

AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E DANO OXIDATIVO EM PACIENTES FUMANTES E NÃO FUMANTES DA UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO.

JUNQUEIRA, Leonardo Borges Alvarenga de Almeida¹;

SILVA, Aldo Cesar Rocha²

COSTA, Marcelo Reis³;

RODRIGUES, Regiane Tercetti³;

SALLES, Bruno Cesar Correa ³.

¹Discente do curso de Biomedicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-ALFENAS MG)

²Farmacêutico do Laboratório de Controle de Qualidade Físico-químico e Microbiológico Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-ALFENAS MG)

³Docente do Curso de Biomedicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-ALFENAS MG); Doutor em Ciências Farmacêuticas.

bruno.salles@unifenas.br

RESUMO

A doença renal crônica e o tabagismo são problemas de saúde pública. São raros os estudos com o objetivo de avaliar o tabagismo como fator de risco para doença renal crônica. Este estudo teve como objetivo avaliar a taxa de filtração glomerular e danos oxidativos em pacientes fumantes e não fumantes dos cursos de Biomedicina e Farmácia da Universidade José do Rosário Vellano. Tratou-se de um estudo transversal, exploratório, descritivo com abordagem em coletas de amostras sanguíneas. Para avaliar a função hepática foram utilizadas 23 de amostras de soro para determinação da atividade das transaminases, através da metodologia cinética ultravioleta, com kits obtidos comercialmente. A peroxidação lipídica foi realizada através da

determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, estimada com dialdeído malônico por espectrofotometria. O sangue foi colhido por punção venosa e distribuído em tubos de coleta para a obtenção do soro. Os níveis séricos de creatinina foram determinados pelo método de Jaffé modificado, utilizando kit adquirido comercialmente, cujo procedimento de medição será calibrado com o material de referência Standard Reference Material 914 do National Institute of Standards and Technology. A taxa de filtração glomerular foi estimada utilizando a fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Fumantes apresentaram uma menor Taxa de Filtração Glomerular quando comparados com Não Fumantes e um aumento no dano oxidativo. Estes resultados sugerem que o aumento do dano oxidativo sérico associado a uma redução da taxa de filtração



glomerular, elevam a predisposição para o aparecimento da doença renal crônica.

Palavras-chave: Doença Renal, Creatinina, Fumantes.

ABSTRACT

Chronic kidney disease and smoking are public health problems. Studies with the objective of evaluating smoking as a risk factor for CKD are rare. This study aimed to evaluate the rate of glomerular filtration and oxidative damage in smokers and non-smokers of the courses of biomedicine and pharmacy at Universidade José do Rosário Vellano. This was a cross-sectional, exploratory, descriptive study with an approach in blood sample collections. To evaluate the hepatic function, 23 serum samples were used to determine the transaminases activity, using the ultraviolet kinetic methodology, with commercially obtained kits. Lipid peroxidation was performed by determining thiobarbituric acid reactive substances, estimated with dialdehyde by Spectrophotometry. The blood was harvested by venous puncture and distributed in collection tubes to obtain the serum. Serum creatinine levels were determined by the modified Jaffé method, using a commercially acquired kit, whose measurement procedure will be calibrated with the Standard Reference Material 914 do National Institute of Standards and Technology. The glomerular filtration rate was estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. Smokers had a lower Glomerular filtration rate when compared to non-smokers and an increase in oxidative damage. These results suggest that the increase in serum oxidative damage associated with a reduction in glomerular filtration rate increases the predisposition to the onset of Chronic Kidney Disease.

Keywords: kidney disease, creatinine, smokers.

1 INTRODUÇÃO

Os rins possuem diversos papéis na manutenção da homeostase. Nos mamíferos, ambos os rins recebem 20-25% do débito cardíaco. Os rins filtram o sangue e excretam dejetos metabólicos enquanto, ao mesmo tempo, retém as substâncias filtradas necessárias ao organismo, incluindo proteínas de baixo peso molecular, água e eletrólitos. Os rins respondem a

distúrbios hídricos, eletrolíticos e ácido-básicos, alterando especificamente a taxa de reabsorção ou secreção destas substâncias, regulando o volume de líquido corporal. Os rins também funcionam como órgão endócrino, secretam eritropoietina, envolvida na hematopoiese, renina, que interage na regulação da secreção de aldosterona pelo córtex adrenal e metabólitos ativos da vitamina D. A função renal pode ser avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG), uma medida simples e de baixo custo, útil para o diagnóstico da doença renal crônica (DRC) na prática clínica. [1]

Sabe-se, que a taxa de filtração glomerular (TFG) se dá por uma medida de refinação de certas substâncias que venha a ser filtrada pelos glomérulos, não sofrendo nenhum tipo de reabsorção ou secreção tubular, contudo, a TFG é usada para a medida padrão da análise da função renal. Podemos dizer que os rins são os principais órgãos de fundamento para garantir a homeostase (apresentar um processo físico-químico característico e constate, mesmo diante de alterações na qual o ambiente impõe). Assim, foi constatado que, a diminuição avançada da função renal, traz malefícios e o acometimento de todos os outros órgãos vitais.

Podemos citar também que, a taxa de filtração glomerular pode ser apresentada por vários fatores, como, gênero, idade. Para se diagnosticar a Doença renal crônica (DRC), é feita uma averiguação das concentrações de creatinina sérica, cistatina C e urina.

A teoria do estresse oxidativo é uma das teorias atuais com grande aceitação no meio acadêmico. Estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes a favor dos primeiros. O conceito de estresse oxidativo é oriundo de reformulações na Teoria dos Radicais Livres, a partir da identificação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e outras moléculas reativas geradoras de radicais livres, aliada ao reconhecimento dos processos antioxidantes e dos sistemas de reparação.

Independentemente da teoria utilizada na tentativa de explicar o processo de senescência, sabe-se que na velhice, ocorrem alterações funcionais que, embora variem de um indivíduo ao outro, são próprias do processo natural de envelhecimento. O declínio das



funções orgânicas, dos sistemas e da reserva fisiológica acarreta maior predisposição às condições crônicas como, por exemplo, a doença renal crônica (DRC). [2]

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CEPH) da UNIFENAS, sob o número 3.288.545 de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96.

2.1 Delineamentos do estudo

Foi realizada uma pesquisa experimental, bibliográfica, e de campo com aplicação de um questionário, associada ao estudo pré-analítico. Os pacientes foram selecionados dos cursos de Biomedicina e Farmácia da Universidade José Rosário do Vellano.

2.2 Critérios De Elegibilidade

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: pacientes com diagnóstico prévio de doença renal crônica ou que estivessem em terapia renal substitutiva, pacientes que realizaram transplante renal, pacientes com qualquer outra doença crônica e gestantes.

2.3 Grupos experimentais

Foram recrutados 23 voluntários, segundo a média dos cálculos. Sendo, os voluntários divididos em dois grupos contendo um total de 13 pacientes cada, subdividido em grupo ‘Fumante’ e ‘Não Fumante’.

2.4 Coleta e separação da amostra biológica soro

O sangue foi colhido por punção venosa, utilizando-se de dispositivos de coleta a vácuo. O sangue venoso foi distribuído em tubos de coleta de sangue siliconizados sem aditivos para a obtenção do soro. Após 30 minutos da coleta do sangue venoso, o mesmo foi centrifugado a 1500g por 10 minutos para a obtenção do soro. O soro foi separado em tubos de 1,5 ml da marca eppendorf e estocados a -20°C até o momento das análises laboratoriais.

2.5 Determinação dos níveis séricos de creatinina

Os níveis séricos de creatinina foram determinados pelo método de Jaffé modificado, utilizando kit adquirido comercialmente, cujo procedimento de medição foi calibrado com o material de referência SRM 914 do *National Institute of Standards and Technology* (NIST), tornando os resultados rastreáveis ao método definitivo (espectrometria de massas com diluição isotópica) [3]

2.6 Estimativa da Taxa de filtração glomerular

A taxa de filtração glomerular foi estimada utilizando-se da fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) recomendada pela Força Tarefa em Doenças Renais Crônicas IFCC-WASPaLM (formada pela Associação de Química Clínica Internacional e Sociedades Mundiais de Patologia/Medicina Laboratorial, respectivamente) e pela KDIGO. Alternativamente, serão utilizadas as fórmulas de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) e Cockcroft-Gault.

$$eTFG = 141 \times \min(Cre/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Cre/\kappa, 1) - 1.209 \times 0,993^{idade} \times 1,018 [se\ mulher] \times 1,159 [se\ negro]$$

Onde: Cre: é creatinina sérica, κ : é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α : é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens, min: indica o mínimo de Cre/ κ ou 1; max: indica o máximo de Cre / κ ou 1.

2.7 Determinação da Peroxidação lipídica no soro

A determinação da peroxidação lipídica foi realizada por espectrofotometria em 535nm. Foram quantificados os níveis séricos de malondialdeído (MDA) presente na amostra, bem como o malondialdeído gerado a partir de hidroperóxidos de lipídeos pelas condições hidrolíticas da reação. Em um tubo de ensaio foram incubados por 15 minutos à 95°C, 200 uL de amostra, 20 uL de Solução-Reagente 1 (BHT 4% em Etanol - hidroxitolueno butilado) e 600 uL de Solução-Reagente 2 (Triton 2,5%; 0,375% de TBA - Ácido Tiobarbitúrico). Após o período de incubação, as amostras foram mantidas em repouso para atingir a temperatura ambiente com posterior leitura de absorbância em 535 nm. Os mesmos procedimentos foram realizados com o padrão de malonaldeído (MDA) em solução etanólica, nas concentrações de 2 a 20 μ M, a fim de se obter a curva analítica: $C = (A + 0,0582) / 0,0389$, onde C é a concentração de MDA, A é a absorbância



a 535 nm, tendo como coeficiente de correlação $R = 0,9969$. A quantidade de MDA foi determinada pela interpolação da absorbância das amostras contra a curva de calibração e os valores foram expressos em micromolar de MDA por miligrama de proteínas ($\mu\text{M}/\text{mg}$ proteínas). As análises foram realizadas em triplicata.

2.8 Análise Estatística

Os valores observados de cada variável foram submetidos à análise de variância. As comparações múltiplas entre as médias dos diferentes tratamentos foram realizadas utilizando-se o teste Tukey a 5% de probabilidade no programa Sisvar versão 5.3

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Muitas das doenças crônicas não transmissíveis têm como ponto de início o dano oxidativo persistente por longos períodos. Dentre os mecanismos relacionados à patogênese das Doenças Crônicas Não-transmissíveis (DCNT) destacam-se as alterações no metabolismo oxidativo. Segundo [4], cerca de 5% do oxigênio utilizado pelos organismos, via metabolismo oxidativo, não é utilizado nos ciclos mitocondriais que produzem energia. A perda de elétrons, na sua última camada, produzirá o radical superóxido. Posteriormente, ações enzimáticas e metabólicas adicionais, pode formar outros tipos de moléculas desemparelhadas de oxigênio, que são genericamente conhecidas como espécies reativas de oxigênio (ERO). [4]

Por serem moléculas altamente reativas, o organismo controla a sua degradação através de dois sistemas antioxidantes que são integrados: um endógeno enzimático, onde é relacionado à degradação do superóxido em água, e outro exógeno não enzimático, no qual compostos antioxidantes presentes na dieta atuam sobre as ERO produzidas, que são produzidos pelo organismo. Com isso, o dano oxidativo é visto como um desbalanço entre a produção de ERO e sua degradação pelos antioxidantes. Nestes termos, o acúmulo ou o descontrole da produção de ERO, ainda que não seja, necessariamente, considerado um fator causal, mas atuando mais com um fator modulador dos

mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento, está associado com várias condições patológicas.

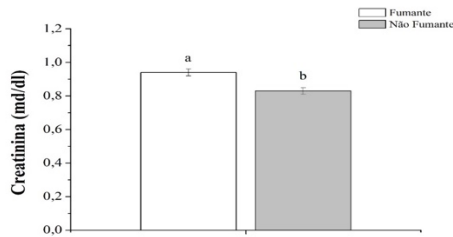
Segundo [5], a percepção de que o hábito de fumar pode provocar lesão renal é recente na história da Nefrologia e se faz pertinente uma contextualização. A primeira associação causal entre tabagismo e DRC foi abordada com a publicação de um estudo multicêntrico que envolveu nove centros de pesquisa. Nesta pesquisa, foi avaliada a evolução dos pacientes com glomerulonefrite primária por IgA (modelo inflamatório da DRC) e pacientes com doença renal policística autossômica dominante (modelo genético não inflamatório) até o alcance à DRC classe V. Os autores concluíram que os homens tabagistas portadores de glomerulopatia por IgA possuíam um risco maior de progressão para DRC classe V quando comparados com pacientes não tabagistas [5].

No presente trabalho foram avaliados os níveis séricos de creatinina em fumantes e não fumantes dos cursos de Biomedicina e Farmácia da Unifenas. Apesar da Sociedade Brasileira de Nefrologia caracterizar valores de normalidade para os níveis séricos de creatinina entre 0,6 a 1,2 mg/dl, não podemos descartar a DRC em estágio inicial mesmo que para pacientes que apresentem valores de creatinina dentro da faixa de referência sugerida pela Sociedade Brasileira de Nefrologia.

De acordo com nossos dados, 72,7% dos indivíduos do grupo fumante encontram-se no estágio 1 da DRC e apenas 27,27% dos indivíduos do grupo fumante encontram-se no estágio 2 da DRC. Em contrapartida, 77,77% dos indivíduos do grupo não fumante encontram-se no estágio 1 da DRC e 22,22% no estágio 2. Apesar de observarmos que grande parte dos indivíduos se encontram no estágio 1 da DRC, todos os indivíduos analisados neste experimento têm níveis séricos de creatinina dentro da faixa de normalidade proposta pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Por outro lado, se observarmos cautelosamente os dados, houve um aumento estatístico entre os níveis séricos de creatinina no grupo de “Fumantes” quando comparados com o grupo de “Não Fumantes” (Gráfico 1).



Gráfico 1. Avaliação dos níveis séricos de creatinina em pacientes fumantes e não fumantes



Fonte: Do autor

Legenda: Os resultados representam a média \pm erro padrão de 13 determinações por grupo, estimadas através da TFG. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância $p < 0,05$.

Os níveis aumentados de creatinina no grupo “fumante”, justificaria a elevada taxa de indivíduos em estágio 2 da DRC. Analisando detalhadamente a progressão da DRC, a taxa de filtração glomerular (TFG) é utilizada como uma medida da depuração de uma substância que é filtrada livremente pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção tubular, por isso é comumente usada como a medida padrão da avaliação da função renal. É um indicador importante para detecção, avaliação e tratamento da doença renal crônica (DRC) e, na prática clínica, a investigação de rotina ocorre através da determinação das concentrações de creatinina sérica, urinária e da cistatina C.

Segundo [6], como a medida de creatinina sérica isolada tem um risco considerável para classificar erroneamente a função renal, a taxa de filtração glomerular, calculada pelas equações MDRD, CockcroftGault e CKD/EPI em adultos e a equação de Schwartz em crianças, deve ser rotineiramente calculada por laboratórios e emitida juntamente com a concentração de creatinina sérica. Valores de TFG calculados usando essas equações de predição são estimativas da função renal, que permitem o reconhecimento e classificação da DRC, necessárias para o encaminhamento ou ajuste de dose do

medicamento ao paciente. Se observamos os resultados obtidos em nossos experimentos, fica claro que a TFG no grupo “Fumante” é menor estatisticamente do que a TFG do grupo “Não Fumante” (Gráfico 2). Em contra partida com os valores de creatinina sérica, observamos que mesmo estando dentro dos valores de referências, o grupo “Fumante” apresentou um maior número de pacientes portadores de DRC em estágio inicial quando comparados com o grupo “Não Fumante”. Estes resultados fortalecem a hipótese de que os valores séricos de creatinina tendem a extrapolar a faixa de referência apenas quando o indivíduo se encontra em estágio avançado da DRC. A grande maioria dos pacientes são assintomáticos em estágio inicial da DRC. [6]

Segundo [7], a ausência de sintomas nos pacientes que se encontram nos estágios iniciais da DRC exige que os médicos mantenham sempre um nível adequado de suspeição, especialmente naqueles pacientes com fatores de risco médico ou sociodemográfico para DRC; alterações funcionais, principalmente na TFG, são um importante componente no diagnóstico e classificação da DRC [7].

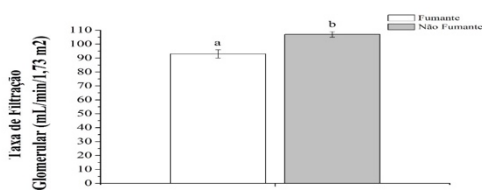
Sendo assim, a TFG é considerada a medida de função renal e a mais fácil assimilada pelos médicos e pacientes. Ela é definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo. Normalmente, o rim filtra o sangue e elimina os produtos finais do metabolismo proteico, enquanto preserva solutos específicos, proteínas (particularmente albumina) e componentes celulares. Na maioria das doenças renais progressivas, a TFG diminui com o tempo como resultado da diminuição no número total de néfrons ou redução na TFG por néfron, decorrentes de alterações fisiológicas e farmacológicas na hemodinâmica glomerular. A TFG pode estar reduzida bem antes do início dos sintomas e se correlaciona com a gravidade da DRC [8].

Na prática clínica, a TFG é avaliada por meio da mensuração de níveis de substâncias que são normalmente produzidas pelo corpo. A ureia, o primeiro marcador endógeno utilizado, não é



completamente confiável, já que seus níveis são mais vulneráveis a mudanças por razões não relacionadas com a TFG. Uma dieta com alto consumo de proteínas, destruição tecidual, hemorragia gastrointestinal de grande monta e terapia com corticosteróides podem determinar um aumento nos níveis de ureia plasmática, enquanto uma dieta pobre

Gráfico 2 Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular em pacientes fumantes e não fumante



Fonte: Do autor.

Legenda: Os resultados representam a média \pm erro padrão de 13 determinações por grupo, estimadas através da TFG. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância $p < 0,05$.

Segundo [10], o hábito de fumar não provoca apenas a produção e desregulação do endotélio com liberação de endotelina-1 (vasoconstrictor da arteríola eferente) e menor liberação óxido nítrico (vasodilatador da arteríola eferente) como se pensava, mas também seria capaz de acelerar a progressão da DRC com citocinas pró-fibróticas e pró-inflamatórias. Consequentemente, o excesso de substâncias vasoconstritoras provocaria hipóxia intrarrenal, neovascularização e formação de microaneurismas. As células mesangiais alvo dessas citocinas passariam a produzir matriz mesangial em excesso, com formação de nódulos focais semelhantes ao encontrados na nefropatia diabética [10].

O principal efeito adverso do tabagismo ativo ou passivo sobre o tecido pulmonar é decorrente da ação de numerosos compostos emitidos na forma de gases, oxidantes e pró-oxidantes. O tabagismo promove aumento da produção de ERO e ERN uma vez que a fumaça do cigarro, possui diversos elementos

em proteínas e doença hepática podem levar a uma redução. Além disso, 40-50% da uréia filtrada pode ser reabsorvida pelos túbulos, embora a proporção esteja reduzida na insuficiência renal avançada [9].

capazes de aumentar essa produção, bem como, reduzir a concentração de antioxidantes séricos, gerando desequilíbrio redox e, conseqüentemente, dano tecidual [11].

As substâncias tóxicas presentes na fumaça, como a quinona e semiquinona, entram em contato com o alvéolo pulmonar, sofrem metabolismo e resultam na redução de oxigênio no ânion superóxido que, pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD), é transformado em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é convertido no radical hidroxila ($-OH \bullet$), altamente oxidativo. Além das quinonas e semiquinonas, intermediários de oxidação mais estáveis, como os aldeídos, estão relacionados com potencial de induzir estresse oxidativo endógeno e inflamação. Dentre os aldeídos que podem ser mensurados experimentalmente, está o malonaldeído (MDA) [12].

Alguns autores têm sugerido um aumento na peroxidação lipídica em pacientes com IRC, decorrente de um desequilíbrio entre a atividade de antioxidantes e a produção de radicais livres sendo dado ênfase aos pacientes sob hemodiálise [13].

Segundo [14] observaram que pacientes com reduzida depuração de creatinina apresentaram maiores níveis de dienos conjugados no plasma e tecido adiposo, mostrando que há um aumento do estresse oxidativo com a progressão da doença. [14].

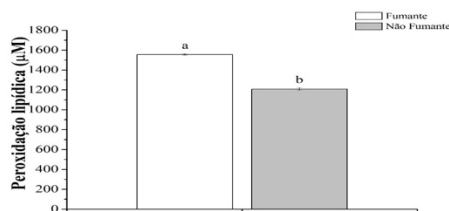
O malonaldeído (MDA) é um aldeído de cadeia curta, sendo um dos compostos medidos pela reação com o ácido tiobarbitúrico (TBARS). A formação de malonaldeído ocorre pela decomposição dos hidroperóxidos lipídicos e sua concentração tem sido utilizada para estimar a intensidade da peroxidação lipídica em sistemas biológicos, em células e tecidos [15].

Atualmente, o malonaldeído (MDA) é considerado o principal biomarcador geral de dano oxidativo plasmático. Por sua vez, o óxido nítrico ($NO \bullet$) é

rapidamente metabolizado no plasma a outros produtos estáveis. Quando em presença do radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) converte-se em peroxinitrito ($ONOO^-$), que promove diferentes danos aos sistemas biológicos [16].

A utilização do marcador MDA para a interpretação de amostras com dano oxidativo, exige cautela, discricção e dados correlatos de outros marcadores. Entretanto, níveis aumentados de MDA no soro de pacientes, indica uma elevação no dano oxidativo destes indivíduos. Os resultados apresentados no O

Gráfico 3 Avaliação do dano oxidativo no soro de pacientes fumantes e não fumantes



Fonte: Do autor

Legenda: Os resultados representam a média \pm erro padrão de 13 determinações por grupo, estimadas através da peroxidação lipídica no soro. Foi determinado a ANOVA, as letras indicam que houve diferença estatística do teste Tukey-Kramer de múltiplas comparações, tendo como significância $p < 0,05$.

4 CONCLUSÃO

Apesar da creatinina ser um dos principais marcadores de DRC, valores séricos dentro da normalidade não representa ausência de DRC. De acordo com nossos resultados, podemos concluir que: “Fumantes” apresentam uma menor TFG quando comparados com “Não Fumantes”. O uso crônico de tabaco aumenta o dano oxidativo no grupo “Fumante” quando comparado ao grupo “Não Fumante” aumentando a predisposição para o aparecimento da DRC. A TFG associada a determinação plasmática de MDA pode ser utilizada na clínica laboratorial para auxiliar no prognóstico da DRC em pacientes sub-clínico.

O Gráfico 3, demonstra que o grupo de “Fumantes” apresentou uma maior concentração plasmática de MDA quando comparados estatisticamente com o grupo “Não Fumante”. Estes resultados demonstram que o uso crônico do tabaco induz a um maior dano oxidativo no plasma dos indivíduos fumantes que apresentaram ao mesmo tempo, uma redução da TFG. Estes resultados sugerem um forte indício de que o dano oxidativo ocasionado pelo uso crônico de tabaco, esteja diretamente ligado a uma maior lesão glomerular e conseqüentemente perda da capacidade de filtração do glomérulo renal.

REFERÊNCIAS

- [1] LIEGE TEIXEIRA. Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2013.
- [2] MARQUES, Estud. interdiscipl. envelhec., Porto Alegre, v. 15, n. 2, p. 279-293, 2004.
- [3] BURTIS, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1917p.1999. ISBN-13: 978-0721656106.
- [4] FERREIRA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. RAMB. 1997; 43(1):61-8.
- [5] LEMOS, Tabagismo como fator de risco para a doença renal crônica: revisão sistemática, v.36 n.4,p.519-528,2014.
- [6] ORTH et. al. . Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. Kidney Int 1998; 54:92631.
- [7] BASTOS; KIRZTAJN. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. Review Article v.1, p. 93-108 ,2003.
- [8] BASTOS; KIRZTAJN. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem



interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. Review Article v.1, p. 93-108, 2003.

[9] LEVEY AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38:167-84.

[10] TORRES, et.al . Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. *Acta Paul Enferm.* , v. 28, p. 250-5, 2015.

[11] CAVALCANTE, A. G. M; BRUIN, P.F.C. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos. *Jornal Brasileiro Pneumologia*, v.35, n.12, p.1227-1237, 2009.

[12] CANTIN, A. M; RICHTER, M. V. Cigarette smoke-Induced proteostasis imbalance in obstructive lung diseases. *Current Molecular Medicine*. v.12, n.7, p.836-849, 2012.

[13] LOUGHREY, C.M., YOUNG, I.S., LIGHTBOBY, J.H., McMASTER, D., McNAMEE, P.T., TRIMBLE, E.R. Oxidative stress in

hemodialysis. *Quarterly Journal of Medicine*, Oxford, v.87, n.11, p.679-683, 1994.

[14] LUCCHI, L., BANNI, S., BOTTI, B., CAPPELLI, G., MEDICI, G., MELIS, M.P., TOMASI, A., VANNINI, V.I., LUSVARGHI, E. Conjugated diene fatty acids in patients with chronic renal failure: evidence of increased lipid peroxidation *Nephron*, Basel, v.65, n.3, p.401-409, 1993.

[15] REZNICK, A.Z.; PACKER, L. Free radicals and antioxidants in muscular neurological diseases and disorders. In: POLI, G.; ALBANO, E.; DIANZANI, M.U. (Eds.). *Free Radicals: from basic science to Medicine*. Basel: Birkhauser Verlag, 1993..

[16] REZNICK, A.Z.; PACKER, L. Free radicals and antioxidants in muscular neurological diseases and disorders. In: POLI, G.; ALBANO, E.; DIANZANI, M.U. (Eds.). *Free Radicals: from basic science to Medicine*. Basel: Birkhauser Verlag, 1993.