



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LUCAS TADEU ANDRADE

**ESTABILIDADE OSMÓTICA DE ERITRÓCITOS EM HOMENS
IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO
CONSERVADOR**

**Uberlândia, MG
2019**

LUCAS TADEU ANDRADE

**ESTABILIDADE OSMÓTICA DE ERITRÓCITOS EM HOMENS
IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO
CONSERVADOR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal de Uberlândia, como
parte das exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira
Filho

Co-Orientadores: Prof. Dr. Nilson Penha-Silva
Prof.Dr. Mario da Silva Garrote

**Uberlândia, MG
2019**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A553	Andrade, Lucas Tadeu, 1984-
2019	<p>Estabilidade osmótica de eritrócitos em homens idosos com doença renal crônica em tratamento conservador [recurso eletrônico] / Lucas Tadeu Andrade. - 2019.</p> <p>Orientador: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho. Coorientador: Nilson Penha-Silva. Coorientador: Mario da Silva Garrote . Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.2184 Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Ciências médicas. I. Rodrigues Ferreira Filho, Sebastião , 1952-, (Orient.). II. Penha-Silva, Nilson , 1957-, (Coorient.). III. da Silva Garrote , Mario , 1981-, (Coorient.). IV. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. V. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 61</p>

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ATA DE DEFESA

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Defesa de Tese de Doutorado, Nº 012, PPCSA				
Data:	31 de maio de 2019	Hora de início:	13:30	Hora de encerramento:	17:30
Matrícula do Discente:	11513CSD023				
Nome do Discente:	Lucas Tadeu Andrade				
Título do Trabalho:	Estabilidade osmótica de eritrócitos em homens idosos com doença renal crônica em ausência de hemodiálise.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Fatores de risco associados à hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica.				

Reuniu-se no anfiteatro do bloco 8B, Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Lucas Moreira Cunha (UNA), Markus Vinícius Campos Souza (UFTM), Ubirajara Coutinho Filho (UFU), Suely Amorim de Araújo (UFU) e Mário da Silva Garrote Filho (UFU) co-orientador substituindo o Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). Mário da Silva Garrote Filho, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Moreira Cunha, Usuário Externo**, em 31/05/2019, às 16:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ubirajara Coutinho Filho, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/05/2019, às 16:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Markus Vinicius Campos Souza, Usuário Externo**, em 31/05/2019, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suely Amorim de Araújo, Professor(a) do Magistério Superior**, em 31/05/2019, às 16:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mario da Silva Garrote Filho, Usuário Externo**, em 31/05/2019, às 16:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1290437** e o código CRC **6172F4FF**.

DEDICATÓRIA

A minha esposa, Carla Cristina Alves Andrade, que sempre esteve ao meu lado antes mesmo da graduação, me acompanhando, me auxiliando e me estimulando para meu crescimento profissional e pessoal.

A minha filha, Luísa Alves Andrade, a quem dedico minha vida.

Aos meus pais, Maria Leopoldina dos Santos (sempre presente) e Antônio Paulo Andrade, a quem me deram a vida, responsáveis pela minha educação onde imprimiram o amor pelos estudos e pela busca contínua do conhecimento, dedicação, cujo exemplo de vida familiar e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pela presença constante em minha vida, me guiando, me abençoando e iluminando meu caminho, provando que a fé move montanhas!

À minha esposa, Carla Cristina Alves Andrade, obrigado por sempre confiar em mim. Muito obrigado por todo seu amor, pela sua intensa dedicação, incentivo e apoio incondicional! Que Deus abençoe você e ilumine seu caminho sempre!

À minha filha Luísa Alves Andrade, meu amor, pelo olhar puro e sincero. Que Deus te abençoe sempre meu amor.

Aos meus pais, Maria Leopoldina dos Santos (*in memoriam*) e Antônio Paulo Andrade, meu maior exemplo de dedicação e vontade. Muito obrigado por terem me dado a vida. Mamãe consegui, sei que a senhora está muito feliz por eu ter chegado ao final de mais esta etapa!

Agradeço à toda minha família, sobrinhos, tios, e em especial meus irmãos Antônio de Pádua dos Santos Andrade e Ana Paula dos Santos Andrade, pelo apoio e pela compreensão do tempo de convívio muitas vezes sacrificado para realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Alves de Rezende, muito obrigado pela amizade, orientação e por todo seu apoio e incentivo, muito obrigado por ter acreditado em mim e por toda confiança depositada neste estudo. E parabéns pela sua admirável dedicação à vida acadêmica. Obrigado pelo apoio e incentivo nos momentos difíceis que passei durante o mestrado e até o presente momento no doutorado.

Ao Prof. Dr. Nilson Penha-Silva, muito obrigado por ter sempre me acolhido em seu laboratório! Muito obrigado pela oportunidade! Nos momentos de desânimo as palavras sábias de incentivo e carinho! Meu muito obrigado pelo apoio de sempre e por acreditar sempre em mim!

Ao Dr. Mário da Silva Garrote Filho em especial pela amizade que encontrei durante esta jornada, pela parceria, pelo apoio, ensinamentos e pelo companheirismo!

Ao Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, muito obrigado pela oportunidade concedida.

Aos acadêmicos do curso de medicina Katricia Beatriz Barbosa e Thales Junqueira Oliveira, vocês foram fundamentais na condução desta pesquisa! Sou muito grato meus amigos!

Aos meus amigos do Laboratório de Biofísicoquímica (LaBFiQ), Luciana Alves de Medeiros, Lucas Moreira Cunha, Alice Vieira da Costa, Lara Ferreira Paraiso, Maria Aparecida Knychala, Rodney Coelho da Paixão, Rosiane Soares Saturnino, Wener Barbosa Resende, Márcia Aires Rodrigues de Freitas e toda família LaBFiQ;

Às técnicas do LaBFiQ, em especial Maria Conceição Souto dos Santos pelo carinho, receptividade e amizade e Célia Tereza Souza, pelo apoio essencial às atividades do laboratório.

Ao meu mestre de Kickboxing e amigo Flávio de Paula Soares Carvalho, muito obrigado pelos ensinamentos, incentivo, sparrings e chutes giratórios na cintura. OSS!

A todos os professores do PPGCS da FAMED-UFU, pelo convívio e por todo conhecimento compartilhado.

Às secretárias do PPGCS da FAMED-UFU, Gisele e Viviane, por toda atenção, por toda ajuda e boa vontade de sempre.

Aos voluntários que participaram deste estudo, pela grande generosidade e doação.

À Universidade Federal de Uberlândia e pela pelo incentivo ao estudo e pesquisa e por me acolher nestes últimos 7 anos de trabalho e estudo.

A todos meus professores que foram fundamentais em meu processo de formação.

A todos aqueles que alguma forma tornou possível a realização desde percurso, permitindo aquisição de conhecimento e condições para concluir esta etapa tão importante de minha vida acadêmica e profissional. Meu muito obrigado!

“O RIO E O OCEANO

Diz-se que, mesmo antes de um rio cair no oceano ele treme de medo.

*Olha para trás, para toda a jornada, os cumes, as montanhas,
o longo caminho sinuoso através das florestas, através dos
povoados, e vê à sua frente um oceano tão vasto que entrar
nele nada mais é do que desaparecer para sempre.*

Mas não há outra maneira. O rio não pode voltar.

Ninguém pode voltar. Voltar é impossível na existência.

Você pode apenas ir em frente.

O rio precisa se arriscar e entrar no oceano.

E somente quando ele entra no oceano é que o medo desaparece.

*Porque apenas então o rio saberá que não se trata de
desaparecer no oceano, mas tornar-se oceano.*

Por um lado, é desaparecimento e por outro lado é renascimento.

Assim somos nós.

Só podemos ir em frente e arriscar.

Coragem!! Avance firme e torne-se Oceano!!!

Osho”

APOIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA



LABORATÓRIO DE BIOFISICOQUÍMICA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE



RESUMO

ANDRADE, L.T. Estabilidade osmótica de eritrócitos em homens idosos com doença renal crônica em tratamento conservador. [Tese]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2019.

Introdução: A doença renal crônica (DRC) afeta aproximadamente 10% da população adulta mundial. Pouco se sabe sobre a estabilidade osmótica dos eritrócitos nos estágios iniciais da doença renal crônica (DRC), especialmente em idosos. **Materiais e métodos:** A população deste estudo consistiu em 30 homens idosos, sendo que, metade nos classificados nos estágios iniciais da DRC e metade sem a doença. Curvas de lise dos eritrócitos em função da diminuição da concentração de NaCl foram utilizadas para determinar H0, H50 e H100, que representam concentrações de NaCl onde a lise se inicia, respectivamente, além de dX, que representa $\frac{1}{4}$ da variação na concentração salina necessária para promover a lise de toda a população de eritrócitos. **Resultados:** Valores menores de H100 ($p < 0,05$) e maiores dX ($0,05 < p < 0,10$) foram encontrados em indivíduos doentes, o que significa que eles têm eritrócitos osmóticos mais estáveis, provavelmente devido à predominância de eritrócitos mais antigos, uma vez que os doentes a população apresentou níveis mais baixos de bilirrubina e contagem de reticulócitos. Essa predominância de eritrócitos antigos pode ser devida à diminuição da eritropoiese, justificado pelo menor índice de reticulócitos do grupo DRC foi menor ($0,05 < p < 0,10$) do que no grupo controle e / ou elevação da neocitólise, que é a destruição seletiva de jovens. eritrócitos. **Conclusão:** Homens idosos em estágios iniciais de doença renal crônica em tratamento conservador apresentaram maior estabilidade osmótica dos eritrócitos.

PALAVRAS-CHAVE: Envelhecimento, Eritrócitos, Estabilidade da membrana, Doença renal crônica, Neocitólise

ABSTRACT

ANDRADE, L.T. Osmotic stability of erythrocytes in elderly men with chronic kidney disease in conservative treatment. [Thesis]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2019.

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) affects approximately 10% of the adult population worldwide. Little is known about the osmotic stability of erythrocytes in the early stages of chronic kidney disease (CKD), especially in the elderly. **Materials and methods:** The population of this study consisted of 30 elderly men, half in the early stages of CKD and half without the disease. Curves of lysis of erythrocytes as a function of the decrease in NaCl concentration were used to determine H0, H50 and H100, which represent NaCl concentrations where lysis begins, reaches its intermediate point and ends, respectively, in addition to dX, which represents $\frac{1}{4}$ of the variation in saline concentration required to promote lysis of the entire erythrocyte population. **Results:** Lower H100 ($p < 0.05$) and greater dX ($0.05 < p < 0.10$) values were found in diseased individuals, which means that they have osmotically more stable erythrocytes, probably due to the predominance of older erythrocytes, since the sick population had lower bilirubin levels and reticulocyte counts. This predominance of old erythrocytes may be due to decreased erythropoiesis, since the reticulocyte index of the CKD group was lower ($0.05 < p < 0.10$) than in the control group, and/or by elevation of neocytolysis, which is the selective destruction of young erythrocytes. **Conclusion:** Elderly men in early stages of chronic kidney disease on conservative treatment had higher osmotic stability of erythrocytes, suggesting that the influence of the disease on these cells is prevailing in relation to the influence of increasing age..

KEY WORDS: Aging, Erythrocytes, Membrane stability, Chronic kidney disease, Neocytolysis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$A_{\text{máx}}$	Absorbância no platô de hemólise máxima
$A_{\text{mín}}$	Absorbância no platô de hemólise mínima ou basal
$A_{540 \text{ nm}}$	Absorbância em comprimento de onda de 540nm
ATP	Adenosina trifosfato
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
BT	Bilirrubina total
Ca	Cálcio
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
Cr	Creatinina
PCR	Proteína C-reativa
DRC	Doença renal crônica
dX	Variação da concentração de NaCl que promove 100% de hemólise
EPO	Eritropoetina
FOE	Fragilidade osmótica eritrocitária
H_0	Concentração de NaCl que promove 0 % de hemólise
H_{100}	Concentração de NaCl que promove 100% de hemólise
H_{50}	Concentração de NaCl que promove 50% de hemólise
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicada
HCM	Hemoglobina corpuscular media

HDL-C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
Ht	Hematócrito
IMC	Índice de massa corpórea
K	Potássio
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL-C	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
Mg	Magnésio
Na	Sódio
NaCl	Cloreto de sódio
RBC	Eritrócito (células vermelhas)
RDW	Red cell distribution (diatribuição da amplitude das células vermelhas)
t-C	Colesterol total plasmático
TG	Triglicerídeos
TFG	Taxa de filtração glomerular
U	Ureia
VCM	Volume corpuscular médio
VLDL-C	Colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 Estadiamento da DRC.....	21
Tabela 2. As características da população do estudo	43

LISTA DE FIGURAS

	Página
Fig 1	Representação da membrana celular..... 26
Fig 2	Desenvolvimento dos eritrócitos..... 29
Fig 3	Fluxograma de recrutamento da população do estudo..... 35
Fig 4.	Curva típica de hemólise..... 40
Fig 5.	Curvas de fragilidade osmótica de eritrócitos do grupo controle e DRC... 41

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 A doença renal crônica.....	19
2.2 Estadiamento da DRC.....	20
2.3 Epidemiologia.....	22
2.4. O tratamento conservador.....	22
2.5 O envelhecimento e a doença renal	23
2.6 O eritrócito e a doença renal.....	24
2.7 Membranas biológicas.....	25
2.7.1 Estrutura e composição das membranas biológicas.....	25
2.7.2 Propriedades da membrana eritrocitária.....	27
2.7.3 Eritrócito como modelo de estudo.....	28
2.7.4 A Avaliação da estabilidade osmótica dos eritrócitos.....	30
3. OBJETIVOS.....	31
4. HIPÓTESES	32
5. MATERIAL E MÉTODO	33
5.1 Tipo e Local do Estudo.....	33
5.2 Etapas da coleta de dados.....	33

5.3	População de estudo.....	34
5.4	Avaliação antropométrica.....	36
5.5	Coleta de amostras de sangue.....	36
5.6	Determinação da estabilidade osmótica de eritrócitos.....	36
5.7	Determinação de parâmetros hematológicos e bioquímicos.....	37
5.8	Análise estatística.....	38
6	RESULTADOS.....	39
7	DISCUSSÃO.....	44
8	CONCLUSÃO.....	48
	REFERÊNCIAS.....	49
	APÊNDICES.....	61
	ANEXO.....	65

1.INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) afeta aproximadamente 10% da população adulta em todo o mundo. Por isso é considerada um grande problema de saúde pública mundial (Fox *et al.*, 2012). O diagnóstico da DRC, proposto pela KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), é feito de acordo com o grau de lesão renal e o valor da taxa de filtração glomerular (TFG). Valores de TGF menores que 60 mL/min/1.73 m² por um período maior ou igual a 3 meses, mesmo sem a presença de dano renal, permitem o diagnóstico da DRC. No entanto, a constatação de lesão nos rins, mesmo com TGF superior à 60 mL/min/1.73 m², é indicativo de doença renal (National Kidney, 2002; Andrassy, 2013).

Nos estágios iniciais da DRC o tratamento conservador busca diminuir o ritmo da progressão da doença renal, evitando ao máximo o início do uso de diálise (Verberne *et al.*, 2018). Esse tratamento envolve cuidados multidisciplinares contínuos, mudança de estilo de vida e controle adequado dos sintomas (Murtagh *et al.*, 2016; Verberne *et al.*, 2018).

O envelhecimento implica na diminuição tanto da deformabilidade como da resistência osmótica humanos, homens de 18 a 78 anos há elevação da fragilidade osmótica com o aumento da idade (Bowdler *et al.*, 1981). Os eritrócitos também apresentam uma relação inversa entre deformabilidade e fragilidade osmótica (Orbach *et al.*, 2017). Em idosos, a população de eritrócitos é composta por um predomínio de células mais jovens, portanto mais deformáveis (Sutera *et al.*, 1985; Huisjes *et al.*, 2018).

Indivíduos idosos são mais propensos a desenvolver DRC (Nitta *et al.*, 2013; McClure *et al.*, 2017). Em idosos a doença renal em estágio avançado está associada a alterações em vários parâmetros hematológicos, como diminuição dos níveis de hemoglobina e hematócrito (Fried, 1978), o que é condizente com anemia. A doença renal em estágio avançado também resulta em diminuição do tempo de sobrevivência (*lifespan*) de eritrócitos (Sato *et al.*, 2012), como em aumento da fragilidade osmótica (Wu *et al.*, 1998) e hipóxia tecidual (Blumberg e Marti, 1972).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pela perda progressiva da capacidade dos rins manter a capacidade de excreção e filtração sanguínea e demais funções (Aires, 1999). Uma vez estabelecido o diagnóstico da doença renal crônica, a progressão da mesma é influenciada por fatores não modificáveis (idade, gênero, raça, genética e perda da massa renal) e modificáveis (hipertensão arterial, proteinúria e fatores metabólicos) (Taal e Brenner, 2006).

Os rins são órgãos destinados a manter a constância do meio interno, eles constituem o sistema de filtração do sangue e formação da urina, sendo fundamentais para a homeostase, além disso, regulam o volume de água, o balanço ácido básico (íons Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, Ca²⁺, HPO₄), excreção de resíduos metabólicos (ureia, creatinina e ácido úrico) medicamentos, e a produção de hormônios, dentre eles a eritropoetina (Cruz *et al.*, 1994; Aires, 1999; Tortora e Grabowski, 2000).

Quando os rins perdem suas funções regulatórias, excretórias e endócrinas caracteriza-se insuficiência renal, a qual pode ser classificada insuficiência renal aguda (IRA) ou insuficiência renal crônica (Bastos *et al.*, 2004). O conceito de insuficiência renal aguda (IRA) é definido como a redução a diminuição abrupta (dentro de algumas horas) da função renal, que abrange tanto a lesão (dano estrutural) quanto a perda da função renal (Makris e Spanou, 2016).

As doenças crônicas possuem múltiplas causas, dentre elas está a doença renal crônica (DRC), com elevadas taxas de mortalidade, alterações sociais e emocionais que interferem expressiva na qualidade de vida de seus portadores (Bastos e Kirsztajn, 2011).

A DRC caracteriza-se pela diminuição progressiva da função dos rins, o seu diagnóstico se baseia na excreção anormal de albumina e função renal diminuída, avaliada através da taxa de filtração glomerular (TFG) medida ou estimada, persistida por mais de três meses (Levey *et al.*, 2005; Thomas *et al.*, 2008). Aspectos como raça, presença de hipertensão

arterial, sexo e idade do paciente interferem com a evolução da doença renal. O fator idade tem uma influência relativa se consideramos o tempo de exposição a doença renal (Sorof *et al.*, 1998).

A DRC é uma doença que age silenciosamente, complicações podem ocorrer em qualquer estágio da doença, está associada com aumento da incidência de doença cardiovascular, hiperlipidemia, anemia e doença óssea metabólica (Levey *et al.*, 2005; Thomas *et al.*, 2008).

O principal marcador fisiológico da DRC é a filtração glomerular, a qual estima a perda da função renal, 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 (Bastos e Kirsztajn, 2011). À medida que a doença renal progride, a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui (National Kidney, 2002; Levey *et al.*, 2003). Com a progressão da doença, os rins perdem a capacidade de controlar o meio interno tornando-se necessários métodos de depuração artificial de sangue (hemodiálise e diálise peritoneal) ou transplante renal (Jaber e Madias, 2005).

2.2 Estadiamento da DRC

As diretrizes para classificação da doença renal crônica (DRC) foram introduzidas pela Fundação Nacional do Rim - FNR e pela Iniciativa de Qualidade de Desfechos da Doença Renal – KDOQI (National Kidney, 2002; Levey *et al.*, 2003).

Levando em consideração as diretrizes definem a insuficiência renal como: 1) TGF inferior a 15 mL / min por 1,73 m², na maioria dos casos é acompanhada por sinais e sintomas de uremia, ou 2) tendo a necessidade de iniciar terapia de substituição renal (diálise ou transplante) (Levey *et al.*, 2003).

As condições que afetam o funcionamento dos rins com potencial efeito para a perda progressiva da função renal ou complicações resultantes da perda de função renal, incluem a lesão renal (com ou sem perda da função renal), anormalidades patológicas

marcadores de lesão renal, anormalidades na composição do sangue ou urina avaliada pela presença de proteinúria definida por albumina/creatinina >30 mg/g em 2 de 3 amostras de urina, anormalidades nos exames de imagem e/ou diminuição da função renal com ou sem lesão renal (TFG < 60 mL/min), utilizando MDRD equação ou a fórmula Cockcroft-Gault, por 3 meses ou mais (National Kidney, 2002; Levey *et al.*, 2003; Glasscock e Winearls, 2008).

O cálculo da TFG pode ser estimado a partir do soro níveis de creatinina usando equações de predição que também leve em conta idade, sexo, massa corporal e altura. Equação de Cockcroft-Gault (Cockcroft e Gault, 1976):

$$C_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{idade} \times \text{massa corporal})}{72 \times \text{creatinina sérica}} \times (0,85 \text{ se mulher})$$

A TFG é utilizada para classificar o estágio de gravidade da doença renal crônica, estágios que variam de 0 a 5, conforme tabela 1:

Estágios	Descrição	TFG (mL/min/1.73 m ²)
0	Com risco aumentado	≥90 (com fatores de risco para DRC)
1	Lesão renal com TFG normal ou ↑	≥90
2	Lesão renal com leve ↓ TFG	60-89
3	Moderada ↓ da TFG	30-59
4	Severa ↓ da TFG	15-29
5	Insuficiência Renal	< 15 (dialise)

*TFG= Taxa de Filtração Glomerular; DRC = Doença Renal Crônica.

A tabela 1 nos mostra resumidamente os estágios do estadiamento da função renal, para conhecimento da definição e classificação dos estágios da DRC (National Kidney, 2002; Levey *et al.*, 2003; Glasscock e Winearls, 2008).

2.3 Epidemiologia

A DRC afeta entre 5-10% da população mundial e sua incidência no Brasil têm aumentado nos últimos anos, devido ao número crescente de pacientes diagnosticados como portadores de diabetes mellitus, hipertensão arterial, bem como pelo aumento do envelhecimento da população (Sesso *et al.*, 2014).

No Brasil, o acesso à terapia de substituição renal é universal, financiado pelo Ministério da Saúde através do Sistema Único de Saúde brasileiro. De acordo com o Relatório de 2010 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, haviam 92.091 pacientes em diálise no Brasil (Abensur *et al.*, 2012). Censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2017, com base em uma amostra de 291 unidades de Terapia Renal Substitutiva (TRS), o total atual estimado é de 126.583 pacientes em tratamento dialítico (Nefrologia, 2018).

A definição do tipo de tratamento para a DRC é definido de acordo com o estágio em que a doença que o paciente se encontra, existe várias formas de tratamento para substituir a função renal: o tratamento conservador, a terapia renal substitutiva: diálise peritoneal e hemodiálise, e o transplante renal (Brasil, 2014).

O tratamento conservador é fundamental a sua implementação com o intuito de obter melhor preparo dos pacientes, para iniciar o tratamento com terapia renal substitutiva (TRS) (Santos, 2008).

2.4 O tratamento conservador

O tratamento conservador é considerado uma opção para pacientes que escolham não serem mantidos na terapia renal substitutiva ou aqueles pacientes que são classificados nos estágios iniciais da DRC (Brasil, 2014).

O tratamento conservador implica em cuidados multidisciplinares contínuos, incluindo todos os tipos de intervenções, conforme necessário, como o controle da glicemia e

da pressão arterial, a correção da anemia, o estímulo à suspensão do tabagismo, para retardar a progressão da DRC, e o ajuste nas dosagens dos medicamentos (Verberne *et al.*, 2018).

A manutenção da função renal e a melhora das condições clínicas, psicológicas e sociais do indivíduo são fundamentais para a melhoria da qualidade de vida do indivíduo (Harrison *et al.*, 2019).

2.5 O envelhecimento e a doença renal

O envelhecimento da população mundial consiste no aumento da quantidade de idosos em relação aos mais jovens, é um fenômeno, no qual mesmo todos os países estão tentando se adaptar (Kalache *et al.*, 1987; Alves De Rezende *et al.*, 2005). O envelhecimento populacional começou no início do século XX nos países desenvolvidos e nos países menos desenvolvidos se iniciou recentemente. Pode-se afirmar que o envelhecimento populacional é um fenômeno global (Fernandez-Ballesteros *et al.*, 2013). A fragilidade no idoso é um estado clínico de vulnerabilidade, que prejudica a capacidade de o organismo responder aos agentes estressores, reduzindo as reservas fisiológicas e prejudicando a habilidade do organismo em manter a homeostase (Fried *et al.*, 2001).

Nas últimas décadas tem se dado uma atenção especial ao envelhecimento devido ao aumento da expectativa de vida e do envelhecimento populacional na maioria dos países. De acordo com as projeções realizadas pelas Nações Unidas, o número de pessoas acima 60 anos crescerá em 56%, de 901 milhões (12,3% da população total) em 2015 para 1,4 bilhão (16,5% da população total) até 2030 em todo o mundo (Zanjari *et al.*, 2017).

O aumento da longevidade está associado ao aumento das doenças crônicas, a DRC é uma patologia progressiva e debilitante, a senescência renal nos humanos é caracterizada pela diminuição da massa renal e do número de células (Gourtsoyiannis *et al.*, 1990). Alterações na estrutura dos rins acarretam modificações na TGF (Nitta *et al.*, 2013).

O processo de envelhecimento afeta os rins, o que resulta em numerosos efeitos no sistema renal (Nitta *et al.*, 2013), se associando a alterações estruturais e fisiológicas renais que

impactam o funcionamento dos rins. Em condições normais dos rins, a vasodilatação renal determina um aumento significativo no fluxo sanguíneo renal (FSR) e na Filtração Glomerular (FG) (Frocht e Fillit, 1984) .

A diminuição fisiológica da TFG e as lesões renais que ocorrem secundárias a doenças crônicas, são comuns em idosos, as torna mais suscetíveis a doença renal crônica (Freitas e X.C.; Gorzoni, 2011). Em condições normais, a vasodilatação renal determina um aumento significativo no fluxo sanguíneo renal (FSR) e na filtração glomerular (FG), representando as reservas hemodinâmicas e funcionais (Frocht e Fillit, 1984).

O processo do envelhecimento renal é demonstrado na mudança de estrutura dos glomérulos, com acentuado espessamento da membrana basal que se associa a alterações bioquímicas (Freitas e X.C.; Gorzoni, 2011). Estas alterações levam a menor área de filtração e permeabilidade glomerular, acarretando diminuição do ritmo da TFG (Freitas e X.C.; Gorzoni, 2011).

Após os 30 anos de idade, a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui progressivamente em média de 8 mL / min / 1,73 m² por década (Coresh *et al.*, 2003). A diminuição da TGF é um processo natural do envelhecimento, quando a associação de outras doenças, a diminuição da TFG e outros sinais com a proteinúria devemos levar em consideração a que o envelhecimento contribui consideravelmente para a DRC (Abdulkader *et al.*, 2017).

2.6 O eritrócito e a doença renal

O envelhecimento leva a diversas modificações no indivíduo (Guigoz, 2006), alterações na composição dos fosfolipídios que compõe a membrana e no padrão de assimetria da membrana de eritrócitos, levando os glóbulos vermelhos a perderem água, ATP, proteínas, hemoglobina e vesículas que levam a diminuição do volume celular podendo resultar em uma sobrevivência de eritrócitos (RBC) encurtada em pacientes com insuficiência renal nos estágios mais avançados (Shaw, 1967; Akmal *et al.*, 1985; Penha-Silva *et al.*, 2007). Reduções modestas na TFG estão associadas a um aumento na prevalência de complicações relacionadas à DRC, como anemia e hiperfosfatemia (Phoon, 2012).

Os rins também exercem papel na produção de eritrócitos, pois desempenha uma função endócrina, produção de eritropoetina, hormônio responsável pela eritropoiese (Tortora e Grabowski, 2000). Uma das principais complicações na DRC é a anemia. Entre seus fatores etiológicos são a falta de eritropoietina endógena, a toxicidade dos compostos à ureia na medula óssea e células vermelhas do sangue (RBC), causando uma vida útil encurtada dos eritrócitos (Dolegowska *et al.*, 2007).

O início da anemia em doentes renais crônicos com o avanço da disfunção renal está associada a deficiências de ferro, folato e eritropoetina (Sharif e Baboolal, 2010). A sobrevivência dos eritrócitos também é reduzida, talvez devido à diminuição da deformabilidade de hemácias (Brimble *et al.*, 2006).

2.7 Membranas biológicas

2.7.1 Estrutura e composição das membranas biológicas

As membranas biológicas são compostas por uma dupla camada, composta por fosfolipídios, colesterol e glicolipídios (Singer e Nicolson, 1972; Tortora e Grabowski, 2000). Além de ser constituída por lipídios, também são constituídas por proteínas, que tem um papel importante na sua composição (Guidotti, 1972; Watson, 2015).

Os lipídeos que constituem a membrana da sua totalidade cerca de 75% são fosfolipídios, contendo um radical fosfato. Em menor quantidade colesterol 20%, esteroide ligado a um -OH (álcool) e diversos glicolipídios apenas 5%, ligados a radicais carboidratos (Tortora e Grabowski, 2000).

A bicamada fosfolipídica que constituem a membrana celular são anfipáticas (ou anfifílicas), ou seja, têm uma extremidade hidrofílica (contendo um grupamento fosfato) ou polar e uma extremidade hidrofóbica ou não polar, dividida em duas caudas (ácidos graxos) (Cooper, 1977; Alberts *et al.*, 2002).

O papel que as proteínas da membrana desempenham é vital para as membranas biológicas, pois ajudam a manter a integridade estrutural, a organização e o fluxo do material através das membranas (Alberts *et al.*, 2002) . Elas podem ser classificadas em duas grandes categorias, integral (intrínseca) e periférica (extrínseca) (Cooper, 1977; Lodish *et al.*, 2000).

As proteínas integrais (ou transmembranas) são anfipáticas e estão inseridas na bicamada lipídica, ou atravessam por entre os ácidos graxos só podendo ser removidas por métodos que rompam a estrutura da membrana (Cooper, 2000; Tortora e Grabowski, 2000). As proteínas periféricas estão ligadas não covalentemente a outras proteínas ou à superfície interna ou como na superfície externa e preservam a integridade da membrana, quando localizadas em face ao citosol da membrana plasmática incluem as proteínas do citoesqueleto espectrina e actina nos eritrócitos (Cooper, 2000; Lodish *et al.*, 2000; Tortora e Grabowski, 2000).

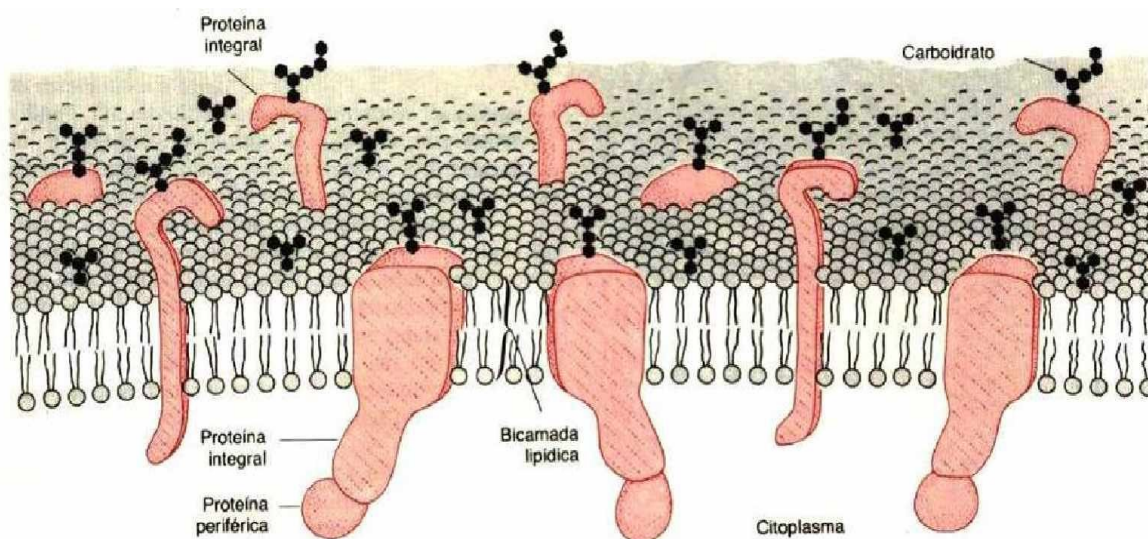


Figura 1. Representação da membrana celular (Guyton, 1997; Guyton e Hall, 2006).

A estrutura da membrana celular (FIGURA 1), é composta por uma bicamada lipídica, com grande número de moléculas de proteína protruindo através dessa bicamada. Também existem moléculas de carboidrato presas às moléculas de proteína na face externa da

membrana, além de moléculas adicionais de proteína em sua face interna (Guyton, 1997; Guyton e Hall, 2006).

2.7.2 Propriedades da membrana eritrocitária

A membrana do eritrócito apresenta três características distintas: a deformabilidade, fluidez e estabilidade (Starodubtseva, 2011; Da Silva Garrote-Filho *et al.*, 2017).

Durante a circulação, os eritrócitos são altamente deformáveis e atravessam rapidamente capilares cujo diâmetro é mais estreito que o diâmetro da célula (Hamasaki e Yamamoto, 2000). O eritrócito deve resistir ao processo de deformação que ele sofre, adaptando as necessidades de passar pelos capilares estreitos (Berne e Levy, 1996; Guyton e Hall, 2006).

Os eritrócitos são as células mais deformáveis do corpo humano, a deformabilidade eritrocitária pode ser influenciada através da relação área de superfície/volume, geometria celular, da viscosidade interna e de propriedades visco-elásticas atribuídas à solução de hemoglobina (Hb) no citoplasma (Chasis e Mohandas, 1986; Moschandreu, 2012).

A viscosidade depende da concentração de hemoglobina e de propriedades físico-químicas, em determinadas condições, compensar esses dois fatores, tornando a célula mais fluida e assim aumentar a sua deformabilidade (Reinhart e Singh, 1990; Kim *et al.*, 2012).

O eritrócito mantém um certo grau de fluidez devido os lipídeos das membranas se mantem unidos entre si e com as proteínas por meio das ligações van der Waals, assim a membrana apresenta uma estrutura de natureza fluídica, de acordo com o chamado modelo do mosaico fluido (Nicolson e Singer, 1972).

As proteínas que compõem a membrana do eritrócito desempenham um papel crucial na determinação da estabilidade da membrana e da deformabilidade da membrana, uma vez que, a alteração do estado normal dessas proteínas resulta em alterações em ambas as propriedades físicas da membrana (Chasis e Mohandas, 1986).

Os níveis de lipídeos interferem na estabilidade de membrana podendo afetar sua função, seja pelo aumento ou redução dos níveis lipídicos, por interferir a fluidez crítica destas membrana (Penha-Silva *et al.*, 2008) .

A avaliação da estabilidade da membrana do eritrócito pode ser realizada através de um teste de baixo custo e elevada eficiência na avaliação da estabilidade das membranas é a fragilidade osmótica eritrocitária (FOE), ela pode ser definida como a resistência dos eritrócitos à hemólise submetendo estas células ao meio hipotônico através de diferentes gradientes de concentração salina (Cunha *et al.*, 2007; Penha-Silva *et al.*, 2007).

2.7.3 Eritrócito como modelo de estudo

Os eritrócitos vivem em torno de 120 dias, isso exige uma taxa de renovação celular, a sua principal função é transportar oxigênio por meio da circulação para todas as células e tecidos do corpo, de acordo com suas necessidades (Guyton e Hall, 2006; Freitas e X.C.; Gorzoni, 2011).

Os eritrócitos humanos embora sejam células anucleadas, constituídas apenas por membrana plasmática e citoplasma, elas são bastante complexas (Cooper, 2000; Alberts *et al.*, 2002). Eles se originam na medula óssea pela proliferação e maturação de células precursoras denominadas pró-eritoblastos, através da eritropoiese (Tortora e Grabowski, 2000).

A gênese dos eritrócitos se inicia na medula óssea, as células tronco dão origem a linhagem eritrocitária, ação regulada pela eritropoietina (EPO), hormônio produzido nas células peritubulares dos rins (Guyton e Hall, 2006).

A esquema abaixo representa os vários estágios de maturação eritroide (Figura 2), a primeira célula que pode ser identificada como pertencendo à linhagem dos eritrócitos é o pró-eritoblasto, ele se divide-se várias vezes, formando os eritrócitos maduros (Guyton e Hall, 2006)

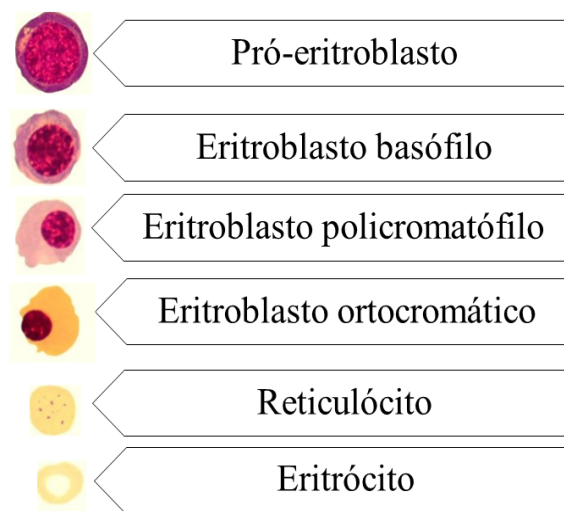


Figura 2 Desenvolvimento dos eritrócitos (Guyton, 1997).

Os reticulócitos são liberados no corrente para a circulação e após entre 24 e 48 horas perdem o material genético, sendo convertidos em eritrócitos (Guyton e Hall, 2006).

A membrana dos eritrócitos é formada por uma bicamada fosfolipídica e uma rede bidimensional subjacente de moléculas de espectrina (Diez-Silva *et al.*, 2010). As propriedades compósitas da bicamada fosfolipídica e da rede de espectrina resultam na morfologia das hemácias saudáveis e conferem à membrana as suas propriedades elásticas (Tse e Lux, 1999; Lodish *et al.*, 2000). Os eritrócitos humanos tem aproximadamente 7,5 a 8,7 μm de diâmetro e 1,7 a 2,2 μm de espessura (Diez-Silva *et al.*, 2010).

A estrutura dos eritrócitos é afetada por muitos fatores inatos e adquiridos, mas na maioria dos casos isso não parece afetar sua função ou sobrevivência em condições fisiológicas. Frequentemente, os déficits funcionais tornam-se aparentes somente quando submetidos a estresse bioquímico ou mecânico in vitro, ou a condições patológicas in vivo (Bosman, 2018).

O aumento da concentração de reticulócitos, anisocitose, policromatofilia, presença de eritroblastos e alterações de forma dos eritrócitos são indicadores de doença hemolítica, causada por alterações na estrutura da membrana do eritrócito, pode levar da anemia renal foi

determinada a incluir deficiência de eritropoietina, uma diminuição na sobrevivência dos glóbulos vermelhos (RBC) (Penha-Silva *et al.*, 2007; Perrotta *et al.*, 2008).

O eritrócito é muito utilizado como modelo de estudo para avaliação da estabilidade de membranas, devido a sua lise ser acompanhada pela liberação de hemoglobina (Penha-Silva *et al.*, 2007; De Freitas *et al.*, 2010; Paraiso *et al.*, 2014).

2.7.4 A Avaliação da estabilidade osmótica dos eritrócitos

A avaliação dos parâmetros obtidos pelo teste de estabilidade osmótica de podemos associar com as demais variáveis hematológicas e diversas condições de saúde. O Laboratório de Biofísicoquímica (LaBFiQ) do Instituto de Biotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia ao longo dos últimos anos padronizou métodos para estudar e avaliar a estabilidade de membrana de eritrócitos na presença de solutos e diversas crônicas (Cunha *et al.*, 2007; Penha-Silva *et al.*, 2008; Bernardino Neto *et al.*, 2013; Paraiso *et al.*, 2014; Da Silva Garrote-Filho *et al.*, 2017; De Freitas *et al.*, 2019).

A avaliação da estabilidade da membrana do eritrócito pode ser realizada através de um teste de baixo custo e elevada eficiência na avaliação da estabilidade das membranas é a fragilidade osmótica eritrocitária (FOE). Os eritrócitos são incubados em soluções salinas de diferentes tonicidades de 0 a 0,9 g/dL de NaCl em água destilada (Cunha *et al.*, 2007; Penha-Silva *et al.*, 2007). Com a variação do aumento ou diminuição da concentração de NaCl podemos avaliar a capacidade dos eritrócitos de incorporar água em seu interior sem que ocorra hemólise (Penha-Silva *et al.*, 2007).

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a estabilidade osmótica de eritrócitos em idosos em estágios iniciais da doença renal crônica que não fazem uso de hemodiálise em tratamento conservador.

3.2 Objetivos específicos

Identificar alterações nos parâmetros hematológicos na população estudada.

Analisar variáveis bioquímicas e marcadores da função renal em idosos nos estágios iniciais da doença renal crônica em tratamento conservador.

4. HIPÓTESES

H_0 - Os homens idosos nos estágios iniciais da doença renal não apresentam maior estabilidade osmótica de eritrócitos quando comparados aos indivíduos saudáveis.

H_1 - Os homens idosos nos estágios iniciais da doença renal apresentam maior estabilidade osmótica de eritrócitos quando comparados aos indivíduos saudáveis.

5. MATERIAL E MÉTODO

5.1 Tipo e Local do Estudo

O presente estudo se caracteriza como transversal, controlado (Sut, 2014). O estudo foi realizado nas dependências da Universidade Federal de Uberlândia, no Hospital da Clinicas/Famed e Laboratório de Biofísicoquímica (Labfiq) do Instituto de Biotecnologia.

5.2 Etapas da coleta de dados

A coleta dos dados e experimentos foi realizada em etapas:

1ª etapa: Convite via contato telefônico e explicando os objetivos da pesquisa e orientações sobre jejum.

2ª etapa: os homens realizaram a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Apêndice- I, após estarem cientes e esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa.

3ª etapa: foi realizada a avaliação antropométrica e entrevista do questionário sociodemográfico - Apêndice- II.

4ª etapa: coleta das amostras de sangue no Laboratório de análises clínicas/Hospital das clínicas.

5ª etapa: teste de fragilidade osmótica no Laboratório de Biofísicoquímica do Instituto de Biotecnologia.

6ª etapa: após a coleta e resultados obtidos no Laboratório de análises clínicas/Hospital das Clínicas todos os dados foram analisados.

5.3 População de estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) sob número 2.451.543 e é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado “A influência da idade sobre a estabilidade de membrana de eritrócitos em pacientes renais crônicos portadores de diabetes tipo II”, todos os procedimentos obedeceram os aspectos éticos da Resolução 466/2016 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2012).

Foi realizada uma entrevista individual, para caracterização da amostra com a avaliação de fatores sócio-demográficos referentes à idade, estado civil, escolaridade, situação ocupacional (aposentado, mas trabalha, aposentado, pensionista, trabalho remunerado e dona de casa) e arranjo familiar (mora só, só e cônjuge, mais filhos, mais netos ou outros) .

Dentre os 71 homens convidados 47 homens atenderam os critérios de elegibilidade para o grupo de doentes renais crônicos e 24 homens para o grupo controle, foram selecionados indivíduos acima de 60 anos atendidos nos ambulatórios de Nefrologia e de Geriatria do Hospital de Clínicas da UFU, foram convidados a participar do estudo aqueles que não apresentavam condições que reconhecidamente afetam o comportamento de eritrócitos (como diabetes, dislipidemia e uso crônico de drogas hipolipemiantes). Dos 47 voluntários, 15 atenderam todos os critérios de inclusão, portadores de DRC moderada, caracterizada por valores de taxa de filtração glomerular (TGF) abaixo de 90 (estágio 1) e acima de 30 mL/min/1.73 m² (estágio 3) (National Kidney, 2002), em tratamento conservador para a DRC, constituiu a população de estudo, e outros 24 homens controles apenas 15 voluntários sem DRC

constituíram o grupo controle, atendendo os demais critérios. Todos aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram termos de consentimento livre e esclarecido. Os indivíduos que se recusaram a participar de alguma etapa da pesquisa foram excluídos.

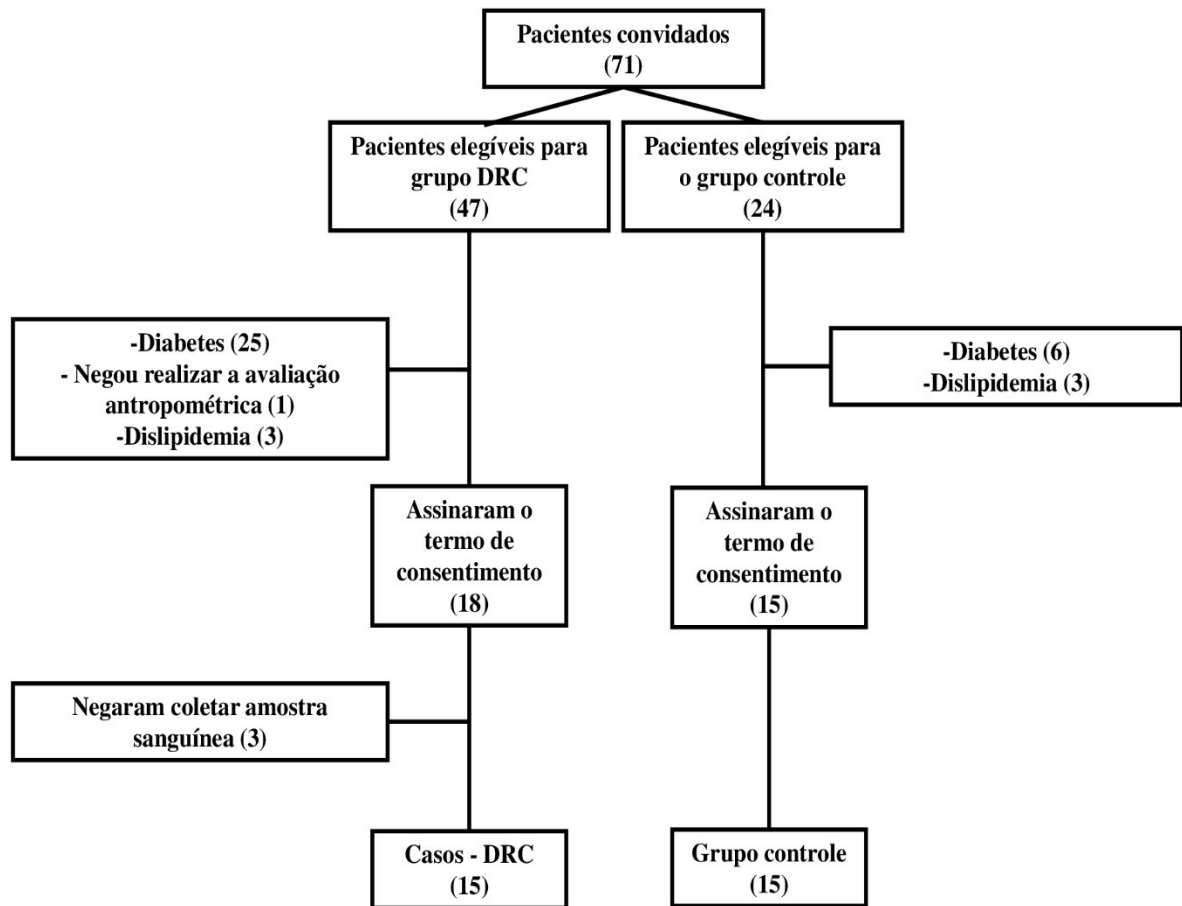


Figura. 3. Fluxograma de recrutamento da população do estudo.

5.4 Avaliação antropométrica

A avaliação do índice de massa corpóreo foi realizado por meio do cálculo kg/m^2 (Lipschitz, 1994). Os voluntários foram colocados com a menor quantidade de roupa possível em uma balança antropométrica.

5.5 Coleta de amostras de sangue

As amostras de sangue (20 mL) foram coletadas por venopunção em tubos evacuados (Vacutainer, BD, Juiz de Fora, MG, Brasil), dois contendo K_3EDTA , para determinação do hemograma e da estabilidade osmótica de eritrócitos, e dois contendo gel separador, para os ensaios bioquímicos. O teste de fragilidade osmótica foi realizado no Laboratório de Biofísicoquímica (LaBFiQ) do Instituto de Biotecnologia (IBTEC) da UFU.

5.6 Determinação da estabilidade osmótica de eritrócitos

A uma série duplicada de tubos de polietileno (Eppendorf) contendo 1.0 mL de solução de NaCl em concentrações de 0.0 a 1.0 g.dL^{-1} , pré-incubada a 37 °C por 10 minutos (Marconi™, Modelo MA-184, Piracicaba, SP, Brasil), foram adicionadas alíquotas de 10 μL de sangue. Após homogeneização, os tubos foram incubados por 30 minutos, sob as mesmas condições anteriores, e depois centrifugados por 10 minutos a 1600 x g (Hitachi Koki, modelo CFR15XRII™, Hitachinaka, Japão). Durante as incubações os tubos permaneceram fechados. As absorbâncias dos sobrenadantes foram lidas a 540 nm (A_{540}) contra água (controle) em espectrofotômetro UV-VIS (modelo DR 5000, Hach, Düsseldorf, Alemanha), conforme protocolo estabelecido por Penha-Silva e colegas (Penha-Silva *et al.*, 2007).

A dependência de A_{540} com a concentração de NaCl foi ajustada por uma linha de regressão sigmoideal, dada pela equação de Boltzmann,

$$A_{540} = \frac{A_{max}-A_{min}}{1+e^{(X-H_{50})/dX}} + A_{min} \quad (1)$$

em que A_{max} e A_{min} representam os valores de A_{540} nas regiões de máximo (eritrócitos lisados) e mínimo (eritrócitos íntegros) de hemólise, H_{50} é a concentração de NaCl que causa 50% de hemólise e dX representa $\frac{1}{4}$ da variação na concentração de NaCl responsável pela lise de toda a população de eritrócitos íntegros da amostra.

A concentração salina onde a hemólise tem início define H_0 e foi calculada com a utilização da fórmula:

$$H_0 = H_{50} + 4 \frac{dX}{2} \quad (2),$$

enquanto a concentração salina onde a hemólise atinge seu platô máximo define H_{100} e foi calculada com a utilização da fórmula

$$H_{100} = H_{50} - 4 \frac{dX}{2} \quad (3),$$

conforme descrições prévias (Aires Rodrigues De Freitas *et al.*, 2018; De Freitas *et al.*, 2019).

5.7 Determinação de parâmetros hematológicos e bioquímicos

O hemograma foi feito em analisador hematológico automatizado (Sysmex K4500, Sysmex Corporation, Mundelein, IL, EUA). Os níveis sanguíneos de colesterol (C) total (t-C), HDL-C, LDL-C, VLDL-C, triglicérides, ferro sérico, ferritina, transferrina, bilirrubina direta e total, sódio, potássio, cálcio, magnésio, creatinina, proteínas totais, hemoglobina glicada, albumina, vitamina B12 e cobalamina foram determinados com a utilização de analisador automático (Architect c8000, IL, USA).

5.8 Análise estatística

O tipo de distribuição dos dados foi determinado com a utilização do teste de Shapiro-Wilk. Os dados de ambos os grupos apresentaram distribuição não normal e por isso foram expressos como mediana (Q1–Q3) e comparados com a utilização do teste Mann-Whitney. Valores de $p \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significantes. Valores de $p > 0.05$ e < 0.09 foram considerados limítrofes. Os parâmetros de estabilidade osmótica, assim como mediana e intervalo interquartil foram obtidos com a utilização do software Origin 9.1 (Microcal, Northampton, MA, EUA). As demais análises estatísticas foram realizadas com a utilização do aplicativo SPSS 22 (IBM, Armonk, NY, EUA).

6.RESULTADOS

A mediana da idade do grupo DRC foi de 72 (66-77) anos e do grupo controle DRC foi de 67 (63 – 78) anos, não apresentando diferença estatística entre os grupos (**Tabela 2**), não apresentação distinção entre as amostras.

A **Figura 3** mostra uma curva típica utilizada para determinação dos indicadores de estabilidade osmótica de eritrócitos.

Os resultados obtidos para as avaliações dos indicadores de estabilidade osmótica de eritrócitos e dos parâmetros hematológicos e bioquímicos dos voluntários sem e com DRC em estágio inicial estão mostrados na **Tabela 2**. Em relação ao grupo controle, o grupo com DRC apresentou valores significativamente ($p \leq 0.05$) maiores para Amax, creatinina, K, ureia, vitamina B12 e ferritina, bem como valores significativamente menores para TFR, H100 e bilirrubina direta, indireta e total. Maiores valores foram encontrados também para dX e menores valores para ferro, porém com significância limítrofe ($0.05 < p < 0.10$).

A **Figura 5** demonstra a diferença observada na curva de fragilidade osmótica de eritrócitos dos dois grupos do estudo. A ocorrência de um maior valor de dX e menor valor de H100, sem diferença no valor de H0, nos doentes renais em relação ao grupo controle, indica a ocorrência de quebra de simetria nesta curva, sugestiva de existência de maior heterogeneidade na população de eritrócitos, dada por um aumento na subpopulação de eritrócitos osmoticamente mais resistentes no grupo de doentes renais crônicos.

Não foi encontrada diferença significativa entre os controles e DRC nos parâmetros H₀, H₅₀, A_{min}, idade, IMC, hemácias, RDW, Hb, VCM, HCM, CHCM, leucócitos, HbA1c, colesterol total, LDL-c, HDL-c, glicose, sódio, globulinas, albumina, relação albumina/globulina e saturação da transferrina.

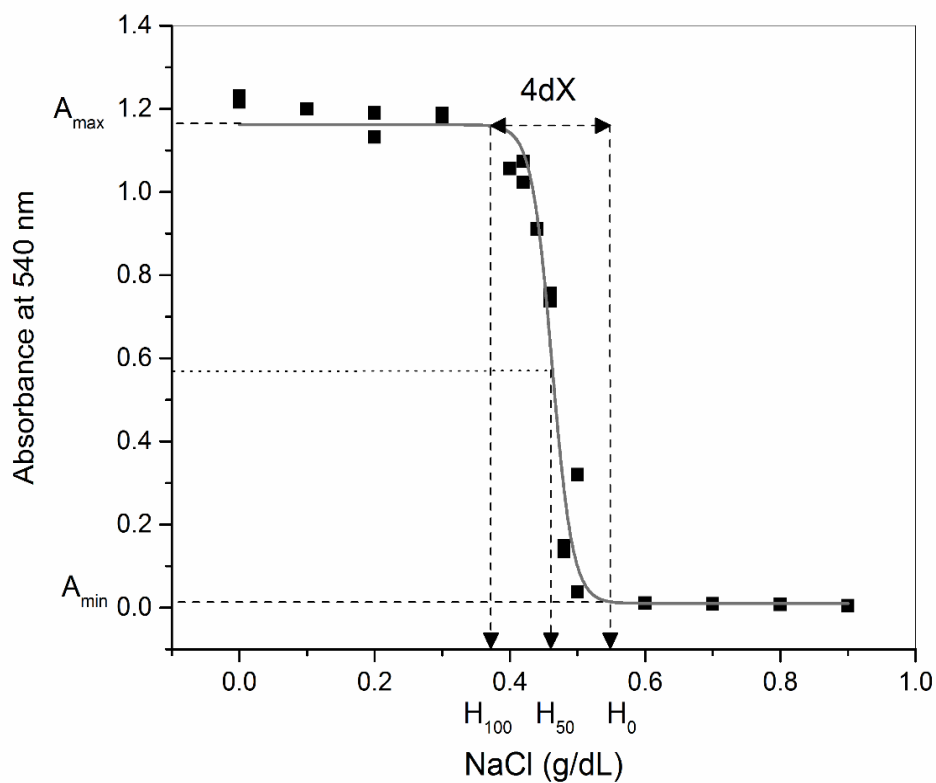


Figura 4 Curva típica utilizada para a determinação de indicadores de estabilidade osmótica dos eritrócitos: A_{min}, que representa o valor médio de A₅₄₀ no patamar mínimo, ou seja, a absorvância da hemoglobina livre já presente na amostra de sangue utilizada no ensaio; H₀, H₅₀ e H₁₀₀, que representam as concentrações salinas onde a lise hiposmótica começa, alcança seu ponto médio e termina, respectivamente; dX, que representa ¼ da variação na concentração de NaCl responsável pela lise de toda a população de eritrócitos da amostra; e A_{max}, que representa a absorvância da hemoglobina livre presente na solução após a lise completa de toda a população de eritrócitos presente na amostra de sangue utilizada no ensaio.

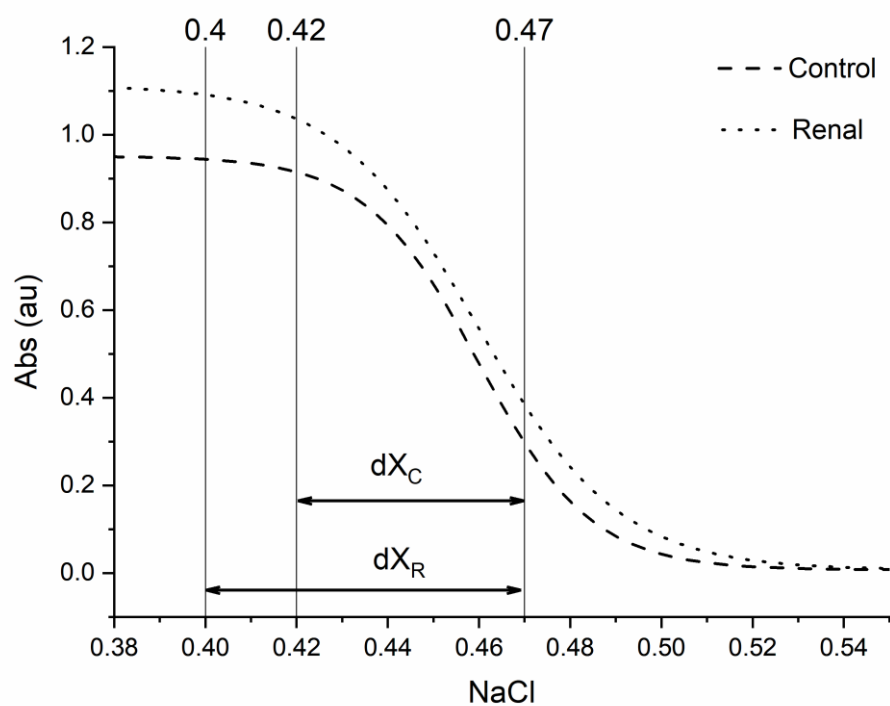


Figura 5. Curvas de fragilidade osmótica de eritrócitos do grupo controle e DRC. Um maior valor de dX e um valor menor de $H100$, sem diferença no valor de $H0$, são observados no grupo de pacientes renais.

Tabela 2. As características da população do estudo

Variável	Controle	DRC	p		Tamanho do efeito
dX (10 ⁻²) (g/dL)	1.24 (1.08 - 1.56)	1.55 (1.31 - 2.13)	0.056	§	0.50
H _o (g/dL)	0.47 (0.46 - 0.5)	0.47 (0.45 - 0.49)	0.539		0.17
H _{so} (g/dL)	0.44 (0.44 - 0.46)	0.44 (0.42 - 0.45)	0.116		0.41
H ₁₀₀ (g/dL)	0.42 (0.41 - 0.42)	0.4 (0.39 - 0.41)	0.013	*	0.64
A _{min} (10 ⁻²) (au)	0.7 (-0.1 - 0.97)	0.58 (-0.16 - 1.13)	0.935		0.02
A _{max} (au)	0.95 (0.89 - 0.98)	1.11 (1.06 - 1.18)	<0.001	*	1.09
Idade (a)	72 (66 - 77)	67 (63 - 78)	0.486		0.18
IMC (kg/m ²)	23.5 (22.83 - 26.3)	24.78 (23.8 - 26.21)	0.345		0.25
RBC (milhões/mm ³)	4.6 (4.23 - 5.11)	4.4 (3.6 - 4.76)	0.233		0.31
RDW (%)	13.3 (12.2 - 14.6)	13.2 (12.7 - 13.6)	0.902		0.03
Reticulocitos (%)	2.9 (2.2 - 3.2)	2.2 (1.2 - 2.8)	0.061	§	0.48
Hb (g/dL)	13.4 (11.9 - 14.9)	13.8 (11.9 - 15)	0.87		0.04
Ht (%)	43 (37 - 46.4)	38.7 (34.2 - 43)	0.081	§	0.45
VCM (fL)	89.5 (84.9 - 93)	90.3 (87 - 94.3)	0.486		0.19
HCM (pg)	30.3 (28.2 - 31.6)	31.4 (29.3 - 33.1)	0.305		0.27
CHCM (g/dL)	33.6 (32.1 - 34.3)	33.9 (33.3 - 35)	0.217		0.33
Plaquetas (10 ⁵) (10 ³ /mm ³)	2.03 (1.68 - 2.3)	2.06 (1.46 - 2.51)	0.838		0.06
Leucócitos (10 ³) (m/mm ³)	6.4 (5 - 7)	6.6 (4.8 - 8.1)	0.624		0.13
BT (mg/dL)	1.1 (0.7 - 1.3)	0.46 (0.39 - 0.66)	0.001	*	0.86
BD (mg/dL)	0.3 (0.2 - 0.4)	0.19 (0.14 - 0.26)	0.004	*	0.73
BI (mg/dL)	0.8 (0.5 - 0.9)	0.29 (0.24 - 0.4)	<0.001	*	0.86
HbA1c (%)	5.6 (5.3 - 6)	5.7 (5.5 - 6.1)	0.486		0.18
C-t (mg/dL)	177 (153 - 189)	175 (152 - 197)	0.806		0.07
TG (mg/dL)	107 (74 - 147)	153 (95 - 198)	0.026	*	0.57
VLDL-C (mg/dL)	108 (77 - 120.1)	98 (73 - 120)	0.009	*	0.67

LDL-C (mg/dL)	23 (15 - 29)	31 (22 - 41)	0.683		0.11
HDL-C (mg/dL)	43 (40 - 56)	36 (34 - 55)	0.285		0.28
Glicose (mg/dL)	87 (81 - 98)	95 (87 - 101)	0.126		0.40
Creatinina (mg/dL)	0.93 (0.9 - 1)	1.98 (1.23 - 2.26)	<0.001	*	1.07
TFG (mL/min)	66.4 (54.7 - 72.1)	37.7 (29.5 - 56.8)	0.002	*	0.78
Na (mmol/L)	139 (134 - 141)	139 (137 - 143)	0.161		0.37
K (mmol/L)	4.2 (3.84 - 4.6)	4.74 (4.22 - 5.07)	0.011	*	0.65
Urea (mg/dL)	35 (27.2 - 37)	56 (45 - 77)	0.002	*	0.79
Ca (mmol/L)	10.1 (9.1 - 10.5)	9.3 (8.7 - 9.8)	0.074	§	0.46
Mg (mmol/L)	2.3 (2 - 2.5)	2.08 (1.9 - 2.2)	0.089	§	0.44
Proteína total (g/dL)	6.2 (5.64 - 6.7)	6.79 (5.9 - 7.1)	0.089	§	0.45
Globulina (g/dL)	2.1 (2 - 2.5)	2.3 (2.03 - 2.6)	0.305		0.27
Albumina (g/dL)	4 (3.81 - 4.1)	4.3 (3.8 - 4.74)	0.174		0.35
Albumina/Globulina	1.87 (1.5 - 2.04)	1.8 (1.65 - 2.09)	0.967		0.02
Ferro (µmol/L)	115 (98 - 123)	84 (62 - 121)	0.081	§	0.46
Ferritina (ng/mL)	125 (120 - 212)	231 (143 - 332)	0.003	*	0.75
Transferrina Saturation (%)	335 (266 - 352)	324 (268 - 362)	0.744		0.09
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	288 (179 - 357.3)	435 (299 - 568)	0.005	*	0.71

dX-Varição da concentração de NaCl que promove 100% de hemólise; H₀- Concentração de NaCl que promove 0 % de hemólise; H₅₀-Concentração de NaCl que promove 50% de hemólise; H₁₀₀- Concentração de NaCl que promove 100% de hemólise; A_{máx} -Absorbância no platô de hemólise máxima; A_{min}-Absorbância no platô de hemólise mínima ou basal; A_{540 nm}- Absorbância em comprimento de onda de 540nm; IMC-Índice de massa corpórea; RBC-Eritrócito (células vermelhas); RDW- Red cell distribution (distribuição da amplitude das células vermelhas); CHCM-Concentração de hemoglobina corpuscular média; Hb- Hemoglobina; HCM- Hemoglobina corpuscular media; Ht-Hematócrito; VCM-Volume corpuscular médio; BD- Bilirrubina direta ; BI- Bilirrubina indireta; BT- Bilirrubina total; HbA1c-Hemoglobina glicada; C-t - Colesterol total; TG -Triglicerídeos; VLDL-C - Colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; LDL-C-Colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-C - Colesterol da lipoproteína de alta densidade; TFG-Taxa de filtração glomerular; Na – Sódio; K- Potássio; Ca - Cálcio; Mg- Magnésio.* p<0.05 indica diferença estatisticamente e § 0.05<p<0.1 indica valores significantes limítrofes

7. DISCUSSÃO

O maior valor de dX e menor valor de H100, sem alteração no valor de H0, no grupo de doentes renais, revela a ocorrência de uma extensão de dX para a região à esquerda da curva de fragilidade osmótica, onde as concentrações salinas são menores (**Fig. 1**). Isso significa que os eritrócitos de homens idosos com DRC em estágio inicial e sob tratamento conservador possuem maior resistência osmótica do que os de indivíduos de mesmo sexo e mesma faixa etária, mas sem doença renal.

Como eritrócitos mais velhos apresentam maior resistência osmótica do que eritrócitos mais jovens, em parte pelo fato de serem menos deformáveis (Huisjes *et al.*, 2018), isto sugere que os idosos com DRC do presente estudo teriam um aumento da população de eritrócitos mais velhos. Curiosamente, outros autores encontraram diminuição da resistência osmótica em indivíduos de diferentes idades em estágios avançados da DRC e para os quais a hemodiálise era necessária (Wu *et al.*, 1998). Isso deve, então, também significar que indivíduos com DCR em estágio inicial teriam eritrócitos mais velhos do que aqueles com DCR em estágios mais avançados da doença.

Uma possível explicação para isso estaria na variação dos níveis de eritropoietina (EPO). Nos estágios iniciais da doença renal os níveis de EPO diminuem gradualmente ao longo do tempo. Isto deve significar que os indivíduos teriam uma tendência à diminuição progressiva da eritropoiese. A diminuição limítrofe do índice de reticulócitos nos doentes renais observada no presente estudo deve ser uma manifestação deste efeito.

Entretanto, a diminuição de EPO foi também associada a aumento da neocitólise, que é a destruição seletiva dos eritrócitos mais jovens (Alfrey *et al.*, 1997; Rice *et al.*, 1999). A princípio, a neocitólise teria o propósito de diminuir a massa de eritrócitos de indivíduos que foram de um ambiente de pouco oxigênio para outro de mais oxigênio, o que seria percebido pelo organismo pela diminuição dos níveis de EPO (Alfrey *et al.*, 1997).

Como os indivíduos aqui estudados estão em estágios iniciais da doença, seus níveis de EPO certamente ainda não declinaram para os níveis excessivamente baixos que são típicos dos estágios avançados da doença (Leung, 2013), de maneira a demandar reposição terapêutica

de EPO (Vos *et al.*, 2011). Assim, a diminuição da resistência osmótica de eritrócitos observada nos estágios mais avançados da DRC (Wu *et al.*, 1998) estaria associada às alterações hematológicas decorrentes da reposição de EPO.

Os pacientes renais apresentaram níveis menores do hematócrito, situação condizente com a menor taxa de renovação de eritrócitos em doentes renais. Em idosos a doença renal em estágio avançado está associada a alterações em vários parâmetros hematológicos, como diminuição dos níveis de hemoglobina e hematócrito (Fried, 1978)

A hipótese de que os idosos com DRC do presente estudo teriam um aumento da população de eritrócitos mais velhos pode ser corroborada por outros resultados deste estudo.

Um deles são os menores níveis de bilirrubina no grupo DRC, tipicamente observados na doença em si (Tanaka *et al.*, 2014). De fato, níveis mais baixos de bilirrubina são indicativos de diminuição na taxa de renovação de eritrócitos na DRC (Lewis e Gershow, 1961; Pasternack e Tenhunen, 1976). Além disso, os menores índices de reticulócitos observados no grupo DRC também são indicativos da existência de uma maior proporção de células mais velhas na população de eritrócitos dos voluntários deste grupo (Riley *et al.*, 2001).

A maior quantidade de eritrócitos velhos também poderia ser devida à ocorrência de um estado inflamatório, frequentemente presente em doentes renais (Eschbach, 1989; Polenakovic e Sikole, 1996). No entanto, esse processo geralmente é acompanhado por elevação nos valores de RDW (Lippi *et al.*, 2009). Em nosso estudo, no entanto, ao contrário do que geralmente ocorre em doenças crônicas (Li *et al.*, 2017), não houve diferença de RDW entre os grupos estudados.

A maior resistência osmótica de eritrócitos nos estágios iniciais da doença renal também poderia ser explicada pelos maiores níveis de eletrólitos e ureia nos doentes renais idosos em estágios iniciais da doença, em decorrência de elevação na osmolaridade sanguínea, com efeitos osmoprotetores sobre as células sanguíneas. Embora níveis elevados de ureia possam causar hemólise, isso ocorreria em concentrações acima de 12×10^3 mg/dL, concentração esta que é bem superior àquelas encontradas até mesmo em pacientes em estágios mais avançados de DRC, cujos valores de uremia chegam a cerca de 60 mg/dL (Wu *et al.*,

1998). Em concentrações mais baixas de ureia, no entanto, prevaleceria o efeito osmótico protetor da ureia.

Os valores séricos tanto de magnésio e cálcio se mostraram dentro da normalidade em ambos os grupos, porém encontramos diferenças limítrofes (**Tabela 2**), em ambas as situações os valores de cálcio e magnésio foram menores no grupo renal e quando comparamos com seus controles. A hipocalcemia é uma situação condizente com o avanço da doença renal aos estágios finais, essa redução ocorre simultaneamente com a redução dos níveis de magnésio (Kanbay *et al.*, 2012; Hill Gallant e Spiegel, 2017).

Os pacientes com doença renal tiveram menores níveis de ferro e maiores níveis de ferritina no sangue do que os do grupo controle (**Tabela 2**), possivelmente devido aos menores níveis de eritropoietina, o que resultaria em menor mobilização de ferro para a eritropoiese (Zumbrennen-Bullough e Babitt, 2014), mas também em consequência do estado inflamatório (Prakash *et al.*, 2005). De qualquer modo, os doentes renais estariam, preventivamente, aumentando os estoques de ferro na forma de ferritina em detrimento da quantidade de ferro livre circulante.

Uma das características no metabolismo lipídico em indivíduos com DRC é alteração dos valores dos triglicerídeos (Prichard, 2003), os mesmos foram estaticamente maiores nos indivíduos com a presença de DRC, porém dentro dos valores de normalidade.

A ausência da quantificação dos níveis sanguíneos de CRP e EPO são limitações importantes do estudo, uma vez que os valores de CRP estão comumente aumentados na DRC (Fox *et al.*, 2010) e os níveis de eritropoietina frequentemente declinem com o agravamento da doença (Fehr *et al.*, 2004).

Uma avaliação da deformabilidade de eritrócitos, com a utilização de ectacitometria, por exemplo, teria sido preferível em relação ao estabelecimento de inferências com base nos valores de resistência osmótica, mas isso exigiria recursos mais dispendiosos.

Outra limitação é que a pequena dimensão da amostra não admitiu execução de análise quanto aos diferentes estágios da doença renal. A inclusão no estudo de voluntários mais jovens e de voluntários com estágios mais avançados da doença pode permitir a confirmação da existência de influências antagônicas da idade e da DRC sobre a estabilidade osmótica de

eritrócitos, conforme sugerido a partir dos resultados do presente trabalho e de resultados reportados na literatura (Bowdler *et al.*, 1981).

8. CONCLUSÃO

O presente estudo revelou que homens idosos em estágios iniciais de doença renal crônica em tratamento conservador apresentaram maior estabilidade osmótica de eritrócitos.

REFERÊNCIAS

ABDULKADER, R. et al. Aging and decreased glomerular filtration rate: An elderly population-based study. **PLoS One**, v. 12, n. 12, p. e0189935, 2017. ISSN 1932-6203 (Electronic)1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261774> >.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189935>

ABENSUR, H.; YU, L.; BURDMANN, E. A. A decade after the KDOQI CKD guidelines: a perspective from Brazil. **Am J Kidney Dis**, v. 60, n. 5, p. 738-9, Nov 2012. ISSN 1523-6838 (Electronic)0272-6386 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23067648> >.<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.004>

AIRES, M. F. **Fisiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

AIRES RODRIGUES DE FREITAS, M. et al. Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late- and Early-Onset Preeclampsia? **Obstet Gynecol Int**, v. 2018, p. 9628726, 2018. ISSN 1687-9589 (Print)1687-9597 (Linking). Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29686709> >.<https://doi.org/10.1155/2018/9628726>

AKMAL, M. et al. Erythrocyte survival in chronic renal failure. Role of secondary hyperparathyroidism. **The Journal of clinical investigation**, v. 76, n. 4, p. 1695-1698, 1985. ISSN 0021-9738. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4056047>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC424168/> >.<https://doi.org/10.1172/JCI112157>

ALBERTS, B. et al. **Molecular Biology of the Cell**. 4th edition. New York: Garland Science, 2002.

ALFREY, C. P. et al. Neocytolysis: physiological down-regulator of red-cell mass. **The Lancet**, v. 349, n. 9062, p. 1389-1390, 1997. ISSN 01406736. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09208-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09208-2)

ALVES DE REZENDE, C. H. et al. Dependence of Mini-Nutritional Assessment scores with age and some hematological variables in elderly institutionalized patients. **Gerontology**, v. 51, n. 5, p. 316-21, Sep-Oct 2005. ISSN 0304-324X (Print)0304-324X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110233> >.
<https://doi.org/10.1159/000086368>

ANDRASSY, K. M. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. **Kidney Int**, v. 84, n. 3, p. 622-3,

Sep 2013. ISSN 1523-1755 (Electronic)0085-2538 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989362> >. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.243>

BASTOS, M. G. et al. Chronic Kidney Disease: Problems ad Solutions. **Braz. J. Nephrol.** , v. 26, p. 202-215, 2004.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, p. 93-108, 2011. ISSN 0101-2800. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002011000100013&nrm=iso >. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>

BERNARDINO NETO, M. et al. Bivariate and multivariate analyses of the correlations between stability of the erythrocyte membrane, serum lipids and hematological variables. **Biorheology**, v. 50, n. 5-6, p. 305-20, 2013. ISSN 1878-5034 (Electronic)0006-355X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24398611> >.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 3 edition. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

BLUMBERG, A.; MARTI, H. R. Adaptation to anemia by decreased oxygen affinity of hemoglobin in patients on dialysis. **Kidney International**, v. 1, n. 4, p. 263-270, 1972. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/ki.1972.36> >. Acesso em: 2019/07/09.

BOSMAN, G. Disturbed Red Blood Cell Structure and Function: An Exploration of the Role of Red Blood Cells in Neurodegeneration. **Front Med (Lausanne)**, v. 5, p. 198, 2018. ISSN 2296-858X (Print)2296-858X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30062097> >. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00198>

BOWDLER, A. J.; DOUGHERTY, R. M.; BOWDLER, N. C. Age as a factor affecting erythrocyte osmotic fragility in males. **Gerontology**, v. 27, n. 4, p. 224-31, 1981. ISSN 0304-324X (Print)0304-324X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7286651> >. <https://doi.org/10.1159/000212477>

BRASIL. **Resolução n. 466**. SAÚDE, M. D. Brasília: Conselho Nacional de Saúde 2012.

_____. **Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. SAÚDE, M. D. Brasília: Ministério da Saúde 2014.

BRIMBLE, K. S. et al. Effect of chronic kidney disease on red blood cell rheology. **Clin Hemorheol Microcirc**, v. 34, n. 3, p. 411-20, 2006. ISSN 1386-0291 (Print)1386-0291 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614465> >.

CHASIS, J. A.; MOHANDAS, N. Erythrocyte membrane deformability and stability: two distinct membrane properties that are independently regulated by skeletal protein associations. **The Journal of cell biology**, v. 103, n. 2, p. 343-350, 1986. ISSN 0021-95251540-8140. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3733870> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC2113818/> >. <https://doi.org/10.1083/jcb.103.2.343>

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31-41, 1976. ISSN 1660-8151 (Print)1660-8151 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564> >. <https://doi.org/10.1159/000180580>

COOPER, G. M. **The Cell: A Molecular Approach**. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2000.

COOPER, R. A. Abnormalities of cell-membrane fluidity in the pathogenesis of disease. **N Engl J Med**, v. 297, n. 7, p. 371-7, Aug 18 1977. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/327326> >. <https://doi.org/10.1056/NEJM197708182970707>

CORESH, J. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Kidney Dis**, v. 41, n. 1, p. 1-12, Jan 2003. ISSN 1523-6838 (Electronic)0272-6386 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500213> >. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50007>

CRUZ, J.; PRAXEDES, J. N.; CRUZ, H. M. M. **Nefrologia**. São Paulo: Savier 1994. 406.

CUNHA, C. C. et al. Effects of glycerol on the thermal dependence of the stability of human erythrocytes. **J Bioenerg Biomembr**, v. 39, n. 4, p. 341-7, Aug 2007. ISSN 0145-479X (Print)0145-479X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917799> >. <https://doi.org/10.1007/s10863-007-9092-z>

DA SILVA GARROTE-FILHO, M.; BERNARDINO-NETO, M.; PENHA-SILVA, N. Influence of Erythrocyte Membrane Stability in Atherosclerosis. **Curr Atheroscler Rep**, v. 19, n. 4, p. 17, Apr 2017. ISSN 1534-6242 (Electronic)1523-3804 (Linking). Disponível em:

< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28243806> >. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0653-2>

DE FREITAS, M. A. R. et al. The role of the erythrocyte in the outcome of pregnancy with preeclampsia. **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0212763, 2019. ISSN 1932-6203 (Electronic)1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30840707> >. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212763>

DE FREITAS, M. V. et al. Influence of the use of statin on the stability of erythrocyte membranes in multiple sclerosis. **J Membr Biol**, v. 233, n. 1-3, p. 127-34, Feb 2010. ISSN 1432-1424 (Electronic)0022-2631 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20146058> >. <https://doi.org/10.1007/s00232-010-9232-y>

DIEZ-SILVA, M. et al. Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease. **MRS Bull**, v. 35, n. 5, p. 382-388, May 2010. ISSN 0883-7694 (Print)0883-7694 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151848> >. <https://doi.org/10.1557/mrs2010.571>

DOLEGOWSKA, B. et al. Does glucose in dialysis fluid protect erythrocytes in patients with chronic renal failure? **Blood Purif**, v. 25, n. 5-6, p. 422-9, 2007. ISSN 1421-9735 (Electronic)0253-5068 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938567> >. <https://doi.org/10.1159/000109817>

ESCHBACH, J. W. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. **Kidney International**, v. 35, n. 1, p. 134-148, 1989. ISSN 00852538. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.18>

FEHR, T. et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. **Kidney Int**, v. 66, n. 3, p. 1206-11, Sep 2004. ISSN 0085-2538 (Print)0085-2538 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15327419> >. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00880.x>

FERNANDEZ-BALLESTEROS, R. et al. Active aging: a global goal. **Curr Gerontol Geriatr Res**, v. 2013, p. 298012, 2013. ISSN 1687-7063 (Print)1687-7063 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23476642> >.

FOX, C. S. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. **Lancet**, v. 380, n. 9854, p. 1662-73, Nov 10 2012. ISSN 1474-547X (Electronic)0140-6736 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23013602> > [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)

FOX, E. R. et al. The relation of C--reactive protein to chronic kidney disease in African Americans: the Jackson Heart Study. **BMC Nephrol**, v. 11, p. 1, Jan 15 2010. ISSN 1471-2369 (Electronic)1471-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20078870> > <https://doi.org/10.1186/1471-2369-11-1>

FREITAS, E. V. P., L.; NERI, A. L.; CANÇADO, F. A.; X.C.; GORZONI, M. L. D., J. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 3ª. Edição. Grupo Editorial Nacional, 2011.

FRIED, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56, n. 3, p. M146-56, Mar 2001. ISSN 1079-5006 (Print)1079-5006 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156> > <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>

FRIED, W. Hematologic complications of chronic renal failure. **Med Clin North Am**, v. 62, n. 6, p. 1363-79, Nov 1978. ISSN 0025-7125 (Print)0025-7125 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/368451> > [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31741-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31741-2)

FROCHT, A.; FILLIT, H. Renal disease in the geriatric patient. **J Am Geriatr Soc**, v. 32, n. 1, p. 28-43, Jan 1984. ISSN 0002-8614 (Print)0002-8614 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6197436> > <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1984.tb05148.x>

GLASSOCK, R. J.; WINEARLS, C. The Global Burden of Chronic Kidney Disease: How Valid Are the Estimates? **Nephron Clinical Practice**, v. 110, n. 1, p. c39-c47, 2008. Disponível em: < <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000151244> >.

GOURTSOYIANNIS, N. et al. The thickness of the renal parenchyma decreases with age: a CT study of 360 patients. **AJR Am J Roentgenol**, v. 155, n. 3, p. 541-4, Sep 1990. ISSN 0361-803X (Print)0361-803X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117353> > <https://doi.org/10.2214/ajr.155.3.2117353>

GUIDOTTI, G. The composition of biological membranes. **Arch Intern Med**, v. 129, n. 2, p. 194-201, Feb 1972. ISSN 0003-9926 (Print)0003-9926 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5058547> > <https://doi.org/10.1001/archinte.129.2.194>

GUIGOZ, Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? **J Nutr Health Aging**, v. 10, n. 6, p. 466-85; discussion 485-7, Nov-Dec 2006. ISSN

1279-7707 (Print)1279-7707 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183419>>.

GUYTON, A. C.; HALL, J. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

GUYTON, A. C., HALL, J.E **Tratado de Fisiologia Médica** 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

HAMASAKI, N.; YAMAMOTO, M. Red blood cell function and blood storage. **Vox Sang**, v. 79, n. 4, p. 191-7, 2000. ISSN 0042-9007 (Print)0042-9007 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11155068>>.<https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2000.7940191.x>

HARRISON, T. G. et al. Identification and Prioritization of Quality Indicators for Conservative Kidney Management. **Am J Kidney Dis**, v. 73, n. 2, p. 174-183, Feb 2019. ISSN 1523-6838 (Electronic)0272-6386 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30482578>>.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.08.014>

HILL GALLANT, K. M.; SPIEGEL, D. M. Calcium Balance in Chronic Kidney Disease. **Curr Osteoporos Rep**, v. 15, n. 3, p. 214-221, Jun 2017. ISSN 1544-2241 (Electronic)1544-1873 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474258>>.
<https://doi.org/10.1007/s11914-017-0368-x>

HUISJES, R. et al. Squeezing for Life - Properties of Red Blood Cell Deformability. **Front Physiol**, v. 9, p. 656, 2018. ISSN 1664-042X (Print)1664-042X (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29910743>>.<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00656>

JABER, B. L.; MADIAS, N. E. Progression of chronic kidney disease: can it be prevented or arrested? **Am J Med**, v. 118, n. 12, p. 1323-30, Dec 2005. ISSN 1555-7162 (Electronic)0002-9343 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378772>>.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.032>

KALACHE, A.; VERAS, R. P.; RAMOS, L. R. [The aging of the world population. A new challenge]. **Rev Saude Publica**, v. 21, n. 3, p. 200-10, Jun 1987. ISSN 0034-8910 (Print)0034-8910 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3445102>>.

KANBAY, M. et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. **Am J Nephrol**, v. 36, n. 3, p. 228-37, 2012. ISSN

1421-9670 (Electronic)0250-8095 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22948239> >. <https://doi.org/10.1159/000341868>

KIM, Y.; KIM, K.; PARK, Y. Measurement Techniques for Red Blood Cell Deformability: Recent Advances. 2012. <https://doi.org/10.5772/50698>

LEUNG, N. Hematologic manifestations of kidney disease. **Semin Hematol**, v. 50, n. 3, p. 207-15, Jul 2013. ISSN 1532-8686 (Electronic)0037-1963 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953337> >.
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.002>

LEVEY, A. S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Ann Intern Med**, v. 139, n. 2, p. 137-47, Jul 15 2003. ISSN 1539-3704 (Electronic)0003-4819 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12859163> >.

LEVEY, A. S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v. 67, n. 6, p. 2089-2100, 2005. ISSN 0085-2538. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x> >. Acesso em: 2019/07/09.

LEWIS, A. E.; GERSHOW, J. Estimation of erythrocyte life span from bilirubin clearance. **J Appl Physiol**, v. 16, p. 1140-1, Nov 1961. ISSN 0021-8987 (Print)0021-8987 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14464835>
>.<https://doi.org/10.1152/jappl.1961.16.6.1140>

LI, N.; ZHOU, H.; TANG, Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. **Dis Markers**, v. 2017, p. 7089493, 2017. ISSN 1875-8630 (Electronic)0278-0240 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29038615> >. <https://doi.org/10.1155/2017/7089493>

LIPPI, G. et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. **Arch Pathol Lab Med**, v. 133, n. 4, p. 628-32, Apr 2009. ISSN 1543-2165 (Electronic)0003-9985 (Linking). Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19391664> >.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Prim Care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, Mar 1994. ISSN 0095-4543 (Print)0095-4543 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8197257> >.

LODISH, H. et al. Molecular Cell Biology. In: (Ed.). 4th edition. New York: W. H. Freeman, 2000.

MAKRIS, K.; SPANOU, L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. **Clin Biochem Rev**, v. 37, n. 2, p. 85-98, May 2016. ISSN 0159-8090 (Print)0159-8090.

MCCLURE, M. et al. Elderly patients with chronic kidney disease: do they really need referral to the nephrology clinic? **Clin Kidney J**, v. 10, n. 5, p. 698-702, Oct 2017. ISSN 2048-8505 (Print)2048-8505 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28979782> >. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx034>

MOSCHANDREOU, T. E. **Blood Cell: An Overview of Studies in Hematology**. London IntechOpen, 2012. ISBN 978-953-51-0753-8. Disponível em: < <https://www.intechopen.com/books/blood-cell-an-overview-of-studies-in-hematology> >. <https://doi.org/10.5772/2979>

MURTAGH, F. E. et al. Supportive Care: Comprehensive Conservative Care in End-Stage Kidney Disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 11, n. 10, p. 1909-1914, Oct 7 2016. ISSN 1555-905X (Electronic)1555-9041 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510453> >. <https://doi.org/10.2215/CJN.04840516>

NATIONAL KIDNEY, F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1-266, Feb 2002. ISSN 1523-6838 (Electronic)0272-6386 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904577> >.

NEFROLOGIA, S. B. D. **SBN informa**. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2018

NICOLSON, G. L.; SINGER, S. J. Electron Microscopic Localization of Macromolecules on Membrane Surfaces. **Ann N Y Acad Sci**, v. 195, n. 1, p. 368-375, Jun 1972. ISSN 1749-6632 (Electronic)0077-8923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29090763> >. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1972.tb54817.x>

NITTA, K. et al. Aging and chronic kidney disease. **Kidney Blood Press Res**, v. 38, n. 1, p. 109-20, 2013. ISSN 1423-0143 (Electronic)1420-4096 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24642796> >. <https://doi.org/10.1159/000355760>

ORBACH, A. et al. Biophysical and Biochemical Markers of Red Blood Cell Fragility. **Transfus Med Hemother**, v. 44, n. 3, p. 183-187, Jun 2017. ISSN 1660-3796 (Print)1660-3796 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28626369> >. <https://doi.org/10.1159/000452106>

PARAISO, L. F. et al. Influence of acute exercise on the osmotic stability of the human erythrocyte membrane. **Int J Sports Med**, v. 35, n. 13, p. 1072-7, Dec 2014. ISSN 1439-3964 (Electronic)0172-4622 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144434> >. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371834>

PASTERNAK, A.; TENHUNEN, R. Low serum bilirubin in chronic renal failure. Relation to haem metabolism. **Clin Chim Acta**, v. 67, n. 1, p. 85-92, Feb 16 1976. ISSN 0009-8981 (Print)0009-8981 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1253456> >. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(76\)90220-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(76)90220-5)

PENHA-SILVA, N. et al. Effects of glycerol and sorbitol on the thermal dependence of the lysis of human erythrocytes by ethanol. **Bioelectrochemistry**, v. 73, n. 1, p. 23-9, Jun 2008. ISSN 1567-5394 (Print)1567-5394 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495554> >. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2008.04.002>

PENHA-SILVA, N. et al. Influence of age on the stability of human erythrocyte membranes. **Mech Ageing Dev**, v. 128, n. 7-8, p. 444-9, Jul-Aug 2007. ISSN 0047-6374 (Print)0047-6374 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681589> >. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2007.06.007>

PERROTTA, S.; GALLAGHER, P. G.; MOHANDAS, N. Hereditary spherocytosis. **The Lancet**, v. 372, n. 9647, p. 1411-1426, 2008. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61588-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61588-3) >. Acesso em: 2019/01/24.

PHOON, R. Chronic kidney disease in the elderly Assessment and management. **Australian Family Physician**, v. 41, p. 940-944, 12/01 2012. Disponível em: < <http://www.racgp.org.au/afp/2012/december/ckd-in-the-elderly/> >.

POLENAKOVIC, M.; SIKOLE, A. Is erythropoietin a survival factor for red blood cells? **J Am Soc Nephrol**, v. 7, n. 8, p. 1178-82, Aug 1996. ISSN 1046-6673 (Print)1046-6673 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8866410> >.

PRAKASH, M.; UPADHYA, S.; PRABHU, R. Serum non-transferrin bound iron in hemodialysis patients not receiving intravenous iron. **Clin Chim Acta**, v. 360, n. 1-2, p. 194-8, Oct 2005. ISSN 0009-8981 (Print)0009-8981 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979061> >. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.04.024>

PRICHARD, S. S. Impact of Dyslipidemia in End-Stage Renal Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 90004, p. 315S-320, 2003. ISSN 1046-66731533-3450. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000081698.10331.83>

REINHART, W. H.; SINGH, A. Erythrocyte aggregation: the roles of cell deformability and geometry. **Eur J Clin Invest**, v. 20, n. 4, p. 458-62, Aug 1990. ISSN 0014-2972 (Print)0014-2972 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2121506> >. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb01884.x>

RICE, L. et al. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 33, n. 1, p. 59-62, 1999. ISSN 02726386. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70258-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70258-1)

RILEY, R. S. et al. Reticulocytes and reticulocyte enumeration. **J Clin Lab Anal**, v. 15, n. 5, p. 267-94, 2001. ISSN 0887-8013 (Print)0887-8013 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574956> >. <https://doi.org/10.1002/jcla.1039>

SANTOS, F. R., FILGUEIRAS, M. S. T, CHAOUBAH, A , BASTOS, M. G, PAULA, R B. Quality of life and improvement of laboratory parameters as an outcome of an interdisciplinary approach to the care of patients with chronic kidney disease. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 35, p. 87-95, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000300001>

SATO, Y. et al. Shortened red blood cell lifespan is related to the dose of erythropoiesis-stimulating agents requirement in patients on hemodialysis. **Ther Apher Dial**, v. 16, n. 6, p. 522-8, Dec 2012. ISSN 1744-9987 (Electronic)1744-9979 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190511> >. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01089.x>

SESSO, R. C. et al. Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 48-53, 2014. ISSN 0101-2800. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140009>

SHARIF, A.; BABOOLAL, K. Diagnostic application of the A(1c) assay in renal disease. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 21, n. 3, p. 383-385, 2010. ISSN 1533-34501046-6673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133482> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC4473246/> >. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010031>

SHAW, A. B. Haemolysis in chronic renal failure. **Br Med J**, v. 2, n. 5546, p. 213-6, Apr 22 1967. ISSN 0007-1447 (Print)0007-1447. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5546.213>

SINGER, S. J.; NICOLSON, G. L. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. **Science**, v. 175, n. 4023, p. 720-31, Feb 18 1972. ISSN 0036-8075 (Print)0036-8075 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4333397> >.<https://doi.org/10.1126/science.175.4023.720>

SOROF, J. M. et al. Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis. **Pediatr Nephrol**, v. 12, n. 9, p. 764-8, Nov 1998. ISSN 0931-041X (Print)0931-041X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9874323> >. <https://doi.org/10.1007/s004670050542>

STARODUBTSEVA, M. N. Mechanical properties of cells and ageing. **Ageing Res Rev**, v. 10, n. 1, p. 16-25, Jan 2011. ISSN 1872-9649 (Electronic)1568-1637 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897057> >. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.10.005>

SUT, N. Study designs in medicine. **Balkan Med J**, v. 31, n. 4, p. 273-7, Dec 2014. ISSN 2146-3123 (Print)2146-3123 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667779> >.<https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2014.1408>

SUTERA, S. P. et al. Age-related changes in deformability of human erythrocytes. **Blood**, v. 65, n. 2, p. 275-82, Feb 1985. ISSN 0006-4971 (Print)0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3967082> >.

TAAAL, M. W.; BRENNER, B. M. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. **Kidney Int**, v. 70, n. 10, p. 1694-705, Nov 2006. ISSN 0085-2538 (Print)0085-2538 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969387> >. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001794>

TANAKA, M. et al. Low serum bilirubin concentration is a predictor of chronic kidney disease. **Atherosclerosis**, v. 234, n. 2, p. 421-5, Jun 2014. ISSN 1879-1484 (Electronic)0021-9150 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763407> >. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.015>

THOMAS, R.; KANSO, A.; SEDOR, J. R. Chronic kidney disease and its complications. **Prim Care**, v. 35, n. 2, p. 329-44, vii, Jun 2008. ISSN 0095-4543 (Print)0095-4543 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486718> >. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2008.01.008>

TORTORA, G., J.; GRABOWSKI, S., R. **Principles of anatomy and physiology**. 9th ed. New York ; Chichester: Wiley, 2000.

TSE, W. T.; LUX, S. E. Red blood cell membrane disorders. **Br J Haematol**, v. 104, n. 1, p. 2-13, Jan 1999. ISSN 0007-1048 (Print)0007-1048 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10027705> >. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1999.01130.x>

VERBERNE, W. R. et al. Value-based evaluation of dialysis versus conservative care in older patients with advanced chronic kidney disease: a cohort study. **BMC Nephrol**, v. 19, n. 1, p. 205, Aug 16 2018. ISSN 1471-2369 (Electronic)1471-2369 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30115028> >. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1004-4>

VOS, F. E. et al. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v. 58, n. 4, p. 591-8, Oct 2011. ISSN 1523-6838 (Electronic)0272-6386 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715072> >. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.031>

WATSON, H. Biological membranes. **Essays Biochem**, v. 59, p. 43-69, 2015. ISSN 1744-1358 (Electronic)0071-1365 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26504250> >. <https://doi.org/10.1042/bse0590043>

WU, S. G. et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. **Nephron**, v. 78, n. 1, p. 28-32, 1998. ISSN 1660-8151 (Print)1660-8151 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9453400> >. <https://doi.org/10.1159/000044878>

ZANJARI, N. et al. Successful aging as a multidimensional concept: An integrative review. **Med J Islam Repub Iran**, v. 31, p. 100, 2017. ISSN 1016-1430 (Print)1016-1430 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29951401> >.

ZUMBRENNEN-BULLOUGH, K.; BABITT, J. L. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 29, n. 2, p. 263-73, Feb 2014. ISSN 1460-2385 (Electronic)0931-0509 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24235084> >. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft443>

Apêndice I- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “A INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE A ESTABILIDADE MEMBRANA DE ERITRÓCITOS EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS PORTADORES DE DIABETES TIPO II”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Lucas Tadeu Andrade, Carla Cristina Alves Andrade, Carlos Henrique Alves de Rezende, Nilson Penha Silva e Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender a influência envelhecimento sobre a alterações nas células sanguíneas (células vermelhas) em pacientes renais crônicos. Serão coletados 20 ml de sangue e uma amostra de urina para análises laboratoriais, que serão realizadas nas dependências do laboratório de análise clínicas da UFU-Universidade Federal de Uberlândia. (Laboratório Central de Clínicas do HC-UFU).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelo pesquisador Lucas Tadeu Andrade, dentro das dependências (ambulatorios de geriatria e nefrologia) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, durante a sua consulta médica de rotina responderá questões relacionadas à sua saúde geral e serão avaliadas a sua pressão arterial, peso e altura.

Na sua participação você será submetido a um questionário onde você responderá questões relacionadas à sua saúde geral e exames laboratoriais (coleta de 20 ml de sangue e amostra de urina), as amostras de urina e sangue serão realizadas nas dependências do laboratório de análises clínicas (Laboratório Central de Clínicas do HC-UFU) conforme suas consultas de rotina e exames solicitados pelo seu médico, você não irá exclusivamente para realização da pesquisa, todos os procedimentos serão realizados durante a rotina de seu tratamento.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em identificação do participante, a equipe executora se compromete em preservar a sua identidade. Os benefícios serão: análise dos resultados dos seus exames poderá proporcionar o melhor acompanhamento da doença e da melhor forma de condução terapêutica.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação e nenhum momento caso você não queira colaborar com a pesquisa isso não afetará seu atendimento ao longo de seu tratamento.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: (34) 3218-2476 - Secretaria do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde-FAMED / (34) 3218-2203-

ramal 23 – Instituto de Genética e Bioquímica-Labfiq .Poderá também entrar em contato com o CEP - Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos na Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 201.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

Formulário de coleta de dados - Apêndice II

1-Prontuário: _____

2-Dados:

Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

Data de nascimento: _____

Escolaridade: 1. Ensino Fundamental 2. Ensino Médio 3. Ensino Superior 4. Sem escolaridade

Massa Corporal: _____

Estatura: _____

2-Condições associadas

Tabagismo: 1. Sim 2. Não

Etilismo: 1. Uma vez por semana 2. De duas a três 3. Mais de três

4. Exames Controles:

5.1) Perfil lipídico:

TG's: _____, LDL: _____, VLDL: _____, HDL: _____

TC (colesterol total): _____.

5.2) Hemograma:

Hemácias: _____, Hb: _____, Ht: _____, VCM: _____, HCM: _____,
CHCM: _____, RDW: _____, Plaquetas: _____.

Leucocitose: 1. Não; 2. Sim: _____ (as custas de: _____).

Reticulócito:

5.3) Glicemias:

Glicemia Jejum: _____, Hb1Ac: _____.

5.4) Outras Bioquímicas:

Na⁺: _____, K⁺: _____, Cl⁻: _____, Creatinina: _____, Ureia: _____.

Ferro: sérico _____, ferritina _____ e transferrina _____.

Bilirrubina: total _____, direta _____ e indireta _____.

Albumina: _____.

Proteínas totais: _____ e frações: _____.

6. Estabilidade Osmótica de Membrana:

A1: _____

A2: _____

1/H50: _____

dX: _____

Anexo I- Parecer do Comitê de Ética e pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A influência da idade sobre a estabilidade membrana de eritrócitos em pacientes renais crônicos portadores de diabetes tipo II

Pesquisador: Lucas Tadeu Andrade

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 70974016.6.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.451.542

Apresentação do Projeto:

O projeto visa investigar possíveis relações entre a Doença Renal Crônica e a diabetes tipo II, investigando os efeitos da diabetes na fragilidade osmótica eritrocitária, e comparando as variações dos parâmetros de fragilidade osmótica entre os grupos (renais crônicos idosos e não idosos).

Conforme o texto dos pesquisadores:

Os participantes recrutados serão nos ambulatórios de Nefrologia e Geriatria da Universidade Federal de Uberlândia. Os participantes serão convidados para a pesquisa durante o atendimento médico de suas consultas de rotina e após orientações sobre a mesma, os mesmos serão inseridos no projeto. Para tal, cada voluntário deverá assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), fazer uma entrevista para o formulário de coleta de dados.

Instrumentos: Avaliações antropométricas e aferição da pressão arterial. Para avaliação antropométrica utilizaremos uma balança antropométrica, com capacidade de 150 kg e precisão de 100g, colocada sobre superfície plana. O participante será pesado descalço, com o mínimo de roupa possível. Para isso, o mesmo permanecerá ereto no centro da balança, com os braços estendidos ao lado do corpo, sem movimentar-se, a estatura (em metros) será aferida em um estadiômetro acoplado a balança. Logo após será o calculado o seu índice de massa corpórea,

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 2.451.542

IMC (Kg/m^2). A pressão arterial (PA) será aferida através do método auscultatório, onde utilizaremos um esfigmomanômetro e um estetoscópio 18. Exames laboratoriais: Coleta de amostras de sangue: O sangue será coletado por venopunção (20 ml) em tubos vacuados (Vacutainer) contendo anticoagulantes específicos para cada dosagem e analisado pelo Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFU. Serão determinados parâmetros

hematológicos (hemograma completo), lipidograma, eritropoietina, reticulócitos, ferro sérico, ferritina e transferrina, bilirrubina direta e indireta e total, sódio, potássio, cálcio, magnésio, creatinina na urina e no sangue, hemoglobina glicada, albumina, plaquetas, folato -vitamina B6, vitamina B12 -cobalamina e leucócitos.

Avaliação da estabilidade de membrana do eritrócito: Serão colocados sem série de tubos de polietileno (Eppendorff), em duplicata, contendo 1,0 mL de solução de NaCl em concentrações crescentes de 0,0 a 1,0 g.dL⁻¹, pré-incubadas a 37 °C por 10 minutos, serão adicionadas alíquotas de 10 L de sangue. Após homogeneização, os tubos serão incubados por 30 minutos e depois centrifugados por 10 minutos a 1600 x g. Durante as incubações os tubos permanecerão fechados. As absorbâncias dos sobrenadantes serão lidas em 540 nm (A540) contra água (controle) em espectrofotômetro UV-VIS 16; 17. A dependência de A540 com a concentração de NaCl (X) será ajustada por uma linha de regressão sigmoideal, dada pela equação de Boltzmann, em que A1 e A2 representam os valores de A540 nas regiões de máximo (eritrócitos lisados) e mínimo (eritrócitos íntegros) de hemólise, H50 é a

concentração de NaCl que causa 50 % de hemólise e dX é a variação na concentração de NaCl responsável pela transição entre os eritrócitos íntegros (Amin) e lisados (Amáx). Um maior valor de dX significa uma maior estabilidade celular, pois é necessária uma maior variação na concentração de NaCl para que ocorra lise total. Por outro lado, um maior valor de H50 significa menor estabilidade de eritrócitos, pois a lise ocorre a uma menor diluição da concentração salina isotônica em relação ao sangue humano. Neste trabalho também será utilizada a razão dX/H50, que apresenta uma relação direta com a estabilidade de eritrócitos.

Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão para o presente estudo serão: 1) ter interesse em participar do estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APENDICE A) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFU; 2) ter idade igual ou superior a 20 anos; 3) ser paciente em tratamento no ambulatório de Nefrologia HC/UFU; 4) taxa de filtração glomerular entre 59 e 14

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br





UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 2.451.542

mL/min/1,73m² (estágios 2 a 5 de classificação da doença renal crônica); 5) de creatinina acima 1,50 mg/dL; 6) ser classificado clinicamente como diabético –tipo II.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão serão: 1) pacientes que estiverem em hemodiálise e diálise peritoneal; 2) possuir menos de 20 anos de idade; 3) que se recusarem a participar da pesquisa após leitura do Termo de Consentimento e Esclarecido.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o texto dos pesquisadores:

Objetivo Primário:

Investigar a influência da idade sobre a fragilidade osmótica eritrocitária em participantes renais crônicos.

Objetivo Secundário:

Correlacionar a doença renal e diabetes sobre a fragilidade osmótica. Investigar os efeitos da Diabetes tipo II na fragilidade osmótica eritrocitária. Comparar as variações dos parâmetros de fragilidade osmótica entre os grupos (renais crônicos idosos e não idosos)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o texto dos pesquisadores:

Riscos:

A execução deste projeto implica na coleta de 20 ml de sangue do participante, o qual será analisado no Laboratório Central de Clínicas da UFU. Este procedimento não coloca em risco a saúde do paciente, já que a coleta será conduzida com material estéril e descartável por profissionais autorizados a realizar essa tarefa. O estudo apresenta risco de identificação dos participantes, a equipe executora se compromete em preservar a identidade dos participantes.

Benefícios:

O participante será beneficiado pela pesquisa, já que a partir da análise dos resultados dos seus exames poderá proporcionar o melhor acompanhamento da doença e da melhor forma de condução terapêutica.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A relevância da pesquisa reside no fato de que a análise dos resultados dos exames de sangue poderá proporcionar o melhor acompanhamento de sua doença renal crônica e da melhor forma de condução terapêutica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados. As alterações no TCLE sugeridas pelo CEP foram realizadas pelos pesquisadores.

Recomendações:

1- Recomenda-se que os pesquisadores realizem as seguintes alterações no texto do TCLE: de "você não irá no hospital exclusivamente para a pesquisa" para "você não irá AO hospital exclusivamente para a pesquisa"; de "Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação e nenhum momento caso você não queira colaborar com a pesquisa isso não afetará seu atendimento ao longo de seu tratamento" para "Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Caso você não queira colaborar com a pesquisa isso não afetará o atendimento ao longo de seu tratamento". Além disso, pede-se que os pesquisadores adequem o cronograma do projeto da PB de forma que seu conteúdo seja idêntico ao do cronograma do arquivo "Resposta" - neste, por exemplo, consta o período de seleção da amostra de 11/11 a 12/12/2017, diferentemente do cronograma no texto da PB, em que a seleção da amostra está prevista para acontecer entre 24/11 e 12/12/2017.

2- Cronograma da PB não é o mesmo do documento anexado pelos pesquisadores no projeto completo/detalhado. Devem ser iguais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise da resposta às pendências anteriores:

1) Atualizar o cronograma e anexar na Plataforma Brasil um documento assinado pela equipe de pesquisadores informando que só iniciarão a pesquisa após a aprovação pelo CEP/UFU.

ANÁLISE DO CEP: Pendência persiste pois os pesquisadores não assinaram o documento. Foi colada uma imagem com as assinaturas e isso não tem validade legal nenhuma.

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: O cronograma foi alterado conforme solicitação e documento anexado com as assinaturas da equipe executora informando que a pesquisa vai iniciar após o

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.451.542

parecer aprovado.

ANÁLISE DO CEP: Pendência resolvida

3) Ainda em relação ao TCLE, sugere-se revisar seu texto de forma mais simples e acessível, facilitando a compreensão de partes como "nós estamos buscando entender a influência da idade sobre a fragilidade osmótica eritrocitária em pacientes renais crônicos", e "questionário sócio demográfico", por exemplo.

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: "Nesta pesquisa nós estamos buscando entender a influência envelhecimento sobre a alterações nas células sanguíneas (células vermelhas)"; "durante a sua consulta médica de rotina responderá questões relacionadas à sua saúde geral e serão avaliadas a sua pressão arterial, peso e altura."

ANÁLISE DO CEP: Pendência parcialmente resolvida; os pesquisadores realizaram mudanças no texto do TCLE para facilitar sua compreensão pelo participante da pesquisa. No entanto, o texto carece de revisão cuidadosa, a fim de corrigir os problemas de redação apontados no campo "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória". Além disso, pede-se que o TCLE ocupe uma única página, ao invés de duas.

RESPOSTA DO PESQUISADOR: I- Texto foi modificado atendendo os problemas de redação e simplificado para melhor entendimento dos participantes do estudo.

II- Texto do TCLE foi reduzido para se enquadrar em uma página

ANÁLISE DO CEP: Pendência resolvida

===== CONCLUSÃO =====

Pendências atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: junho/julho de 2018.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo Participante da pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O Participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante da pesquisa ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 2.451.542

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_773965.pdf	09/11/2017 11:23:30		Aceito
Outros	RESPOSTAS11092017.pdf	09/11/2017 11:22:34	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Outros	TERMO_PARA_INICIO_DA_PESQUISA.jpeg	09/11/2017 11:21:36	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	09/11/2017 11:20:58	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/11/2017 11:20:20	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Outros	RESPOSTA.pdf	03/09/2017 21:26:53	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Outros	Solicitacao.pdf	13/02/2017 14:42:48	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Outros	coleta_de_dados.pdf	12/12/2016 15:59:06	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Coparticipante.pdf	12/12/2016 15:57:34	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Outros	LINKS_DOS_CURRICULOS_LATTES.pdf	18/09/2016 22:33:01	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EQUIPE_EXECUTORA.pdf	18/09/2016 22:29:12	Lucas Tadeu Andrade	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	18/09/2016 22:28:08	Lucas Tadeu Andrade	Aceito

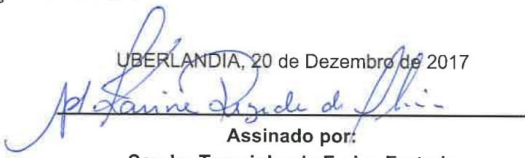
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 20 de Dezembro de 2017



Assinado por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Profa. Dra. Karine Rezende de Oliveira
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenadora
Portaria SEI/PROPP 22/2018

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br