demonstrou maior mediana no grupo DRC 4 (7,48; IC 95% 4,54-10,94). Ressalta-se que o estudo mostrou uma diferença estatística significativa entre os valores da FEMg nos controles e estágios 3A, 3B e 4, com aumento da excreção associado a pior estágio da DRC.

As variáveis: idade, eTFG, creatinina sérica, cistatina C, albumina sérica, albumina na urina de 24 horas, RAC, magnésio na urina de 24 horas, magnésio na urina isolada, e FEMg apresentaram significância estatística quando analisados os valores de medianas entre os grupos pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Assim, o teste post-hoc de comparações múltiplas de Dunn foi utilizado para verificar em quais grupos das variáveis significativas no teste de Kruskal-Wallis encontrava-se a diferença significativa da mediana. Dados apresentados na Tabela 02.

Para a variável eTFG percebeu-se com o teste post-hoc que o grupo DRC 4 apresentou variabilidade de mediana significativa quando comparado aos grupos DRC 3A, DRC 3B e Controle, ainda o grupo DRC 3A evidenciou diferença de mediana entre os grupos DRC 3B e Controle, bem como o grupo DRC 3B apresentou diferença de mediana com o grupo controle. De forma semelhante a creatinina também demonstrou as mesmas relações quanto a variabilidade da mediana. Dados apresentados na Tabela 02.

Na Cistatina C, o grupo DRC 3A demonstrou diferença significativa de mediana em relação aos grupos Controle e DRC 4, da mesma forma o grupo DRC 3B também apresentou diferença significativa de mediana quando comparado aos grupos Controle e DRC 4, além disso, o grupo controle também foi significativo em relação ao grupo DRC 4. No que concerne à albumina sérica o grupo DRC 4 também foi o que apresentou significância estatística no valor de mediana quando comparado aos grupos DRC 3A, DRC 3B e DRC 4. Dados apresentados na Tabela 02.

Quanto à albumina na urina de 24 horas observou-se que o grupo DRC 3A apresentou mediana significativamente diferente dos grupos Controle e DRC 4, ainda, o grupo DRC 3B foi significativo quando em relação ao grupo controle, ademais, o grupo controle apresentou diferença de mediana quando comparado ao grupo DRC 4. Para a RAC a mediana que apresentou diferença significativa foi o grupo DRC 3A com os grupos Controle e DRC 4, além

disso, o grupo DRC 3B apresentou diferença significativa em relação ao grupo controle, e por fim o grupo controle teve mediana diferente estatisticamente do grupo DRC 4. Dados apresentados na Tabela 02.

O magnésio na urina de 24 horas apresentou diferença significativa nos valores de mediana no grupo DRC 3B quando comparado ao grupo controle. Já o magnésio da urina isolada demonstrou diferença na variabilidade de mediana entre os grupos DRC 3B e controle, bem como no grupo controle quando comparado ao grupo DRC 4. Por fim, no que se refere à FEMg o grupo DRC 3A apresentou diferença de mediana quando comparado aos grupos controle e DRC4, ainda, o grupo DRC 3B demonstrou diferença de mediana significativa com o grupo controle e por fim o grupo controle ainda apresentou variabilidade de mediana significativa com o grupo DRC4. Dados apresentados na Tabela 02.

Tabela 02. Dados laboratoriais de pacientes com doença renal crônica em tratamento não-dialítico e grupo controle. São Luís, MA, 2019-2021.

Variável	Controle N= 110 Mediana (IC 95%)	DRC 3A N=28 Mediana (IC 95%)	DRC 3B N=56 Mediana (IC 95%)	DRC 4 N=44 Mediana (IC 95%)
IMC (kg/m ²)	27,94 (24,6-40,7)	28,65 (24,2-42,5)	27,30 (24,3-38,8)	26,50 (24,4-49,3)
eTFG (mL/min/1,73m ²)*	88,23 (77,15-102,28)	53,47 (48,88-58,32)	36,17 (33,48-41,07)	24,31 (21,38-25,87)
Creatinina (mg/dL)*	0,83 (0,74-0,95)	1,23 (1,10-1,32)	1,69 (1,53-1,90)	2,44 (2,06-3,02)
Cistatina C (mg/dL)*	0,88 (0,80-0,98)	1,29 (1,18-1,43)	1,69 (1,53-1,91)	2,41 (2,18-2,84)
Albumina sérica (mg/dL)*	4,40 (4,20-4,70)	4,50 (4,22-4,75)	4,50 (4,20-4,70)	4,20 (4,10-4,60)
Albuminúria 24h (mg/24h)*	4,84 (2,47-7,46)	19,28 (6,70-63,41)	62,26 (10,04-227,61)	269,53 (50,05-646,15)
RAC (mg/g de creatinina)*	4,76 (3,02-8,95)	27,13 (7,58-27,13)	68,57(6,85-367,44)	279,72 (58,70-665,90)
Magnésio Sérico (mg/dL)	2,10 (1,90-2,20)	2,20 (2,00-2,21)	2,10 (1,92-2,27)	2,20 (2,00-2,27)
Magnésio na Urina de 24 horas (mg/24h)*	65,18 (45,71-88,50)	75,37 (57,35-88,32)	90,21 (66,27-112,16)	77,80 (57,97-101,28)
Magnésio na Urina Isolada (mg/dL)*	5,75 (3,57-7,75)	5,45 (3,30-6,10)	4,50 (3,32-5,67)	3,85 (2,75-4,95)

FEMg(%)*	2,63 (1,92-3,83)	3,77 (3,02-5,15)	5,61 (3,67-8,75)	7,48 (4,54-10,94)
----------	------------------	------------------	------------------	-------------------

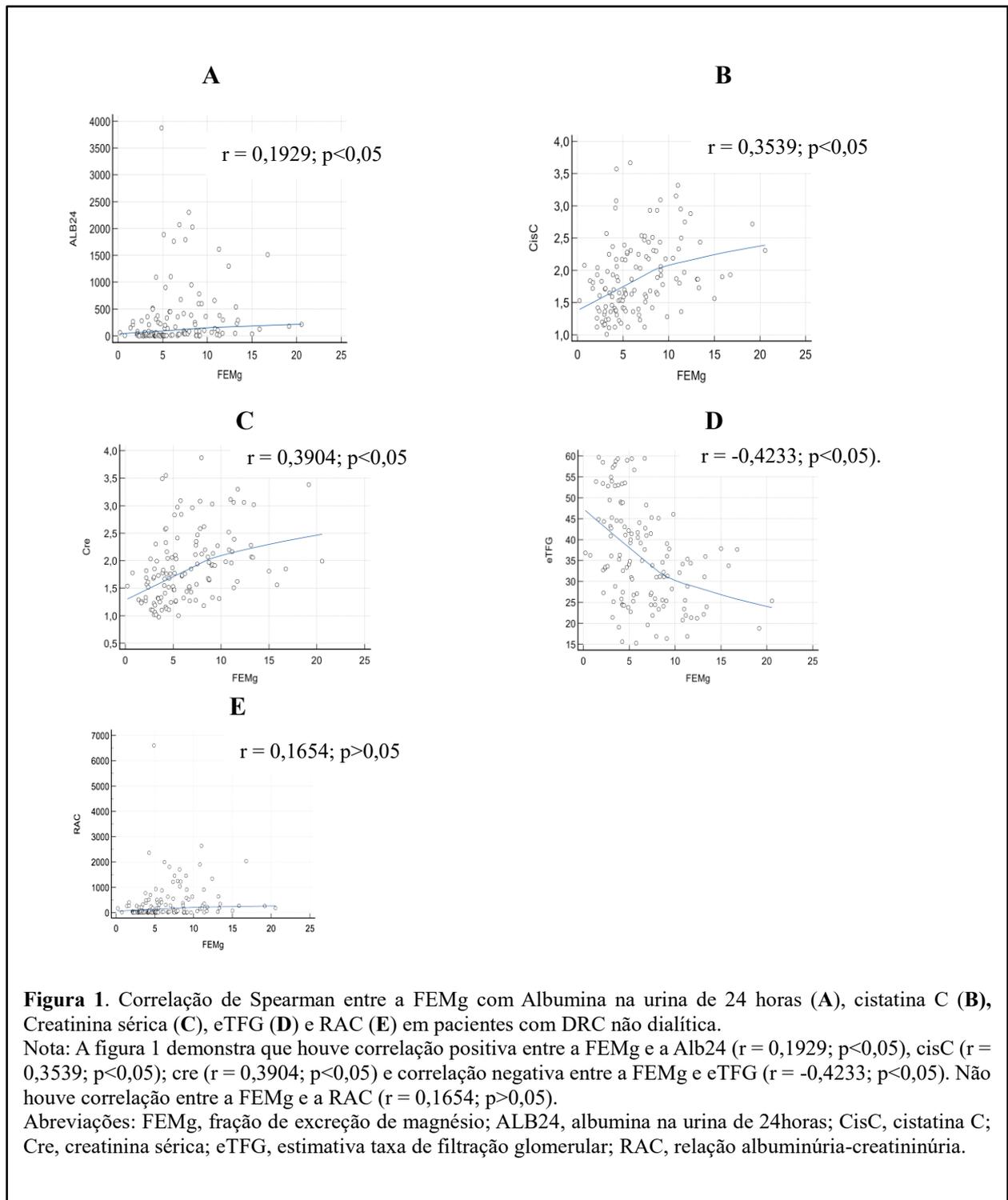
Dados apresentados em formato de mediana e intervalo de confiança. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o teste do Kruskal-Wallis para três ou mais grupos independentes. *p-valor <0.05. Legenda: IMC: índice de massa corporal; DRC = Doença Renal Crônica; eTFG = estimativa de Taxa de Filtração Glomerular; RAC = Relação Albuminúria-Creatininúria; FEMg = Fração de Excreção de Magnésio.

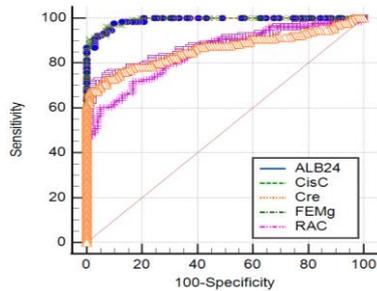
Quanto às análises de correlações foi possível verificar que a correlação entre a FEMg e albumina na urina de 24 horas demonstraram correlação positiva com coeficiente de correlação de Spearman no valor de 0,1929 ($p < 0,05$). Tal correlação evidencia que a medida que FEMg aumenta a albumina na urina de 24 também aumenta, por outro lado, trata-se de uma correlação fraca ($r \leq 0,30$) (Figura 1A). No que concerne à correlação entre a Cistatina C e a FEMg o índice de correlação de Spearman foi de 0,3539 ($p < 0,05$), sendo uma correlação positiva moderada, ou seja, a medida que a FEMg aumenta os níveis séricos de cistatina também aumentam (Figura 1B). A correlação entre a creatinina e FEMg foi 0,3904 ($p < 0,05$), sendo moderada, isto é, à medida que aumenta a FEMg os níveis séricos de creatinina aumentam (Figura 1C). Em relação à FEMg e a eTFG, o índice de correlação foi negativo apresentando valor de -0,4233 ($p < 0,05$), uma correlação moderada, ou seja, à medida que a FEMg aumenta a eTFG diminui (Figura 1D). Finalmente, quanto à correlação entre a RAC e a FEMg, o coeficiente de correlação foi igual a 0,1654 ($p > 0,05$), sem significância estatística, demonstrando uma correlação fraca (Figura 1E).

No que concerne à associação entre os biomarcadores de diagnóstico e progressão da DRC, utilizou-se um modelo de curva ROC para avaliação do poder de predição da doença, utilizando-se neste primeiro momento somente a predição para DRC sem divisão por estágio. Dessa maneira, a creatinina sérica e a cistatina C demonstraram maior poder de predição quanto ao paciente possuir ou não DRC, apresentando, respectivamente, 0,991 e 0,990 de área abaixo da curva. A albumina na urina de 24 horas, a RAC e a FEMg também demonstraram bom poder de predição, respectivamente com 0,881, 0,862 e 0,846 de área sob a curva. O modelo da curva ROC, bem como a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores para DRC sem divisão por estágio, estão representados na Figura 2A.

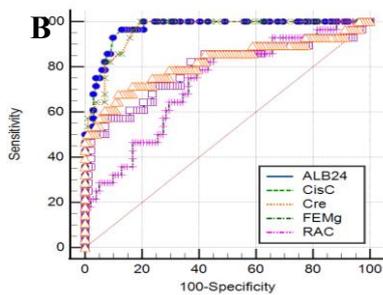
As outras análises de poder de predição dos biomarcadores foram estratificadas por estágio da DRC. Dessa maneira, para o grupo 3A a albumina na urina de 24 horas apresentou área sob a curva de 0,791, a cistatina C de 0,967, a creatinina sérica de 0,950, a FEMg de 0,724 e a RAC de 0,812 (Figura 2B). Em relação ao estágio 3B da DRC, a albumina na urina de 24

horas apresentou área sob curva de 0,872, a cistatina C de 0,993, a creatinina de 1,000, a FEMg de 0,840, e a RAC de 0,822 (Figura 3C). No que se refere ao estágio 4 quanto ao poder de predição avaliado pela curva ROC, foi possível verificar que a Albumina na urina de 24 horas apresentou área sob curva de 0,950, a cistatina C de 1,000; a creatinina de 1,000; a FEMg de 0,933 e a RAC de 0,942 (Figura 3D). Os modelos da curva ROC, bem como a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores para DRC nos estágios 3A, 3B e 4, estão representados nas Figuras 2B, 2C e 2D respectivamente.

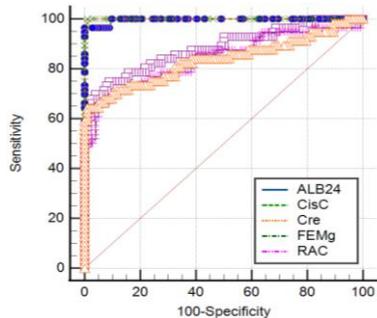


A

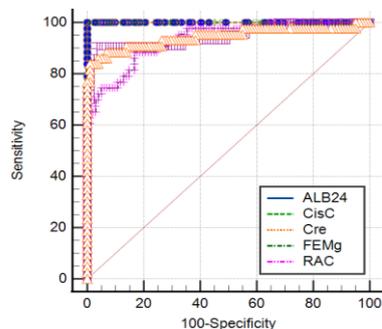
	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de Corte
Alb24 h	70,31%	98,18%	>21,8
Cis C	92,20%	96,10%	>1,19
Cre	90,62%	99,09%	>1,18
FEMg	60,20%	95,45%	>4,68
RAC	72,66%	92,73	>18,15

B

	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de Corte
Alb24 h	57,14%	91,82%	>13,8
CisC	96,43%	87,25%	>1,08
Cre	100%	79,09%	>0,96
FEMg	85,71%	52,73%	>2,69
RAC	67,86%	86,36%	>12,21

C

	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de Corte
Alb24 h	66,67%	98,18%	>21,8
Cis C	94,74	100%	>1,29
Cre	100%	99,09%	>1,18
FEMg	66,07%	95,45%	>4,68
RAC	63,16%	98,18%	>27,21

D

	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de Corte
Alb24 h	90,70%	96,36%	>20,52
CisC	100%	100%	>1,29
Cre	100%	100%	>1,26
FEMg	88,37%	83,64%	>4,06
RAC	83,72%	98,18%	>27,21

Figura 2. Modelo de Curva ROC de predição para DRC e discriminação da sensibilidade, especificidade e ponto de corte de cada biomarcador. Sem divisão por estágio - área sob a curva (cre 0,991; cis C 0,990; alb24 0,881; RAC 0,862; FEMg 0,846 (A); estágio 3A (cre 0,950; cis C 0,967; alb24 0,872; RAC 0,822; FEMg 0,840 (B), estágio 3B (cre 1,00; cis C 0,993; alb24 0,872; RAC 0,822; FEMg 0,840 (C), estágio 4- área sob a curva (cre 1,00; cistatina C 1,00; alb24 0,950; RAC 0,942; FEMg 0,933 (D). Abreviações: Alb24, albumina na urina de 24h; cis C, cistatina C; cre, creatinina sérica; RAC, relação albuminúria-creatininúria; FEMg, fração de excreção de magnésio

Discussão

Os túbulos renais são os principais reguladores de muitos eletrólitos, incluindo o magnésio. No entanto, na doença renal, a FEMg aumenta gradualmente, uma vez que a sua reabsorção está prejudicada. Futrakul et al (1999), em um estudo para avaliar o transporte tubular e a doença tubulointersticial em 129 pacientes nefróticos, realizou a excreção fracionada (FE) de solutos como sódio, cálcio, fosfato, ácido úrico e magnésio comparando com a biópsia renal, considerada padrão ouro para detectar alterações tubulares e os resultados mostraram que dentre essas cinco variáveis estudadas, a FEMg foi o índice mais sensível para detectar uma anormalidade inicial da estrutura e função tubular renal [24]. Após este estudo outros pesquisadores reiteraram que a FEMg é um bom biomarcador para avaliar a função tubular renal [33, 25, 27, 28].

Os resultados do presente estudo demonstraram que a FEMg esteve significamente correlacionada aos biomarcadores de função renal (eTFG, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas), exceto com a relação albuminúria/creatininúria (RAC). Esses achados corroboram com os observados por Zeravica et al., (2018) que encontrou correlação estatística significativa entre a FEMg e biomarcadores de função renal em um estudo envolvendo 111 portadores de doença renal crônica não diabética e 30 indivíduos saudáveis, concluindo que a associação entre a FEMg e os parâmetros funcionais renais são importantes na avaliação desses pacientes na prática clínica [34].

Os dados aqui analisados também mostraram que a FEMg foi significativamente maior no grupo de pacientes com doença renal crônica em comparação com o grupo controle. Além do mais, os resultados revelaram que a FEMg mostrou relação com a progressão da DRC, aumentando à medida que a eTFG diminuía, corroborando com Van de Wal-Visscher, Kooman e Van Der Sande (2018), que afirmam que nos estágios de 1-3 da DRC ocorre um aumento na FEMg por um mecanismo compensatório devido à falha renal, apesar dos níveis de magnésio no sangue continuarem dentro da faixa de normalidade, porém, já nos estágios 4-5 o aumento compensatório na excreção fracionada de magnésio é insuficiente para evitar um aumento na concentração sérica de Mg [35]. No estudo de Oka et al. 2018, com 5126 pacientes com doença renal crônica, foi verificado que pacientes que possuíam proteinúria elevada e eTFG diminuída também possuíam maior FEMg [36].

Por outro lado, o presente trabalho mostrou que não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de magnésio e os estágios da DRC. De forma semelhante, Azem et al (2020) analisou um grande coorte de pacientes com DRC associando os níveis de magnésio sérico e a progressão da DRC não encontrando associação entre os níveis de magnésio

sérico e a taxa de declínio da TFG [20]. Isso pode ser explicado pela capacidade dos rins de excretar o excesso de magnésio através da urina, mantendo os níveis no sangue normais, como citado anteriormente [20, 23, 35, 37]. Cabe destacar que apenas 1% do magnésio corporal está presente no soro e que embora os níveis séricos não se encontrem alterados, pode haver um déficit do conteúdo total do magnésio corporal [12].

Na avaliação da curva ROC, a FEMg demonstrou um bom poder de predição para DRC, com área sob a curva semelhante aos biomarcadores estudados, tanto na análise geral, quanto na análise por grupos (estágios 3A, 3B e 4). No entanto, o melhor poder de predição foi demonstrado no estágio 4 da doença. Observou-se ainda, que a melhor sensibilidade da FEMg, também foi no estágio mais avançado da doença (DRC 4). Esses dados podem indicar correlação desse marcador com a gravidade da DRC, sugerindo que a FEMg pode ser um potencial preditor de progressão da DRC, podendo ainda refletir a piora da doença, como evidenciado por Hsiao et al (2020), que investigou a relação entre a fração de excreção de eletrólitos em pacientes em diferentes estágios da doença renal crônica, onde a FEMg também mostrou uma correlação inversa com a eTFG [26].

O ponto de corte $> 4,68\%$ determinou uma estimativa mais precisa para a redução da TFG abaixo de $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. No estudo de Zeravica et al (2018), realizado em pacientes com DRC não diabéticos, foi observado um valor de corte maior que $6,1\%$ [34]. Esses valores demonstram que, a depender da população de estudo, deve-se avaliar com cautela os resultados encontrados.

O magnésio tem importância reconhecida por desempenhar papel essencial nas funções moleculares, bioquímicas e fisiológicas do corpo, contudo, no contexto da DRC esse cátion tem recebido pouca relevância quando comparado a outros eletrólitos, como o sódio e o potássio. Da mesma forma, assim como o cálcio e o fósforo, interagem intimamente com o magnésio e são reconhecidos nos distúrbios minerais e ósseos na DRC [38] a FEMg pode ser incluída na rotina laboratorial, como uma nova ferramenta de auxílio na avaliação dos parâmetros renais, tendo como vantagem ser de baixo custo, não invasiva, de fácil obtenção laboratorial. Além do mais, segundo dados da literatura, distúrbios no metabolismo do magnésio podem aparecer antes de anormalidades de outros cátions e ânions, provavelmente pela complexidade dos processos hormonais ou osmóticos que afetam seus níveis [28, 33].

Este estudo possui algumas limitações: foi realizado em um único centro com uma amostra considerada pequena, porém, é estatisticamente representativa da população estudada, não foi possível separar por etiologias da DRC, em virtude do tamanho da amostra, além disso, os diuréticos foram suspensos apenas por um período de 24 horas, devido ao risco de

descompensação clínica, uma vez que alguns pacientes apresentavam doença renal avançada.

Conclusão

No presente estudo a FEMg apresentou menor mediana no grupo controle e maior mediana no estágio mais avançado da DRC (estágio 4), aumentando progressivamente à medida que a TFG diminuía, sugerindo relação desse parâmetro com a progressão da DRC. Verificou-se também que existe correlação entre a FEMg com os marcadores laboratoriais estudados (eTFG, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas), com exceção da relação albumina/creatinina (RAC) e que a FEMg apresentou um bom poder de predição para DRC, com melhor sensibilidade no estágio 4 (88,37%). Nesse contexto, acredita-se que a FEMg possa ser um biomarcador laboratorial útil na investigação de disfunções do sistema renal, em complemento a outros biomarcadores renais, principalmente no que se refere à progressão e gravidade da DRC. No entanto, são necessários estudos multicêntricos, com populações maiores, de diferentes etnias e hábitos alimentares, com o intuito de melhor definir o papel da FEMg como biomarcador de função renal.

List of Abbreviations

ACR - Albumin to creatinine ratio

ALB24h - Albumin, 24-Hour Urine

BMI - Body Mass Index

CKD - Chronic kidney disease

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CPDR - kidney disease prevention center

CT - Conservative treatment

CisC - Cystatin C

CRE - Serum creatinine

CVD - cardiovascular disease

DM - Diabetes mellitus

eGFR - Estimated glomerular filtration rate

FCCT - free and clarified consent term

HUUFMA - University Hospital of the Federal University of Maranhão

FEMg - Fraction Excretion of Magnesium

GFR - Glomerular filtration rate

IBGE - Brazilian Institute of Geography and Statistics

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

ROC - Operating Characteristic Curve

SAH - Systemic arterial hypertension

ULACH - laboratory of clinical analysis and histocompatibility

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics Committee on Human Research (University Hospital of the Federal University of Maranhão - protocol number 2.819.965). Was obtained written informed consent from all participants.

Consent for publication

Not applicable.

Data Availability

Data is available on request from the authors. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

This work has been funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), n° 28/2018/process n° 433014/2018-0. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Authors' contributions

DJAB, SCMM, NSF, ACSM: Conception and design, data analysis and interpretation, manuscript writing. ACSM, CDTB, RSCD, MBF, DVA: collection and assembly of data, analyzing results, manuscript writing. ASF: Data analysis and interpretation, manuscript

writing. All authors understood the data and provided important contribution to the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

We are grateful to all the people who agreed to participate in this research and for having shared a little of their history with us.

Referências

1. BELLO, A. K. et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. **Kidney International Supplements**, v. 7, n. 2, p.122-129, out. 2017.
2. CORESH, J. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. **JAMA**. v. 298, n 17, p. 2038-2047, 2007.
3. KUNG, W. et al. The divalent elements changes in early stages of chronic kidney disease. **Biol Trace Elem Res**, v. 185, p. 30–35, 2018.
4. MARINHO, A.W.G.B. et al, Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cad. Saúde Colet**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 379-388, 2017.
5. GOUNDEN, V.; BHATT, H.; JIALAL. I. et al. Renal Function Tests. **StatPearls**, jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
6. NG, J. K.; LI, P. K. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? 2018. **Nephrology**, v. 4, p. 116-120, out. 2018.
7. SWARTLING, O. et al. CKD Progression and Mortality Among Men and Women: A Nationwide Study in Sweden. **Am J Kidney Dis**, v. 78, n. 2, p. 190-199, ago. 2021.
8. BRASIL. Ministério da saúde. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
9. DUSSE, S. M. L. et al. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? **Rev Bras de An Clínicas**, Belo Horizonte, v. 49, n 1, p. 41-51, 2017.
10. EBERT, N. et al. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. **Clinical Kidney Journal**, v. 14, n. 8, p. 1861–1870, fev. 2021.
11. SCHAEFER, J. C. F. et al. Estimativa da função renal na população de 18 a 59 anos da cidade de Tubarão-SC: Um estudo de base populacional. **J Bras Nefrol**, v. 37, n. 2, p. 185-191, 2015.

12. AHMED, F.; MOHAMMED, A. Magnesium: the forgotten electrolyte - a review on hypomagnesaemia. **Med Sci**, v. 7, n. 4, abr. 2019.
13. AL ALAWI, A. M; MAJONI, S, W.; FALHAMMAR, H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. **International Journal of Endocrinology**, v. 2018, p. 1-17, abr. 2018.
14. DINICOLANTONIO, J.J. et al. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. **Open Heart**, v. 5, n. 1, 2018.
15. FERRÈ, S. et al. Low serum magnesium is associated with faster decline in kidney function: The Dallas Heart Study experience. **J Investig Med**, v. 67, n. 6, p. 987-994, 2019.
16. GIMÉNEZ-MASCARELL, P. et. al. Novel aspects of renal magnesium homeostasis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, abr. 2018.
17. LEENDERS, N.H.J.; VERVLOET, M.G. Magnesium: a magic bullet for cardiovascular disease in chronic kidney disease? **Nutrients**, v.11, n 455, p. 1-22, 2019.
18. NIELSEN, F. H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. **J. Inflamm Res**, v. 11, p. 25-34, 2018.
19. ROSIQUE-ESTEBAN, N. et al. Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. **Nutrients**, v. 10, n. 2, 2018.
20. AZEM, R. et al. Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. **BMC Nephrol**, v. 21, n. 1, p. 1- 10, fev, 2020.
21. KANBAY, M et al, 2010 Magnesium in Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. **Blood Purif**, v. 29, p. 280–292, out. 2010.
22. XIONG, J. et al. Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. **J Nephrol**, v. 32, n. 5, p. 791-802 out. 2019.
23. CUNNINGHAM, J. et al. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. **Clin Kidney J**. v. 5, p. i39-i51, fev. 2012.
24. FUTRAKUL, P. et al. Tubular function and tubulointerstitial disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 33, n. 5, p. 886-891, 1999.
25. GHEISSARI, A. et al. Fractional excretion of magnesium (FEMg), a marker for tubular dysfunction in children with clinically recovered ischemic acute tubular necrosis. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, V. 22, n. 3 p. 476-481, maio 2011.
26. HSIAO, et al. Comparison of fractional excretion of electrolytes in patients at different stages of chronic kidney disease. **Medicine**, v.99, n.2, jan. 2020.

27. NOIRI, C. et al. Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. **Clin Exp Nephrol**, v. 19, n. 6, p. 1071-1078, dez. 2015.
28. OZCELIK, F. et al. Fractional excretion of magnesium as an early indicator of renal tubular damage in normotensive diabetic nephropathy Normotansif diyabetik nefropatide renal tübüler hasarın erken bir göstergesi olarak magnezyumun fraksiyonel atılımı. **Turk J Biochem**, v. 45, n. 5, p. 543–551, 2020.
29. OSÓRIO, R.G. O sistema classificatório de “cor ou raça” do IBGE. **Texto para discussão n° 996**. Brasília, 2003.]
30. VENDRAME, L.S; SCATTOLINI, M.; BRITO, V. P. Hipomagnesemia. In: LOPES, R.D. **Equilíbrio Ácido-Base e Hidroeletrólítico**, 3ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. cap.16, p.171-178.
31. LEVEY, A. S. *et al.* For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.
32. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2021. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Official Journal of the International Society of Nephrology**, v. 100, out. 2021.
33. DEEKAJORNDECH, T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. **Renal Failure**, v. 29, n. 8, p. 1013-1017, 2007.
34. ZERAVICA, R. *et al.* Fractional excretion of magnesium and kidney function parameters in nondiabetic chronic kidney disease. **Magnes Res**, v.3, n. 2, p. 49-57, 2018.
35. WAL-VISSCHER, E. R. V. *et al.* Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? **Blood Purif**, v. 45, p. 173–178, 2018.
36. OKA, T. *et.al*, 2018. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, n. 7, p. 1154 – 1162, July 2019.
37. SPIEGEL, D. M. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Unanswered Questions. **Blood Purif**, v.31, p. 72–176, 2011
38. SAKAGUCHI, Y. *et al.* Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. **Kidney Inter**, v. 88, p. 833-842, 2015.

5 CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO

Os resultados mostraram que não houve associação dos níveis de Mg no sangue entre o grupo controle e os portadores de DRC. No entanto, houve relação dos níveis de Mg na urina entre os grupos estudados. Sendo que a FEMg foi a variável que mais se relacionou, com menor mediana no grupo controle e maior mediana no estágio mais avançado da DRC (estágio 4), aumentando progressivamente à medida que a TFG diminuía, sugerindo relação desse parâmetro com a progressão da DRC.

Foi observado também que houve correlação entre a FEMg com os marcadores laboratoriais estudados (eTFG, creatinina sérica, cistatina C e albuminúria de 24 horas), com exceção da relação albumina/creatinina (RAC).

A FEMg também demonstrou um bom poder de predição para DRC, com melhor sensibilidade no estágio 4 (88,37%).

A FEMg revelou resultados semelhantes aos biomarcadores de função renal utilizados na rotina laboratorial neste estudo, e seu aumento, ocorre na dependência da progressão da doença renal, fato esse resultado da diminuição da taxa de filtração glomerular e possivelmente de um comprometimento na função tubular. Nesse contexto, acredita-se que a FEMg possa ser um biomarcador laboratorial útil na investigação de disfunções do sistema renal, em complemento a outros biomarcadores renais, principalmente no que se refere à progressão e gravidade da DRC.

REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

AGUIAR, L. K. *et al.* Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. **Rev bras Epidemiol**, v.5, n. 23, jun. 2020.

AHMED, F.; MOHAMMED, A. Magnesium: the forgotten electrolyte - a review on hypomagnesaemia. **Med Sci**, v. 7, n. 4, abr. 2019.

AL ALAWI, A. M; MAJONI, S, W.; FALHAMMAR, H. Magnesium and human health: perspectives and research directions. **International Journal of Endocrinology**, v. 2018, p. 1-17, abr. 2018.

AMMIRATI, A. L. Chronic kidney disease. **Rev Assoc Med Bras**, v. 66, n. 1, p. 3-9, 2020.

AZEM, R. *et al.* Serum magnesium, mortality and disease progression in chronic kidney disease. **BMC Nephrol**, v. 21, n. 1, p. 1- 10, fev, 2020.

DE BAAIJ, J. H. *et al.* Magnesium in man: implications for health and disease. **Physiol Rev**, v. 95, n. 1, p. 1-46, jan. 2015.

BARRAGÁN, R. *et al.* Influence of demographic and lifestyle variables on plasma magnesium concentrations and their associations with cardiovascular risk factors in a mediterranean population. **Nutrients**, n. 4, n. 1, p. 1-18, jan. 2020.

BASTOS, M. G. **Biomarcadores de Função Renal na DRC**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2011. *E-Book*.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 1, p. 74-87, jan. 2011.

BELLO, A. K. *et al.* Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. **Kidney International Supplements**, v. 7, n. 2, p.122-129, out. 2017.

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, out. 2020.

BEVC, S. *et al.* Cystatin C as a predictor of mortality in elderly patients with chronic kidney disease. **The Aging Male**, v. 22, n.1, p. 62-67, mar. 2019.

BIDIN, M. Z. *et al.* Blood and urine biomarkers in chronic kidney disease: An update. **Clinica Chimica Acta**, v. 495, p. 239-250, ago. 2019.

BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 10, n.7, jul. 2015.

BORST, M. H. *et al.* Low serum magnesium as a risk factor for peripheral artery disease in chronic kidney disease: an open verdict. **Nephrol Dial Transplant**, [s. l.], v. 35, n.11, p. 1831–1833, 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BURAGOHAİN, R. *et al.* Correlation of serum magnesium level with microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. **Jebmh**, v. 7, n. 32, p. 1617-1622, ago. 2020.

CAPLIN, Ben *et al.* Urinary biomarkers of tubular injury in chronic kidney disease. **Kidney International**, [s. l.], v. 91, ed. 1, p. 21-23, 2017.

CARRERO, J. J. *et al.* Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. **Nat. Rev. Nephrol.**, v. 14, n. 3, p. 151-164, mar. 2018.

COMINI, L. O. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. **J Clin Hypertens**, v. 22, p. 1666–1673, ago. 2020.

CORESH, J. *et al.* Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. **JAMA**. v. 298, n 17, p. 2038-2047, 2007.

CORESH, J. *et al.* Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. **JAMA**, [s. 1.], ed. 24, p. 2518–2531, 2014.

COURIVAUD, C.; DAVENPORT, A. Magnesium and the risk of all-cause and cardiac mortality in hemodialysis patients: agent provocateur or innocent bystander? **Kidney Int**, v. 85, p. 17–20, 2013.

CUNNINGHAM, J. *et al.* Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. **Clin Kidney J**. v. 5, p. i39-i51, fev. 2012.

DAI, L. *et al.* Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. **Physiol Rev**, v. 81, n. 1, p. 51-84, 2001.

DE BAAIJ, J. H. *et al.* Magnesium in man: implications for health and disease. **Physiol Rev**, v. 95, n. 1, p. 1-46, jan. 2015.

DEEKAJORNDECH, T. A biomarker for detecting early tubulointerstitial disease and ischemia in glomerulonephropathy. **Renal Failure**, v. 29, n. 8, p. 1013-1017, 2007.

DHONDUP, T. *et al.* Electrolyte and acid–base disorders in chronic kidney disease and end-stage kidney failure. **Blood Purif**, v. 43, p. 179–188, jan. 2017.

DINICOLANTONIO, J.J. *et al.* Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. **Open Heart**, v. 5, n. 1, 2018.

Doença renal crônica é epidêmica, diz Sociedade Brasileira de Nefrologia. **AGÊNCIA SENADO**. Disponível em: www12.senado.leg.br/noticias/materias/2020/03/12/doenca-renal-cronica-e-epidemica-diz-sociedade-brasileira-de-nefrologia, 2021.

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

DUSSE, S. M. L. *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? **Rev Bras de An Clínicas**, Belo Horizonte, v. 49, n 1, p. 41-51, 2017.

DUTRA, M. C. *et al.* Assessment of kidney function in the elderly: a population-based study. **J Bras Nefrol**, n. 3, n.36, p. 297-303, 2014.

EBERT, N. *et al.* Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR. **Clinical Kidney Journal**, v. 14, n. 8, p. 1861–1870, fev. 2021

ESMERALDA, C. A. C. *et al.* Deranged fractional excretion of magnesium and serum magnesium levels in relation to retrograde glycaemic regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. **Curr Diabetes Rev**, v. 17, n. 1, p. 91-100, 2021.

FELSENFELD, A. J. *et al.* Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. **Seminars in Dialysis**, v. 28, n. 6, p. 564–577, 2015.

FERRÈ, S. *et al.* Low serum magnesium is associated with faster decline in kidney function: the Dallas Heart Study experience. **J Investig Med**, v. 67, n. 6, p. 987-994, 2019.

- FERRÈ, S. *et al.* Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. **Biochim Biophys Acta**, v. 1802, n. 11, p. 952-958, 2010.
- FIORENTINI, D. *et al.* Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1-44, mar. 2021.
- FRANCISCO, A. L. M. *et al.* Magnesium: its role in CKD. **Rev nefrol**, v. 33, n. 3, p. 389-399, maio 2013.
- FUTRAKUL, N. *et al.* Biomarker for early renal microvascular and diabetic kidney diseases. **Renal Failure**, v. 39, n. 1, p. 505–511, 2017.
- FUTRAKUL, P. *et al.* Tubular function and tubulointerstitial disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 33, n. 5, p. 886-891, 1999.
- GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Serum cystatin C: a practical alternative for renal function evaluation? **J Bras Nefrol** 2011; v. 33, n.2, p. 261-267, 2011.
- GAITONDE, D. Y. *et al.* Chronic kidney disease: detection and evaluation. **American Family Physician**, v. 96, n. 12, p. 776-784, 2017.
- GALAN-CARRILLO, I. *et al.* Impact of serum magnesium levels on kidney and cardiovascular prognosis and mortality in CKD patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 31, n. 5, p. 494-502, set. 2021.
- GARIMELLA, P. S. *et al.* Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. **Eur Heart J**, v.40, n. 42, p. 3486-3493, nov. 2019.
- GHEISSARI, A. *et al.* Fractional excretion of magnesium (FEMg), a marker for tubular dysfunction in children with clinically recovered ischemic acute tubular necrosis. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, V. 22, n. 3 p. 476-481, maio 2011.
- GIMÉNEZ-MASCARELL, P. *et al.* Novel aspects of renal magnesium homeostasis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, abr. 2018.
- GLASDAM, S. *et al.* The Importance of Magnesium in the Human Body: a systematic literature review. **Adv Clin Chem**, v. 73, p. 169-193, jan. 2016.
- GOUNDEN, V.; BHATT, H.; JIALAL, I. *et al.* Renal Function Tests. **StatPearls**, jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
- GOWDA, S. *et al.* Markers of renal function tests. **N Am J Med Sci.**, v.2, n. 4, p.170–173, abr. 2010.
- HWANG, J. A. *et al.* Changes in Mortality According to Creatinine/Cystatin C Ratio in Chronic Kidney Disease and non-chronic Kidney Disease Patients. **Front Med (Lausanne)**, v. 9, marc. 2022.

HSIAO, *et al.* Comparison of fractional excretion of electrolytes in patients at different stages of chronic kidney disease. **Medicine**, v.99, n.2, jan. 2020.

JI, E.; KIM, Y. S. Prevalence of chronic kidney disease defined by using CKD-EPI equation and albumin-to-creatinine ratio in the Korean adult population. *Coreano J Intern Med*.v. 31, n.6, p. 1120-1130, nov. 2016.

KANBAY, M *et al.*, 2010 Magnesium in Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. **Blood Purif**, v. 29, p. 280–292, out. 2010.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Official Journal of the International Society of Nephrology**, v. 3, jan. 2013.

KIRCELLI, F. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. **Nephrol Dial Transplant**, v. 27, p. 514-521, fev. 2012.

KIRSZTAJN, M. G. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 4, p. 257-264, ago. 2007

KIRSZTAJN *et al.* Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. **J Bras Nefrol**, v. 36, n. 1, p. 63-73, 2013.

KOLTE, D. *et al.* Role of magnesium in cardiovascular diseases. **Cardiol Rev**, v. 22, n.4, p.182-92, jul. /ago. 2014.

KOSTOV, K.; HALACHEVA, L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 6, 2018.

KUNG, W. *et al.* The divalent elements changes in early stages of chronic kidney disease. **Biol Trace Elem Res**, v. 185, p. 30–35, 2018.

LAMB, E. J. *et al.* The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline Update for Chronic Kidney Disease: Evolution not Revolution. **Clin Chem**, v. 59, n. 3, p. 462-465, mar. 2013.

LEENDERS, N.H.J.; VERVLOET, M.G. Magnesium: a magic bullet for cardiovascular disease in chronic kidney disease? **Nutrients**, v.11, n 455, p. 1-22, 2019.

LEVEY, A. S. *et al.* For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Ann Intern Med**, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LEVEY, A. S. *et al.* Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. **JAMA**, v. 313, n. 8, p. 837–846, fev. 2015.

LOPEZ-GIACOMA, S.; MADERO, M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. **World J Nephrol**, v. 4, n.1, p. 57-73, fev. 2015.

MAGRO, M. C. S.; VATTIMO, M. F. F. *et al.* Avaliação da função renal: creatinina e outros biomarcadores. **Rev bras ter intensiva**, v. 19, n. 2, jun. 2007.

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

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

MUÑOZ-CASTAÑEDA, J. R. *et al.* Magnesium replacement to protect cardiovascular and kidney damage? Lack of prospective clinical trials. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 3, fev. 2018.

NG, J. K.; LI, P. K. Chronic kidney disease epidemic: How do we deal with it? 2018. **Nephrology**, v. 4, p. 116-120, out. 2018.

NIELSEN, F. H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. **J. Inflamm Res**, v. 11, p. 25-34, 2018.

NOIRI, C. *et al.* Clinical significance of fractional magnesium excretion (FEMg) as a predictor of interstitial nephropathy and its correlation with conventional parameters. **Clin Exp Nephrol**, v. 19, n. 6, p. 1071-1078, dez. 2015.

NUNES, G. L. S. Avaliação da função renal em pacientes hipertensos. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 3, p. 162-166, 2007.

OBERT, L. A. *et al.* A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. **Toxicol Pathol**, v. 49, n. 5, p. 996–1023, jul. 2021.

OSÓRIO, R.G. O sistema classificatório de “cor ou raça” do IBGE. **Texto para discussão n° 996**. Brasília, 2003.

OKA, T. *et.al*, 2018. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia: a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 34, n. 7, p. 1154 – 1162, July 2019.

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

OZCELIK, F. *et al.* Fractional excretion of magnesium as an early indicator of renal tubular damage in normotensive diabetic nephropathy Normotansif diyabetik nefropatide renal tübüler hasarın erken bir göstergesi olarak magnezyumun fraksiyonel atılımı. **Turk J Biochem**, v. 45, n. 5, p. 543–551, 2020.

PHAM, P. T. *et al.* Hypomagnesemia in Patients with Type 2 Diabetes. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 2, n. 2, p. 366 –373, mar. 2007.

- PICKERING, G. *et al.* Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. **Nutrients**, v. 12, n. 12, nov. 2020.
- PRASAD, R. M; TIKARIA, R. Microalbuminuria. In: StatPearls. **Treasure Island**, jan. 2022.
- PRATES, A. B. *et al.* Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. v. **J Bras Nefrol**, v. 29, n. 1, p. 48-55, 2007.
- RIBEIRO, R.C.H.M *et al.* Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. **Acta Paul Enferm**, V. 21, p. 207-208, Paulo, 2008.
- RIELLA, M. C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 5ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2010.
- RODELO-HAAD, C. *et al.* The role of disturbed mg homeostasis in chronic kidney disease comorbidities. **Front Cell Dev Biol**, v. 8, nov. 2020.
- ROMAGNANI, P. *et al.* Chronic kidney disease. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, nov. 2017
- ROSIQUE-ESTEBAN, N. *et al.* Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological Studies. **Nutrients**, v. 10, n. 2, 2018.
- RYSZ, J. *et al.* Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. **Int J Mol Sci**, vol. 18, 2017.
- SAKAGUCHI, Y. *et al.* Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. **Kidney Inter**, v. 88, p. 833-842, 2015.
- SALGADO, J. V. *et al.* Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 6, p.528-536, 2010.
- SCHAEFER, J. C. F. *et al.* Estimativa da função renal na população de 18 a 59 anos da cidade de Tubarão-SC: Um estudo de base populacional. **J Bras Nefrol**, v. 37, n. 2, p. 185-191, 2015.
- SEVERO, J. S. *et al.* Aspectos Metabólicos e Nutricionais do Magnésio. **Nutr clín diet Hosp**, v. 35, n.2, p. 67-74, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Doença renal: o desafio**. Disponível em: sbn.org.br/dia-mundial-do-rim/ano-2019. Acesso em: 5 nov. 2019.
- SPIEGEL, D. M. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Unanswered Questions. **Blood Purif**, v.31, p. 72–176, 2011.
- SWAMINATHAN, R. Magnesium Metabolism and its Disorders. **Clin Biochem Rev**, v. 24, n. 2, p. 47-66, May 2003.
- SWARTLING, O. *et al.* CKD Progression and Mortality Among Men and Women: A Nationwide Study in Sweden. **Am J Kidney Dis**, v. 78, n. 2, p. 190-199, ago. 2021.

TAAL, M. W. Chronic kidney disease: towards a risk-based approach. **Clinical Medicine**, v. 16, n. 6, p. s117–s120, 2016.

TIN, A. *et al.* Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. **Kidney Inter**, v. 87, n. 4, p. 820-827, 2015.

TINAWI, M. Disorders of Magnesium Metabolism: Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. **Archives of Clinical and Biomedical Research**, v. 4, p. 205-220, jun. 2020.

TREACY, O. *et al.* Biochemical evaluation of kidney disease. **Transl Androl Urol**, v. 8, may 2019.

VAN DE WAL-VISSCHER, E. R; KOOMAN, J. P; VAN DER SANDE, F. M. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? **Blood Purif**, v. 45, p. 173–178, 2018

VASSALOTTI, M. A. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. **Am J Med**, v. 129, n. 2, p. 153-162.e7, fev. 2016.

VAN LAECKE *et al.* Hypomagnesaemia, the kidney and the vessels. **Nephrol Dial Transplant**, v. 27, n. 11, p. 4003-10, nov. 2012.

VENDRAME, L.S; SCATTOLINI, M.; BRITO, V. P. Hipomagnesemia. In: LOPES, R.D. **Equilíbrio Ácido-Base e Hidroeletrólítico**, 3ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. cap.16, p.171-178.

WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic Kidney Disease. **The lancet**, v. 389, p. 1238-1252, mar. 2017.

WILSON, S. *et al.* Chronic kidney disease: Definition, updated epidemiology, staging, and mechanisms of increased cardiovascular risk. **J Clin Hypertens**, v. 23, n. 4, p. 831-834, abr. 2021

XIONG, J. *et al.* Serum magnesium, mortality, and cardiovascular disease in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic review and meta-analysis. **J Nephrol**, v. 32, n. 5, p. 791-802 out. 2019;

ZERAVICA, R. *et al.* Fractional excretion of magnesium and kidney function parameters in nondiabetic chronic kidney disease. **Magnes Res**, v.3, n. 2, p. 49-57, 2018.

ZILKA, A. *et. al.* Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. **Mediators Inflamm**, v. 2018, ago. 2018.

APÊNDICE A – FICHA PROTOCOLO

ESTUDO: “ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E URINÁRIOS DE MAGNÉSIO COM A PRESENÇA DE LESÕES ATROSCLERÓTICAS EM PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NÃO-DIALÍTICA”

DATA: ___/___/___ ENTREVISTADOR: _____ COD. ID: _____

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

- 1- NOME: _____
- 2- SEXO: (1) masculino (2) feminino
- 3- IDADE: _____ anos (data de nascimento: ___/___/___)
- 4- ENDEREÇO: _____
- 5- BAIRRO/PONTO DE REFERÊNCIA: _____
- 6- CIDADE: _____
- 7- CONTATOS: CEL (1): _____ CEL (2): _____ FIXO: _____

II - DADOS SOCIOECONÔMICOS:

- 8- ANOS DE ESTUDO: (0) sem escolaridade (1) 1-4 anos (2) 5-8 anos (3) 9-11 anos (4) \geq 11 anos
- 9- RENDA: (0) sem renda fixa (1) $<$ 1SM (2) 1-2SM (3) $>$ 2-3SM (4) $>$ 3-5SM (5) \geq 5SM
- 10- COR DA PELE: (1) branca (2) pardo (3) preta (4) outras: _____

III - DADOS CLÍNICOS:

- 11- TABAGISMO: (0) não (1) parou (2) sim, nº maços _____ / tempo: _____
- 12- ETILISMO: (0) não (1) parou (2) sim, tipo: _____ / frequência: _____ / tempo: _____
- 13- ATIVIDADE FÍSICA: (0) não (1) sim, frequência ___ dias/sem; duração ___ h ___ min
- 14- HIPERTENSÃO ARTERIAL: (0) não (1) sim, tempo de diagnóstico: _____
- 15- DIABETES MELLITUS: (0) não (1) sim, tempo de diagnóstico: _____
- 16- CARDIOPATIA: (0) não (1) sim, tipo: _____; tempo de diagnóstico: _____
- 17- IAM/ANGINA: (0) não (1) sim, nº de episódios: ___; tempo: _____ (último evento)
- 18- AVC: (0) não (1) sim, tempo de diagnóstico: _____
- 19- TVP: (0) não (1) sim, tempo de diagnóstico: _____
- 20- AMPUTAÇÕES: (0) não (1) sim, qual? _____ tempo de diagnóstico: _____ 21-
ESTÁGIO DA DRC: _____, tempo de diagnóstico: _____
- 22- MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO (nome/dose/frequência): _____

23- ESQUECE DE TOMAR OS REMÉDIOS? (0) não (1) sim

24- COSTUMA TOMAR OS REMÉDIOS FORA DO HORÁRIO? (0) não (1) sim

25- QUANDO ESTÁ SE SENTINDO MELHOR, PARA DE TOMAR OS REMÉDIOS? (0) não (1) sim

26- QUANDO SE SENTE PIOR TOMANDO OS REMÉDIOS, PARA DE TOMÁ-LOS? (0) não (1) sim

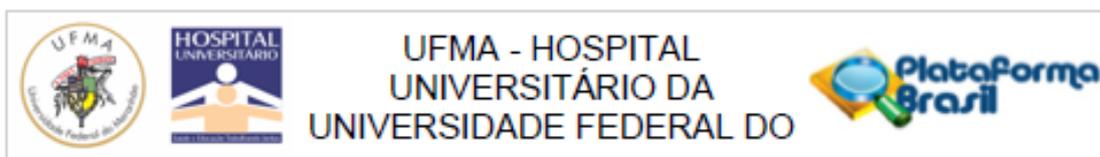
IV - ACOMPANHAMENTO:

	t1	t2	t3	t4	t5
	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
QUEIXAS					
PAS					
PAD					
FC					
PESO					
IMC					
CC					
CQ					
ITB					
Creatinina					
TFGe					
Estágio DRC					
MgS					
MgU24h					
Mg:Cr					
FEMg					
Hemoglobina		***		***	
Cálcio		***		***	
Fósforo		***		***	

Colesterol total		***		***	
HDL		***		***	
LDL		***		***	
TG		***		***	
AU		***		***	
PTH		***		***	
VITD		***		***	
RAC		***		***	
EMICD/EMICE		***		***	
MÉDIA EMIC		***		***	
ECC		***		***	

V- OBSERVAÇÕES:

ANEXO A - PARECER CONSUBSTACIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTACIADO 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 ATROSCLERÓTICA 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

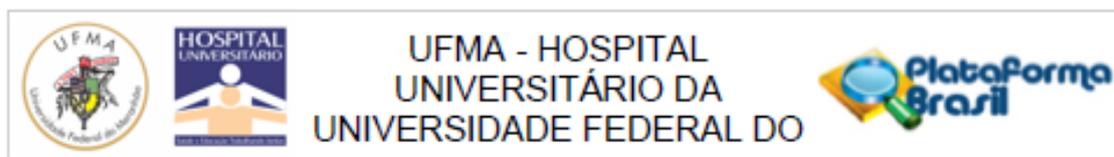
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

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



Continuação do Parecer: 2.819.965

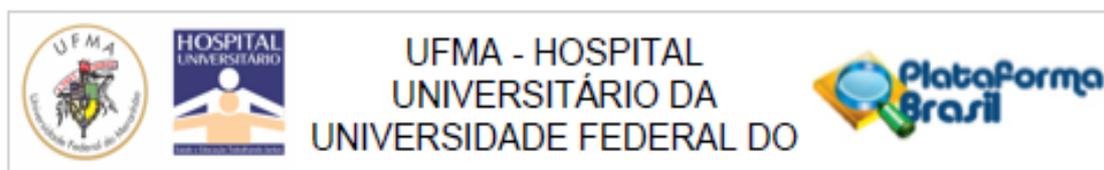
1,6 e 2,3 mg/dL. O fato de ser abundante íon intracelular aliado à baixa quantidade plasmática torna a medição do magnésio no plasma uma forma menos fidedigna para avaliação do seu real estado de deficiência ou sobrecarga no organismo. Em condições de deficiência, as maiores perdas orgânicas ocorrem 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 caloêmicos 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 (8 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



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: $ITB = (PAsT / PAsb)$ [PAsT = PAS do tornozelo; PAsb = 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



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-Meyer. 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).

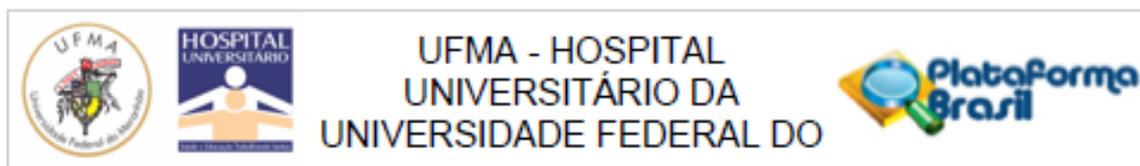
Objetivo da Pesquisa:

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



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



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.

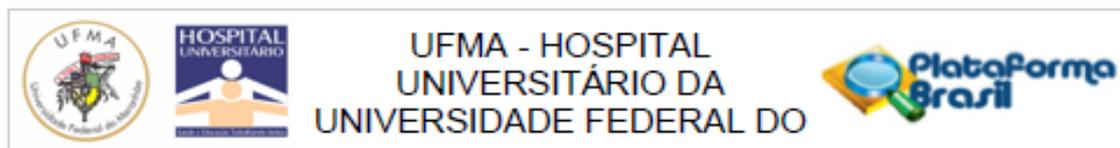
Considerações Finais a critério do CEP:

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



Continuação do Parecer: 2.819.965

Declaração de Pesquisadores	Termo_de_anuencia.pdf	19/07/2018 16:42:08	DYEGO JOSÉ DE ARAÚJO BRITO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	19/07/2018 16:40:40	DYEGO JOSÉ 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 JOSÉ 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 Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

ANEXO B - REGRAS DA REVISTA

Journal of Biomedical Science

<https://jbiomedsci.biomedcentral.com/>

Aims and scope

Journal of Biomedical Science is an open access, peer-reviewed journal that encompasses all fundamental and molecular aspects of basic medical sciences, with an emphasis on the molecular studies of biomedical problems and molecular mechanisms.

The journal is supported by the Ministry of Science and Technology (MOST), Taiwan, who covers the cost of publication on behalf of the authors on acceptance of their article.

Topics of interest include, but are not limited to:

- Anatomic pathology
- Biochemistry
- Genetics
- Immunology
- Microbiology and virology
- Molecular, cellular and cancer biology
- Neurosciences
- Pharmacology
- Physiology

Journal of Biomedical Science aims to provide an international forum for encouraging interdisciplinary discussions and contributing to the advancement of medicine, benefiting readers and authors by accelerating the dissemination of research information and providing maximum access to scholarly communication.

Preparing main manuscript text

Quick points:

- Use double line spacing
- Include line and page numbering
- Use SI units: Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF
- Do not use page breaks in your manuscript

File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

- Microsoft word (DOC, DOCX)
- Rich text format (RTF)

- TeX/LaTeX (use BioMed Central's TeX template)

Please note: editable files are required for processing in production. If your manuscript contains any non-editable files (such as PDFs) you will be required to re-submit an editable file when you submit your revised manuscript, or after editorial acceptance in case no revision is necessary.

Additional information for TeX/LaTeX users

Please use BioMed Central's TeX template and BibTeX stylefile if you use TeX format. Submit your references using either a bib or bbl file. When submitting TeX submissions, please submit both your TeX file and your bib/bbl file as manuscript files. Please also convert your TeX file into a PDF (please do not use a DIV file) and submit this PDF as a supplementary file with the name 'Reference PDF'. This PDF will be used by our production team as a reference point to check the layout of the article as the author intended.

The Editorial Manager system checks for any errors in the TeX files. If an error is present then the system PDF will display LaTeX code and highlight and explain the error in a section beginning with an exclamation mark (!).

All relevant editable source files must be uploaded during the submission process. Failing to submit these source files will cause unnecessary delays in the production process.

TeX templates

[BioMedCentral_article](#) (ZIP format) - preferred template

[article](#) (part of the [standard TeX distribution](#))

[amsart](#) (part of the [standard TeX distribution](#))

Style and language

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Getting a fast, free online [grammar check](#).
- Visiting the [English language tutorial](#) which covers the common mistakes when writing in English.
- Asking a colleague who is proficient in English to review your manuscript for clarity.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates [Nature Research Editing Service](#) and [American Journal Experts](#). BMC authors are entitled to a 10% discount on their first submission to either of these services. To claim 10% off English editing from Nature Research Editing Service, click [here](#). To claim 10% off American Journal Experts, click [here](#).

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in the journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or

accepted.

Preparing figures

When preparing figures, please follow the formatting instructions below.

- Figures should be numbered in the order they are first mentioned in the text, and uploaded in this order. Multi-panel figures (those with parts a, b, c, d etc.) should be submitted as a single composite file that contains all parts of the figure.
- Figures should be uploaded in the correct orientation.
- Figure titles (max 15 words) and legends (max 300 words) should be provided in the main manuscript, not in the graphic file.
- Figure keys should be incorporated into the graphic, not into the legend of the figure.
- Each figure should be closely cropped to minimize the amount of white space surrounding the illustration. Cropping figures improves accuracy when placing the figure in combination with other elements when the accepted manuscript is prepared for publication on our site. For more information on individual figure file formats, see our detailed instructions.
- Individual figure files should not exceed 10 MB. If a suitable format is chosen, this file size is adequate for extremely high quality figures.
- **Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have previously been published elsewhere.** In order for all figures to be open access, authors must have permission from the rights holder if they wish to include images that have been published elsewhere in non open access journals. Permission should be indicated in the figure legend, and the original source included in the reference list.

Figure file types

We accept the following file formats for figures:

- EPS (suitable for diagrams and/or images)
- PDF (suitable for diagrams and/or images)
- Microsoft Word (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)
- PowerPoint (suitable for diagrams and/or images, figures must be a single page)
- TIFF (suitable for images)
- JPEG (suitable for photographic images, less suitable for graphical images)
- PNG (suitable for images)
- BMP (suitable for images)
- CDX (ChemDraw - suitable for molecular structures)

For information and suggestions of suitable file formats for specific figure types, please see our [author academy](#).

Figure size and resolution

Figures are resized during publication of the final full text and PDF versions to conform to the BioMed Central standard dimensions, which are detailed below.

Figures on the web:

- width of 600 pixels (standard), 1200 pixels (high resolution).

Figures in the final PDF version:

- width of 85 mm for half page width figure
- width of 170 mm for full page width figure
- maximum height of 225 mm for figure and legend
- image resolution of approximately 300 dpi (dots per inch) at the final size

Figures should be designed such that all information, including text, is legible at these dimensions. All lines should be wider than 0.25 pt when constrained to standard figure widths. All fonts must be embedded.

Figure file compression

- Vector figures should if possible be submitted as PDF files, which are usually more compact than EPS files.
- TIFF files should be saved with LZW compression, which is lossless (decreases file size without decreasing quality) in order to minimize upload time.
- JPEG files should be saved at maximum quality.
- Conversion of images between file types (especially lossy formats such as JPEG) should be kept to a minimum to avoid degradation of quality.

If you have any questions or are experiencing a problem with figures, please contact the customer service team at info@biomedcentral.com.

Data and materials

For all journals, BioMed Central strongly encourages all datasets on which the conclusions of the manuscript rely to be either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main paper or additional supporting files, in machine-readable format (such as spread sheets rather than PDFs) whenever possible. Please see the list of [recommended repositories](#) in our editorial policies.

For some journals, deposition of the data on which the conclusions of the manuscript rely is an absolute requirement. Please check the Instructions for Authors for the relevant journal and article type for journal specific policies.

For all manuscripts, information about data availability should be detailed in an 'Availability of data and materials' section. For more information on the content of this section, please see the Declarations section of the relevant journal's Instruction for Authors. For more information on BioMed Centrals policies on data availability, please see our [editorial policies].

Formatting the 'Availability of data and materials' section of your manuscript

The following format for the 'Availability of data and materials' section of your manuscript

should be used:

"The dataset (s) supporting the conclusions of this article is (are) available in the [repository name] repository, [unique persistent identifier and hyperlink to dataset (s) in http:// format]."

The following format is required when data are included as additional files:

"The dataset (s) supporting the conclusions of this article is (are) included within the article (and its additional file (s))."

BioMed Central endorses the Force 11 Data Citation Principles and requires that all publicly available datasets be fully referenced in the reference list with an accession number or unique identifier such as a DOI.

For databases, this section should state the web/ftp address at which the database is available and any restrictions to its use by non-academics.

For software, this section should include:

- Project name: e.g. My bioinformatics project
- Project home page: e.g. <http://sourceforge.net/projects/mged>
- Archived version: DOI or unique identifier of archived software or code in repository (e.g. enodo)
- Operating system(s): e.g. Platform independent
- Programming language: e.g. Java
- Other requirements: e.g. Java 1.3.1 or higher, Tomcat 4.0 or higher
- License: e.g. GNU GPL, FreeBSD etc.
- Any restrictions to use by non-academics: e.g. licence needed

Information on available repositories for other types of scientific data, including clinical data, can be found in our [editorial policies](#).

References

See our [editorial policies](#) for author guidance on good citation practice.

Please check the submission guidelines for the relevant journal and article type.

What should be cited?

Only articles, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited.

Unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and unpublished data from the cited colleagues is the responsibility of the author. Only footnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE.

Any in press articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

How to format your references

Please check the Instructions for Authors for the relevant journal and article type for examples of the relevant reference style.

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Authors may wish to make use of reference management software to ensure that reference lists are correctly formatted.

Preparing tables

When preparing tables, please follow the formatting instructions below.

- Tables should be numbered and cited in the text in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, Table 2 etc.).
- Tables less than one A4 or Letter page in length can be placed in the appropriate location within the manuscript.
- Tables larger than one A4 or Letter page in length can be placed at the end of the document text file. Please cite and indicate where the table should appear at the relevant location in the text file so that the table can be added in the correct place during production.
- Larger datasets, or tables too wide for A4 or Letter landscape page can be uploaded as additional files. Please see [below] for more information.
- Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). Please use the standard file extensions.
- Table titles (max 15 words) should be included above the table, and legends (max 300 words) should be included underneath the table.
- Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files, but should be formatted using 'Table object' function in your word processing program.
- Color and shading may not be used. Parts of the table can be highlighted using superscript, numbering, lettering, symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend.
- Commas should not be used to indicate numerical values.

If you have any questions or are experiencing a problem with tables, please contact the customer service team at info@biomedcentral.com.

Preparing additional files

As the length and quantity of data is not restricted for many article types, authors can provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

All Additional files will be published along with the accepted article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files, if requested, should be sent by email to the journal's editorial email address, quoting the manuscript reference number. Please do not send completed patient consent forms unless requested.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" should be included as additional files. Since many web links and URLs rapidly become broken, BioMed Central requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departmental website. Do not include any individual participant details. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission. Each additional file should be cited in sequence within the main body of text.

If additional material is provided, please list the following information in a separate section of the manuscript text:

- File name (e.g. Additional file 1)
- File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)
- Title of data
- Description of data

Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows this in more detail [see Additional file 1]'.

Conditions of publication

Agree to conditions of submission, BioMed Central's copyright and license agreement and article-processing charge (APC)

Copyright and license agreement

During submission, you will need to accept and confirm the following conditions:

- All authors of the manuscript have read and agreed to its content and are accountable for all aspects of the accuracy and integrity of the manuscript in accordance with ICMJE criteria
- That the article is original, has not already been published in a journal, and is not currently under consideration by another journal
- That you agree to the terms of the BioMed Central Copyright and License Agreement, which we strongly recommend you read and, where applicable, Open Data policy. For authors who are prevented from being the copyright holder (for instance where Crown Copyright applies or researchers are US government employees), BioMed Central can

accommodate non-standard copyright lines. If this applies to you, please contact us and provide details of your situation.

For more information see our [Copyright and license policy](#).

Article-processing charge

An article-processing charge (APC) applies for each article accepted for publication in *Journal of Biomedical Science*. For further details please see our [article-processing-charge page](#).

Authorship

[Back to top](#)

Authorship provides credit for a researcher's contributions to a study and carries accountability. Authors are expected to fulfil the criteria below (adapted from [McNutt et al.](#), Proceedings of the National Academy of Sciences, Feb 2018, 201715374; DOI: 10.1073/pnas.1715374115; licensed under [CC BY 4.0](#)):

Each author is expected to have made substantial contributions to the conception **OR** design of the work; **OR** the acquisition, analysis, **OR** interpretation of data; **OR** the creation of new software used in the work; **OR** have drafted the work or substantively revised it

AND to have approved the submitted version (and any substantially modified version that involves the author's contribution to the study);

AND to have agreed both to be personally accountable for the author's own contributions and to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and the resolution documented in the literature.

BMC journals encourage collaboration with colleagues in the locations where the research is conducted, and expect their inclusion as co-authors when they fulfill all authorship criteria described above. Contributors who do not meet all criteria for authorship should be listed in the Acknowledgements section.

Please see individual journal's Submission Guidelines for information on the format for listing author contributions.

Authors wishing to make changes to authorship will be asked to complete our [change of authorship form](#). Please note that changes to authorship cannot be made after acceptance of a manuscript.

Corresponding authors

Corresponding authors are responsible for ensuring that all listed authors have approved the manuscript before submission, including the names and order of authors, and that all authors receive the submission and all substantive correspondence with editors, as well as the full reviews, verifying that all data, figures, materials (including reagents), and code, even those developed or provided by other authors, comply with the transparency and reproducibility standards of both the field and journal.

This responsibility includes but is not limited to: (i) ensuring that original data/original figures/materials/code upon which the submission is based are preserved following best

practices in the field so that they are retrievable for reanalysis; (ii) confirming that data/figures/materials/code presentation accurately reflects the original; and (iii) foreseeing and minimizing obstacles to the sharing of data/materials/code described in the work. The corresponding author should be responsible for managing these requirements across the author group and ensuring that the entire author group is fully aware of and in compliance with best practices in the discipline of publication.

To discourage ghost authorship, corresponding authors must reveal as appropriate whether the manuscript benefited from the use of editorial services that, if unacknowledged, might constitute an undisclosed conflict of interest. Examples include use of an editor from an organization that may have a vested interest in slanting the results or reliance on a technical writer at a level that would warrant authorship credit. These situations might variously be addressed by including a statement in the acknowledgments, by describing the effort in the methods section, or by adding an author.

The involvement of scientific (medical) writers or anyone else who assisted with the preparation of the manuscript content should be acknowledged, along with their source of funding, as described in the [European Medical Writers Association \(EMWA\) guidelines](#). The role of medical writers should be acknowledged explicitly in the ‘Acknowledgements’ or ‘Authors’ contributions’ section as appropriate.

Corresponding authors should indicate whether any authors on earlier versions have been removed or new authors added and why. It is incumbent on the corresponding author to ensure that all authors (or group/laboratory leaders in large collaborations) have certified the author list and contribution description: that all authors who deserve to be credited on the manuscript are indeed identified, that no authors are listed who do not deserve authorship credit, and that author contributions, where they are provided, are expressed accurately.

Any potential authorship disputes brought to the editors’ attention will be handled in line with [COPE guidelines](#).

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an ‘Acknowledgements’ section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance, or a department chair who provided only general support.

Third party submissions

All manuscripts must be submitted by an author and may not be submitted by a third party.

Citations

Research articles and non-research articles (e.g. Opinion, Review, and Commentary articles) must cite appropriate and relevant literature in support of the claims made. Excessive self-citation, coordinated efforts among several authors to collectively self-cite, gratuitous and unnecessary citation of articles published in the journal to which the paper has been submitted, and any other form of citation manipulation are inappropriate.

Citation manipulation will result in the article being rejected, and may be reported to authors’ institutions. Similarly, any attempts by peer-reviewers or editors to encourage such practices

should be reported by authors to the publisher.

- Authors should consider the following guidelines when preparing their manuscript:
- Any statement in the manuscript that relies on external sources of information (i.e. not the authors' own new ideas or findings or general knowledge) should use a citation.
- Authors should avoid citing derivations of original work. For example, they should cite the original work rather than a review article that cites an original work.
- Authors should ensure that their citations are accurate (i.e. they should ensure the citation supports the statement made in their manuscript and should not misrepresent another work by citing it if it does not support the point the authors wish to make).
- Authors should not cite sources that they have not read.
- Authors should not preferentially cite their own or their friends', peers', or institution's publications.
- Authors should avoid citing work solely from one country.
- Authors should not use an excessive number of citations to support one point.
- Ideally, authors should cite sources that have undergone peer review where possible.
- Authors should not cite advertisements or advertorial material.

Preprint sharing and citation

BMC journals encourage posting of preprints of primary research manuscripts on preprint servers of the authors' choice, authors' or institutional websites, and open communications between researchers whether on community preprint servers or preprint commenting platforms.

Preprints are defined as an author's version of a research manuscript prior to formal peer review at a journal, which is deposited on a public server (as described in [Preprints for the life sciences. *Science* 352, 899–901; 2016](#)); preprints may be posted at any time during the peer review process. Posting of preprints is not considered prior publication and will not jeopardize consideration at BMC journals. Manuscripts posted on preprint servers will not be taken into account when determining the advance provided by a study under consideration at a BMC journal.

BMC has partnered with Research Square (BMC has a majority interest in Research Square) to provide *In Review*, a journal-integrated solution for preprint sharing, supporting authors across all the communities we serve to share their research early. Authors submitting to some BMC journals are also able to publicly share information regarding their peer review through *In Review*. General information about *In Review* at BMC and the Research Square preprint platform can be found [here](#) and [here](#).

Our policy on posting, licensing, citation of preprints and communications with the media about preprints of primary research manuscripts is summarized below.

Authors should disclose details of preprint posting, including DOI and licensing terms, upon submission of the manuscript or at any other point during consideration at a BMC journal. Once the preprint is published, it is the author's responsibility to ensure that the preprint record is

updated with a publication reference, including the DOI and a URL link to the published version of the article on the journal website.

Authors may choose any license of their choice for the preprint including Creative Commons licenses. The type of CC-license chosen will affect how the preprint may be shared and reused. More information to help guide licensing choices can be found in [these](#) resource documents developed by an ASAPbio licensing taskforce.

Preprints may be cited in the reference list of articles under consideration at BMC journals as shown below:

Babichev, S. A., Ries, J. & Lvovsky, A. I. Quantum scissors: teleportation of single-mode optical states by means of a nonlocal single photon. Preprint at <http://arxiv.org/abs/quant-ph/0208066> (2002).

Authors posting preprints are asked to respect our [policy](#) on communications with the media. Researchers may respond to requests from the media in response to a preprint or conference presentation by providing explanation or clarification of the work, or information about its context. In these circumstances, media coverage will not hinder editorial handling of the submission. Researchers should be aware however that such coverage may reduce or pre-empt coverage by other media at the time of publication. We also advise that researchers approached by reporters in response to a preprint make it clear that the paper has not yet undergone peer review, that the findings are provisional and that the conclusions may change. More information to help guide responsible communication of research reported in preprints can be found in these resource documents developed by the ASAPbio [Preprints in the Public Eye](#) project.

Information about our self-archiving policies and release of Author's Accepted Manuscript may be found [here](#)