



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Carlos Xavier Correia de Resende
Obesidade e doença renal crónica

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Carlos Xavier Correia de Resende
Obesidade e doença renal crónica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Fisiologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Mestre Carla Santos Araújo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Jornal Brasileiro de Nefrologia

março, 2015

FMUP

Eu, Carlos Xavier Correia de Resende, abaixo assinado, nº mecanográfico 200901376, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 16/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Carlos Xavier Correia de Resende

NOME

Carlos Xavier Correia de Resende

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13916139

cxresende@gmail.com

912837020

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200901376

Março de 2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Nefrologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAGIA (riscar o que não interessa)

Obesidade e doença renal crónica

ORIENTADOR

Carla Santos Araújo

COORDENADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Carlos Xavier Correia de Resende

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo amor incondicional; à Lara pela força e inspiração, ao meu irmão e à FMUP por estes seis anos fantásticos.

Obesidade e doença renal crónica

Obesity and chronic kidney disease

Carlos Resende, Carla Santos Araújo

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Autor correspondente – Carlos Xavier Correia de Resende, Faculdade de medicina da Universidade do Porto. Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200 -319, Porto, Portugal. E-mail: cxresende@gmail.com

Tese de mestrado, 2015, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

Paralelamente ao aumento da prevalência de obesidade tem-se verificado nas últimas décadas um aumento significativo da prevalência de doença renal crónica. Dados consistentes na literatura têm vindo a demonstrar que a obesidade é uma causa cada vez mais frequente de glomeruloesclerose segmentar e focal, condição atualmente denominada por glomerulopatia relacionada com a obesidade. Ainda assim, os verdadeiros mecanismos que explicam esta relação de causalidade não estão totalmente esclarecidos.

O efeito compressivo que o aumento do tecido adiposo exerce sobre o parênquima renal, associado à acumulação de lípidos nas células deste tecido, parece induzir alterações significativas na estrutura e função renal. Por outro lado, o aumento da pressão arterial resultante da ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina aldosterona por intermédio de adipocinas como a leptina, poderá representar um elo de ligação determinante entre obesidade e doença renal crónica. A ativação destes sistemas conduz a uma diminuição da natriurese de pressão, aumento da reabsorção de sódio com hipertensão e conseqüentemente alterações significativas no normal funcionamento renal.

Vários ensaios clínicos tentaram, ainda sem evidência sustentada, comprovar o benefício de terapêuticas direcionadas para o tratamento da glomerulopatia relacionada com obesidade, incluindo o uso de inibidores das enzimas de conversão de angiotensina e estimulantes do metabolismo lipídico como o fenofibrato. Tendo em conta o potencial impacto de novas terapêuticas no controlo da glomerulopatia relacionada com a obesidade, estudos adicionais poderão ser determinantes para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta patologia.

Palavras-chave: Obesidade, Doença renal crónica, Hipertensão, Sistema Nervoso Simpático, Sistema Renina-Angiotensina, Leptina

Abstract

In parallel to the increase of the prevalence of obesity, in the last decades a significant increase of the prevalence of chronic kidney disease has been documented. Consistent data have demonstrated that obesity has increasingly been identified as a cause of focal segmental glomerulosclerosis, a clinical condition currently named obesity-related glomerulopathy. Nevertheless, the true mechanisms underlying this relationship are not yet fully clarified.

The compressive effect of the adipose tissue on the renal parenchyma, associated with the accumulation of lipids in renal cells, seems to induce significant changes in both the structure and the renal function. Additionally, the blood pressure increase, resultant from the activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system by adipokines such as leptin, may represent a crucial link between obesity and chronic kidney disease. The activation of these systems induces a decrease in pressure natriuresis, an increase in renal sodium reabsorption, hypertension and, consequently, significant changes in kidney function.

Several clinical trials have tried, without sustained evidence, to prove the benefit of targeted therapies for the treatment of obesity-related glomerulopathy, including the use of the angiotensin converting enzymes inhibitors and regulators of the lipid metabolism such as fenofibrate. If we consider the potential impact of new therapies in the control of obesity-related glomerulopathy, additional studies could contribute to a better understanding of the pathophysiological mechanisms underlying this disease.

Keywords: Obesity, Chronic kidney disease, Hypertension, Sympathetic nervous system, Renin–angiotensin system, Leptin

Índice

Introdução.....	6
Discussão.....	8
Obesidade.....	8
Definição, causas e classificação.....	8
Consequências da obesidade no organismo.....	8
Obesidade e alteração da estrutura e função renal.....	9
Lipotoxicidade renal.....	11
Obesidade, hipertensão e doença renal crónica.....	14
Sistema nervoso simpático, hipertensão e obesidade.....	15
Papel da leptina na ativação do SNS na obesidade.....	17
Sistema renina-angiotensina aldosterona, hipertensão e obesidade....	17
Obesidade, diabetes e doença renal crónica.....	19
Glomerulopatia relacionada com a obesidade.....	20
Novas perspectivas terapêuticas para GRO.....	21
Conclusão.....	23
Figuras.....	25
Legendas.....	27
Referências.....	28

Introdução

A obesidade é uma doença de cariz multifatorial, determinada por fatores genéticos, metabólicos, endócrinos e ambientais. A organização mundial de saúde (OMS) define excesso de peso e obesidade como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal que apresente risco para a saúde do indivíduo. A medida universalmente aceite para a identificação e classificação de indivíduos obesos é o índice de massa corporal (IMC), que é determinado pelo peso de um indivíduo (em quilogramas) dividido pelo quadrado da sua altura (em metros). Uma pessoa com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ é considerada com excesso de peso, enquanto que valores ≥ 30 definem pessoas obesas.

Nas últimas três décadas temos vindo a assistir a um aumento significativo da prevalência de obesidade. De fato, segundo a OMS o número de pessoas obesas praticamente duplicou desde 1980. De acordo com a mesma fonte, em 2014 mais de 1,9 bilhões de adultos apresentavam excesso de peso, sendo que destes, mais de 600 milhões eram obesos. A gravidade deste problema assumiu proporções ainda maiores quando se constatou, em 2013, que mais de 42 milhões de crianças com menos de 5 anos apresentavam excesso de peso ou eram obesas¹.

A obesidade é hoje identificada como um importante fator de risco tanto para doenças cardiovasculares como para vários distúrbios metabólicos. O aumento da deposição de tecido adiposo, sobretudo visceral, pode conduzir a alterações do sistema cardiovascular e renal através de uma diversidade de mecanismos, entre os quais se incluem: a hipertensão, a hiperglicemia e a diabetes, a dislipidemia, a inflamação e a aterosclerose^{2,3}. Quando estes distúrbios coexistem recebem a denominação de síndrome metabólico, existindo neste momento uma evidência sólida no sentido de identificar a obesidade como elemento central desta entidade nosológica. A doença renal crónica

(DRC), condição caracterizada pelo declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG), pode apresentar uma importante associação com a obesidade, pelo menos em parte devido à forte relação entre a obesidade visceral e as duas principais causas de DRC: hipertensão e diabetes⁴. Estes dois distúrbios atuam de forma sinérgica com outros componentes do síndrome metabólico, aumentando o risco de DRC.

Paralelamente ao aumento da prevalência de indivíduos obesos em todo mundo, nos últimos anos tem-se verificado um aumento consistente da prevalência de DRC⁵. Estima-se que mais de 10 % dos adultos nos Estados Unidos sofre de DRC⁶, e que mais de metade das pessoas com idade compreendida entre 30 e 64 anos se encontra em risco de desenvolver esta patologia⁷. Apesar do aumento da prevalência da DRC poder estar associado, pelo menos em parte, ao aumento da prevalência de indivíduos obesos nas sociedades ocidentais⁵, muitos aspectos da possível relação entre estas duas variáveis permanecem por esclarecer. Algumas hipóteses têm sido exploradas nos últimos anos: o efeito compressivo do tecido adiposo visceral sobre o parênquima renal; a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). No entanto, os verdadeiros mecanismos que explicam a forma como o aumento do tecido adiposo promove o desenvolvimento de DRC não estão totalmente elucidados. Atendendo à importância epidemiológica destas duas entidades, obesidade e DRC, e ao potencial impacto de novas terapêuticas no controlo destas patologias emergentes, o esclarecimento dos potenciais mecanismos subjacentes ao seu desenvolvimento reveste-se de uma importância inestimável.

Neste artigo de revisão é abordada a forma como o tecido adiposo interage com o normal funcionamento renal, bem como os possíveis mecanismos pelos quais a obesidade poderá contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial, disfunção renal e, eventualmente, DRC.

Discussão

Obesidade

Definição, causas e classificação

A obesidade é uma doença crónica que pode ser definida, de forma simplificada, pela acumulação excessiva de tecido adiposo no organismo. Ao contrário do previamente postulado, esta patologia não constitui um problema exclusivo dos países desenvolvidos, estando a sua prevalência em ascensão à escala global⁸. A sua causa é multifatorial e depende da interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais⁹. Na maioria dos casos, associa-se a uma ingestão calórica desproporcionada e ao sedentarismo, sendo o excesso de calorías armazenado sob a forma de tecido adiposo.

A OMS classifica obesidade de acordo com o índice de massa corporal (IMC) - definido pelo peso corporal de um indivíduo, em quilogramas, dividido pelo quadrado da sua altura, em metros ($IMC = kg/m^2$)¹. A obesidade é diagnosticada quando o IMC se encontra acima de 30 kg/m². A OMS define a gravidade da obesidade em 3 graus¹⁰: grau I, quando o IMC se situa entre 30 e 34,9 kg/m²; grau II, com IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e grau III (obesidade mórbida), quando o IMC é superior a 40 kg/m².

Consequências da obesidade no organismo

O tecido adiposo é hoje encarado como um órgão endócrino produtor de adipocinas, o maior e mais versátil de todo o sistema endócrino, atuando como uma estrutura integrada e não apenas como um agregado de adipócitos funcionalmente

independentes¹¹. A obesidade, pelo aumento de tecido adiposo que a caracteriza, acompanha-se de alterações da regulação, metabolização e secreção de diferentes hormonas, originando importantes consequências na função global do organismo. De entre os distúrbios associados à obesidade realçam-se os cardiovasculares (hipertensão arterial sistémica, hipertrofia ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, trombose venosa profunda); os endócrinos (diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia, hipotireodismo, infertilidade); os respiratórios (apneia obstrutiva do sono, doença pulmonar restritiva) e os neoplásicos (neoplasia da mama ou da próstata).

Tendo em conta o potencial impacto da obesidade na saúde, torna-se crucial compreender a forma como o tecido adiposo pode interferir com a homeostasia dos diferentes órgãos, como único instrumento útil para influenciar o curso desta patologia emergente.

Obesidade e alteração da estrutura e função renal

O termo DRC engloba um espectro de processos fisiopatológicos diferentes, associados à função renal anormal e ao declínio progressivo da TFG. A classificação amplamente aceite para esta condição clínica baseia-se sobretudo na TFG. Os doentes que se englobam no estadio 0 da DRC apresentam $TFG > 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ e fatores de risco para DRC como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* ou idade avançada. No outro extremo desta classificação (estadio 5) encontram-se os doentes com $TFG < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou em terapia substitutiva da função renal.

O rim é um órgão retroperitoneal envolvido por estruturas fasciais de baixa complacência¹²⁻¹⁴ que delimitam três espaços: perirrenal e pararrenal anterior e posterior, essencialmente ocupados por gordura que se estende para o seio renal através do hilo. O

aumento da quantidade de gordura existente neste espaço, expectável na obesidade, e a fraca distensibilidade das estruturas fasciais atuam como forças compressivas sobre a cápsula renal, causando hipertensão perinéfrica¹². A medula interna, como não é protegida pela cápsula renal, é ainda mais afetada por este mecanismo, ocorrendo um aumento da pressão hidrostática do fluído intersticial renal. Este aumento de pressão leva à compressão dos vasos retos e túbulos renais, reduzindo o débito sanguíneo e o fluxo tubular através da ansa de Henle promovendo, por último, o aumento da reabsorção de água, sódio e ureia¹². O aumento da reabsorção de sódio, por sua vez, leva a uma vasodilatação renal compensatória e ao aumento da TFG¹⁵. Com o passar do tempo, esta hiperfiltração glomerular inicial é substituída por uma diminuição gradual da TFG, coincidente com a perda de nefrónios funcionantes.

Os mecanismos responsáveis pelo aumento precoce da TFG observado na obesidade não estão totalmente conhecidos, mas poderão estar relacionados em parte com um mecanismo de *feedback* na mácula densa¹⁶. A obesidade visceral e a compressão renal associada, como já explicado anteriormente, aumentam a reabsorção de sódio na ansa de Henle, reduzindo assim a quantidade de cloreto de sódio que chega à mácula densa o que leva, via *feedback* tubuloglomerular, a uma redução da resistência da arteríola aferente, ao aumento do fluxo sanguíneo renal e ao aumento da TFG⁴. O aumento da TFG e da pressão arterial normalizam, desta forma, a quantidade de sódio que chega às porções terminais do nefrónio, compensando o aumento da reabsorção que se verifica na ansa de Henle. No entanto estes mecanismos compensatórios levam, a longo prazo, a alterações estruturais importantes e, eventualmente, à perda significativa da função renal (Figura 1).

Apesar do efeito físico que a obesidade exerce sobre o parênquima renal, descrito anteriormente, a relação entre estas duas variáveis assume habitualmente uma maior complexidade. O tecido adiposo, por intermédio da produção de hormonas denominadas

adipocinas, desempenha várias funções endócrinas, metabólicas, hemostáticas e hematológicas¹⁷. As adipocinas e outros fatores produzidos pelos adipócitos como a leptina, ácidos gordos não esterificados, adiponectina, peptídeo natriurético auricular, angiotensina II, prostaglandinas, óxido nítrico e TGF- β , interferem direta e indiretamente com o normal funcionamento do rim¹⁸. Os mecanismos fisiopatológicos que explicam esta relação são explorados nos tópicos seguintes.

Lipotoxicidade renal

A deposição de lípidos em tecidos não adiposos (deposição ectópica de lípidos), verifica-se frequentemente nos indivíduos obesos⁴, levando a consequências fisiologicamente relevantes nos órgãos afetados, como por exemplo o rim. Em concordância com este conceito, vários trabalhos documentaram previamente que a deposição de tecido adiposo a nível abdominal leva a um aumento da concentração de ácidos gordos não esterificados em circulação (NEFAs)¹⁹. A nível hepático, os NEFAs estimulam a produção de VLDL que, por sua vez, vão transportar grandes quantidades de triglicerídeos para vários tecidos periféricos, incluindo o rim¹⁹. A nível intracelular os triglicerídeos são armazenados sob a forma de gotículas lipídicas, que são organelos esféricos recobertos por uma monocamada de fosfolípidos e proteínas reguladoras²⁰. No meio intracelular os lípidos não são neutros ou inertes²¹ e a acumulação de metabolitos tóxicos derivados do seu metabolismo, como por exemplo diacilgliceróis ou ceramidas, podem levar a alterações celulares importantes como a disfunção mitocondrial e o stress retículo endoplasmático. Estas alterações, por sua vez, conduzem a uma diminuição da capacidade de oxidar os NEFAs e, conseqüentemente levam à sua acumulação nos tecidos^{21, 22}. Por outro lado, os NEFAs atuam em todas as etapas relacionadas com o

metabolismo da glicose, desde a sua utilização pelos tecidos até a sua produção e armazenamento hepático. Estes elementos inibem a entrada de glicose nos tecidos²³, estando por isso inversamente correlacionados com o nível de sensibilidade à insulina²⁴,²⁵.

Existem cada vez mais dados na literatura que sugerem uma associação clínica entre a acumulação de lípidos em tecidos não adiposos, especialmente no rim, e o desenvolvimento de DRC²⁶. Em concordância com esta teoria, biópsias renais de pacientes com glomerulopatia relacionada com a obesidade (GRO) demonstraram uma extensa acumulação de lípidos nas células mesangiais, podócitos e células tubulares, associando-se esta acumulação a alterações metabólicas clinicamente significativas, como por exemplo resistência à insulina²⁷. Algumas hipóteses foram recentemente propostas para explicar a relação entre a acumulação de lípidos e o desenvolvimento de GRO, as quais se centram sobretudo no efeito que a acumulação de lípidos intracelulares exerce sobre os diferentes constituintes do parênquima renal.

As células mesangiais são células especializadas presentes nos glomérulos renais, que suportam as ansas capilares e controlam o fluxo sanguíneo^{28, 29}. Estas células têm a capacidade de acumular lípidos por uma grande variedade de recetores²⁹. No entanto, quando captam uma quantidade significativa de partículas lipídicas, as células mesangiais parecem perder a sua função contráctil^{30, 31}, essencial para a manutenção da integridade das ansas capilares. A perda de contratilidade das células mesangiais em consequência da deposição de lípidos intracelulares poderá, assim, ser um dos fatores que possibilita o desenvolvimento de glomerulomegalia nos indivíduos obesos²⁰.

Por outro lado, os pacientes com GRO parecem ter uma redução de aproximadamente 45% da densidade de podócitos³², um dos elementos essenciais da

barreira de filtração glomerular. Tal como as células mesangiais, os podócitos detêm recetores para a captação de lípidos³³⁻³⁵, nomeadamente NEFAs. A acumulação de lípidos nos podócitos parece ser um estímulo para a sua apoptose, conduzindo também a uma resposta mal adaptativa nos podócitos restantes. Estas alterações no normal funcionamento dos podócitos parecem contribuir para o enfraquecimento da integridade estrutural das ansas capilares e por último para o desenvolvimento de glomeruloesclerose²⁰.

Paradoxalmente, alguns autores encaram a obesidade não como uma possível causa de síndrome metabólica, mas sim como um fator que possivelmente retarda tanto o aparecimento como as complicações resultantes deste síndrome, nomeadamente a DRC³⁶. Esta hipótese é apoiada por estudos que demonstraram que a expansão do tecido adiposo confere proteção contra alguns elementos do síndrome metabólico³⁷. O aumento do tecido adiposo, induzido por uma alimentação hipercalórica, poderá assim ser considerada como uma resposta normal do organismo, permitindo o armazenamento de lípidos e evitando a sua deposição em órgãos funcionalmente pouco tolerantes³⁶.

Os mecanismos pelos quais a obesidade conduz a lesão renal não se restringem a alterações do metabolismo dos ácidos gordos esterificados e certamente envolvem outros fatores para além dos já abordados. O papel das alterações hemodinâmicas e metabólicas neste processo irão ser alvo de análise mais profunda nos tópicos seguintes.

Obesidade, hipertensão e doença renal crônica

Uma das principais consequências do excesso de peso é o aumento dos valores de pressão arterial³⁸ e eventualmente hipertensão arterial, condição definida por valores de pressão arterial sistólica superiores a 140 mmHg ou valores de pressão arterial diastólica superiores a 90 mmHg. Vários ensaios clínicos demonstraram que a perda de peso em indivíduos obesos, com ou sem hipertensão, conduz a uma diminuição significativa dos valores de pressão arterial^{2, 39-41}. Em concordância com estes dados, os resultados do estudo Framingham sugerem que aproximadamente 78% da hipertensão essencial em homens e 65% em mulheres, poderá ter como causa principal a obesidade⁴². No entanto, nem todos os indivíduos obesos são invariavelmente hipertensos³⁸. Esta constatação foi essencialmente estabelecida a partir de estudos de populações específicas, como os índios Pima, os quais apresentam uma grande prevalência de obesidade, no entanto não demonstram um aumento significativo da prevalência de hipertensão arterial até ao desenvolvimento de nefropatia diabética⁴³. Estes dados sugerem que algumas variações genéticas influenciam a forma como se altera a pressão arterial nos indivíduos com excesso de peso corporal³⁸. Outra hipótese pode ser levantada para explicar a possível dissociação entre hipertensão e obesidade: apesar de todos os indivíduos apresentarem um aumento da pressão arterial com o ganho de peso corporal, o aparecimento formal de hipertensão poderá depender da presença nesses indivíduos de outros fatores que influenciam a regulação dos níveis basais de pressão arterial. A observação de que alguns indivíduos obesos não são hipertensos poderá estar assim relacionado sobretudo com níveis basais de pressão arterial baixos e não com a ausência de um aumento significativo desses mesmos níveis com o ganho de peso corporal. Este fato poderá ajudar a explicar o

motivo pelo qual um indivíduo com excesso de peso corporal e com valores basais de pressão arterial controlados apresentar, ainda assim, um risco de desenvolvimento de doença cardiovascular superior ao demonstrado antes de se tornar obeso³⁸.

Embora a relação entre as duas variáveis esteja razoavelmente estabelecida, os mecanismos através dos quais a obesidade conduz a um aumento da pressão arterial não estão totalmente esclarecidos. Alterações na função renal que conduzem a modificações na natriurese de pressão e à retenção de sódio parecem desempenhar um papel importante em todas as formas de hipertensão, não sendo a hipertensão associada à obesidade exceção⁴⁴⁻⁴⁷. É, no entanto, importante ter em linha de conta que as alterações na função renal que contribuem para um aumento da pressão arterial são frequentemente indistinguíveis daquelas que ocorrem secundariamente à hipertensão, dada a relação de causalidade bidirecional entre estas duas variáveis. Uma das questões centra-se, assim, na forma como a obesidade conduz ao aumento da reabsorção de sódio. Vários mecanismos parecem contribuir para este fenómeno, como a compressão física dos rins já anteriormente referida, o aumento da atividade do SNS e o aumento da atividade SRAA, fatores que irão ser desenvolvidos de seguida.

Sistema nervoso simpático, hipertensão e obesidade

O SNS exerce um papel fundamental no controlo dos níveis de pressão arterial, participando na fisiopatologia de várias doenças como a hipertensão arterial, cardiomiopatias ou doenças respiratórias. Alguns ensaios clínicos sugerem que, comparativamente com indivíduos magros, os indivíduos obesos e hipertensos apresentam uma maior atividade do SNS^{48, 49}. Em concordância com estes dados, vários estudos demonstram que o bloqueio farmacológico da atividade adrenérgica parece

conduzir a uma redução significativamente maior da pressão arterial em indivíduos obesos, comparativamente com indivíduos magros⁵⁰. Apesar da evidência progressivamente mais sólida de que o aumento do tecido adiposo conduz a um aumento da atividade do SNS, este fenómeno não parece ser generalizado e foca-se em determinados órgãos e sistemas, nomeadamente o rim⁵¹. O aumento dos níveis de pressão arterial que se verifica nos indivíduos obesos poderá assim ser secundário à amplificação da atividade do SNS, sobretudo a nível renal^{38, 52, 53}. Vários elementos fisiológicos foram, até ao momento, implicados nos mecanismos subjacentes à ativação do SNS no contexto de obesidade. Um deles é a leptina, que se irá abordar na secção seguinte.

Papel da leptina na ativação do SNS na obesidade

A leptina, um peptídeo produzido pelo que alguns autores consideram ser o “gene da obesidade”, é secretada pelos adipócitos de forma proporcional ao grau de representatividade de células do tecido adiposo^{54, 55}. Por esse motivo, a concentração plasmática de leptina está consideravelmente aumentada nos indivíduos obesos. A leptina atua em múltiplos centros no sistema nervoso central (CNS), especialmente a nível hipotalâmico. As suas principais ações são reduzir o apetite e aumentar os gastos energéticos pelo organismo, sendo por isso, um determinante importante do balanço energético.

Dados cada vez mais consistentes sugerem que a leptina pode ser um elemento essencial na regulação da atividade do SNS, podendo desempenhar um papel fundamental no aparecimento da hipertensão arterial associada à obesidade. Apoiando esta teoria, um estudo realizado em indivíduos com mutações do gene da leptina demonstrou que apesar de estes indivíduos apresentarem uma elevada probabilidade de desenvolverem obesidade

mórbida e muitos dos elementos que constituem o síndrome metabólico, a atividade do SNS se mantinha controlada e os valores de pressão arterial normais^{56, 57}.

O mecanismo através do qual a leptina conduz a um aumento da atividade do SNS parece envolver a ativação da via hipotâmica do sistema pro-opiomelanocortina (POMC)⁴. De fato, o bloqueio a nível do SNC dos recetores MC3R e especialmente do MC4R da leptina, que fazem parte da via POMC, parece abolir completamente os efeitos agudos desta adipocina na ativação do SNS renal⁵⁸⁻⁶⁰, bem como os seus efeitos crónicos promotores de elevação da pressão arterial⁶⁰. Torna-se assim possível que o sistema POMC-MC4R constitua uma das principais vias de ligação entre leptina, a ativação do SNS e o desenvolvimento de hipertensão (Figura 2).

Sistema renina-angiotensina aldosterona, hipertensão e obesidade

O SRAA é um eixo neuro-endócrino intimamente relacionado quer com os níveis de pressão arterial quer com o normal funcionamento do rim, sendo o seu estudo, por esse motivo, incontornável no contexto de obesidade.

Numerosos estudos realizados até ao momento demonstraram que o SRAA está anormalmente ativado na obesidade e que poderá contribuir para o aumento da pressão arterial neste contexto^{2, 45, 61}. Em concordância com esta teoria, alguns trabalhos experimentais em cães obesos demonstraram que a utilização de inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bem como de bloqueadores dos recetores da angiotensina, poderia prevenir o aparecimento de hipertensão arterial^{62, 63}. Adicionalmente verifica-se que a hipertensão arterial nos indivíduos obesos parece ser particularmente sensível aos agentes que bloqueiam a atividade do SRAA comparativamente com hipertensos não

obesos^{64, 65} sugerindo assim que este sistema poderá ter uma importância acrescida nos efeitos hemodinâmicos associados à obesidade.

A renina é uma enzima proteolítica que tem como função principal clivar o angiotensinogénio, transformando-o em angiotensina I. A renina é sintetizada, armazenada e secretada pelas células justaglomerulares renais e a sua concentração plasmática é o fator limitante da velocidade de formação de angiotensina II. A secreção de renina é estimulada por 3 mecanismos: pelos barorreceptores das células justaglomerulares presentes na parede da arteríola aferente em resposta a uma queda da pressão arterial; pelas células da mácula densa em resposta a uma queda na concentração de iões que chega a esta parte especializada do nefrónio; pelos adrenorreceptores β_1 das células justaglomerulares quando há estimulação simpática. Assim, o aumento da reabsorção de sódio que se verifica na ansa de Henle nos indivíduos obesos e a consequente diminuição da quantidade deste ião que chega até à mácula densa poderá constituir umas das explicações para o aumento da atividade da renina plasmática associada à obesidade⁶⁶. Por outro lado, o aumento da atividade do SNS que se verifica nos indivíduos obesos, conforme referido anteriormente, poderá também contribuir para o aumento dos níveis plasmáticos de renina⁶⁷.

A angiotensina I é processada pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) em angiotensina II, que é o elemento mais ativo do SRAA. A angiotensina II estimula diretamente a retenção de sódio e a secreção de aldosterona, fatores que contribuem para o aumento da pressão arterial⁶⁸. Além disso, esta enzima leva à contração das arteríolas glomerulares eferentes, o que por sua vez leva ao aumento da reabsorção capilar peritubular de sódio, bem como ao aumento da pressão hidrostática glomerular. A ativação do SRAA, especialmente por intermédio da angiotensina II, poderá assim contribuir para o aparecimento de lesões glomerulares dos indivíduos obesos através da

elevação da pressão glomerular causada pelo aumento da pressão arterial^{4, 68}. Por outro lado, o aumento da angiotensina II parece estar relacionada com lesões isquêmicas renais secundárias à vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo renal⁶⁹. Por último, a angiotensina II estimula a proliferação e hipertrofia de células vasculares e mesângiais; ativa os fibroblastos renais, conduzindo à sua diferenciação em miofibroblastos; estimula a produção de TGF- β ; induz stress oxidativo e estimula a produção de quimiocinas e osteopontinas que podem causar inflamação local⁷⁰ e resultar num compromisso significativo da função renal.

Obesidade, diabetes e doença renal crónica

A diabetes mellitus (DM), particularmente a de tipo 2, assume-se atualmente como a causa mais comum de DRC nas sociedades ocidentais. Adicionalmente, a obesidade é frequentemente identificada como um importante fator de risco para o estabelecimento de DM tipo 2. Os mecanismos moleculares subjacentes a esta relação de causalidade foram recentemente revistos⁷¹, estando a sua descrição exaustiva fora do âmbito desta revisão. No entanto, é de realçar que muitos dos mecanismos fisiopatológicos anteriormente abordados podem também contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina e conseqüentemente para o estabelecimento de DM tipo 2, tais como o aumento da produção de NEFAs e da atividade do SRAA⁷². De forma inversa, a resistência a insulina poderá representar um importante fator promotor da estimulação do SNS levando, conseqüentemente, ao aparecimento de hipertensão arterial nos indivíduos obesos⁷³. Muitos dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desenvolvimento de GRO contribuem, assim, para o estabelecimento simultâneo de DM

tipo 2 e hipertensão arterial, que no conjunto constituem, conforme referido anteriormente, as principais causas de RC no mundo ocidental.

Glomerulopatia relacionada com a obesidade

Paralelamente ao aumento da prevalência de DRC, têm-se verificado um aumento da GRO, encarada atualmente como um subtipo bem definido de DRC⁷⁴. Um estudo⁷⁵ concebido para determinar a incidência de GRO em biópsias renais realizado entre 1986 e 2000, descreveu um aumento de cerca de 10 vezes na incidência desta patologia. As alterações estruturais do parênquima renal podem ser observadas algumas semanas após um rápido aumento de peso⁴, e parecem surgir sobretudo em consequência dos mecanismos compensatórios descritos anteriormente, assim como do aumento da produção de citocinas pelo tecido adiposo, nomeadamente a leptina⁷⁶. Entre as principais alterações estruturais que se podem observar nos indivíduos obesos destacam-se: a esclerose e a hipertrofia glomerular, o aumento do número de células intersticiais e da matriz intersticial¹², hiperplasia e hipertrofia das células mesangiais e diminuição da densidade de podócitos^{4,20}. Algumas destas alterações podem, numa fase inicial, proteger o rim do fluxo glomerular excessivo decorrente da vasodilatação renal e das pressões arteriais elevadas, no entanto a longo prazo conduzem a lesão renal, glomerulosclerose e perda de nefrónios, contribuindo assim para um mecanismo de *feedback* positivo que aumenta ainda mais a pressão glomerular e leva a lesão renal adicional⁴.

Clinicamente, a nefropatia associada à obesidade manifesta-se com proteínuria nefrótica^{74,77}. Os achados classicamente descritos nas biopsias dos indivíduos obesos são a glomerulosclerose segmentar e focal e a glomerulomegalia^{4, 74, 78}. A glomerulosclerose segmentar e focal associada à obesidade distingue-se da

glomeruloesclerose segmentar e focal idiopática pela menor incidência de síndrome nefrótica e evolução tendencialmente mais benigna, com progressão mais lenta para insuficiência renal⁷⁴.

Novas perspectivas terapêuticas para GRO

As estratégias atuais para o tratamento da GRO baseiam-se sobretudo no controle e tratamento dos fatores de risco associados à obesidade, como a hipertensão, a diabetes e dislipidemia⁴. Nos últimos anos novas opções terapêuticas têm sido testadas, mas poucas se estabeleceram como promissoras no tratamento desta patologia.

Uma meta-análise⁷⁹ sobre a perda intencional de peso em indivíduos obesos demonstrou que alguns desses doentes normalizavam a função renal e revertiam a albuminúria, independentemente dos valores de pressão arterial. No entanto, as vantagens da redução de peso nestes doentes revelaram-se apenas transitórias, havendo a necessidade de explorar outras medidas terapêuticas²⁰. A inibição do SRAA é atualmente considerada um instrumento terapêutico para o tratamento da hiperfiltração glomerular e albuminúria, mas são raros os ensaios clínicos que exploram a ação destes agentes especificamente em indivíduos obesos. Apesar de num ensaio clínico a inibição do SRAA por intermédio de inibidores da enzima de conversão de angiotensina ter revelado efeitos renoprotetores mais pronunciados em indivíduos obesos comparativamente com indivíduos não obesos, não existem atualmente recomendações para o uso específico desses agentes na obesidade.

Tendo em conta os efeitos prejudiciais que as partículas lipídicas exercem nos constituintes do parênquima renal, medidas terapêuticas que evitam a deposição intracelular de lípidos poderão ter algum benefício no tratamento da GRO. De fato,

estudos experimentais têm demonstrado que intervenções direcionadas ao metabolismo lipídico intracelular podem levar a uma diminuição da acumulação renal de lípidos e a uma redução da lesão glomerular em indivíduos obesos²⁰. Um desses possíveis agentes é o fenofibrato, um agonista PPAR α que estimula a oxidação lipídica, prevenindo a acumulação renal de lípidos e GRO⁸⁰. A sua utilização em doentes renais crônicos está, contudo, limitada pelo maior incidência de efeitos laterais, nomeadamente rabdomiólise, pelo que a prescrição direcionada para o tratamento da GRO não é ainda universalmente recomendada.

Conclusão

O paralelismo entre o aumento da prevalência de obesidade e de DRC que tem sido consistentemente documentado nos últimos anos impõe um estudo atento dos mecanismos subjacentes à possível relação entre estas duas entidades nosológicas. Se, por um lado, dados na literatura têm vindo a demonstrar solidamente que a obesidade é uma causa cada vez mais frequente de DRC, por outro os verdadeiros mecanismos que explicam esta relação de causalidade não estão ainda esclarecidos.

O efeito compressivo que o aumento do tecido adiposo exerce sobre o parênquima renal, associado à acumulação de lípidos nas células deste tecido, parece induzir alterações significativas na estrutura e na função renal. Adicionalmente, o aumento da pressão arterial resultante da ativação do SNS e do SRAA por intermédio de adipocinas como a leptina poderá representar um elo de ligação determinante entre obesidade e DRC. A ativação destes sistemas no contexto de aumento excessivo do índice de massa corporal poderá conduzir a uma diminuição da natriurese de pressão, a um aumento da reabsorção de sódio, ao desenvolvimento de hipertensão e consequentemente a alterações significativas no normal funcionamento renal.

A GRO caracteriza-se por profundas alterações estruturais do parênquima renal e assume-se atualmente como uma entidade nosológica emergente. Algumas das alterações da histologia renal associadas à GRO podem, contudo, surgir em consequência de mecanismos compensatórios, que numa fase inicial visam proteger o parênquima renal dos efeitos agudos exercidos pelo aumento de tecido adiposo. Tais mecanismos, associados aos efeitos diretos e indiretos exercidos pelo tecido adiposo sobre o parênquima renal conduzem, a longo prazo, à perda progressiva de nefrónios e ao estabelecimento de glomeruloesclerose e, eventualmente, insuficiência renal.

As estratégias atuais para o tratamento da GRO baseiam-se sobretudo no controlo de fatores de risco associados à obesidade. Apesar disso, vários ensaios clínicos tentaram, ainda sem evidência sustentada, comprovar o benefício de terapêuticas direcionadas para o tratamento de GRO, incluindo o uso de inibidores das enzimas de conversão de angiotensina e estimulantes do metabolismo lipídico como o fenofibrato.

Atendendo ao impacto epidemiológico da obesidade no desenvolvimento de DRC, estudos adicionais poderão contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à GRO, bem como para a identificação de novas estratégias terapêuticas que possam prevenir o aparecimento ou atrasar a progressão desta entidade clínica.

Figuras

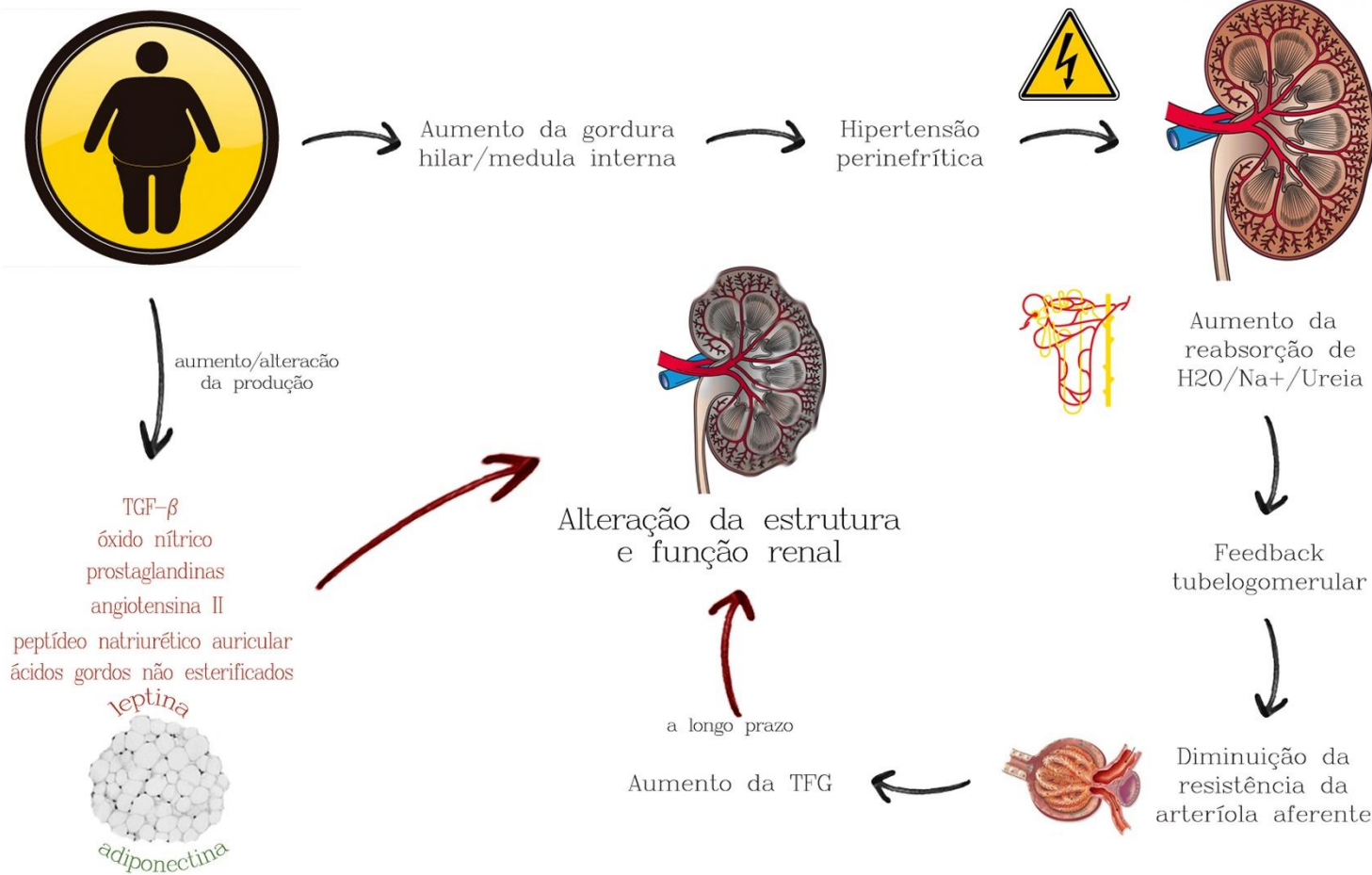


Figura 1

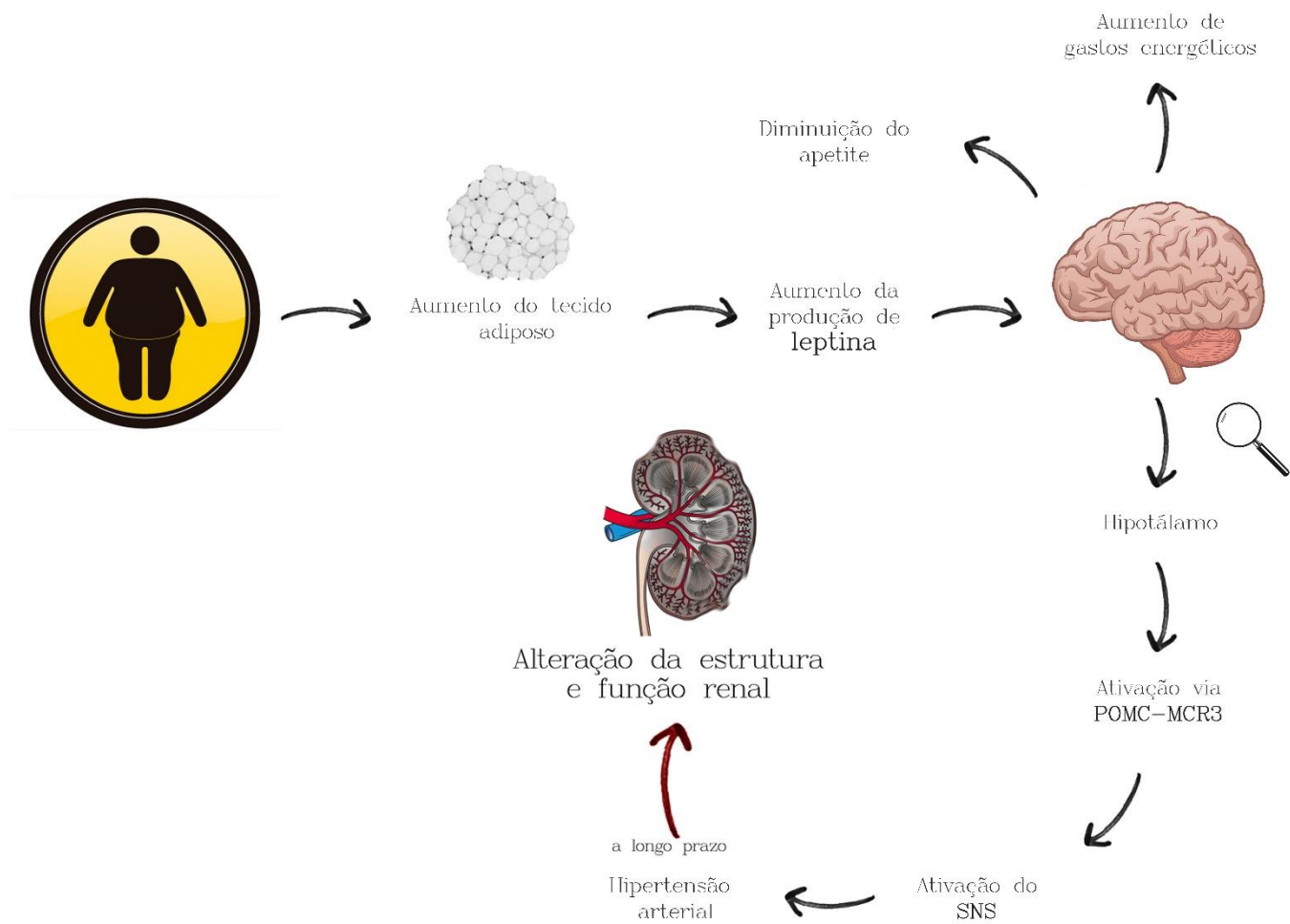


Figura 2

Legendas

Figura 1 – Consequências do efeito compressivo exercido pelo aumento de tecido adiposo e da produção de adipocinas na estrutura e função renal

Figura 2 – Efeitos do aumento da produção de leptina no organismo

Referências

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed January 4, 2014. OaoFSNwotIGWHOaf.
2. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *The American journal of the medical sciences*. 2002;324(3):127-37.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of internal medicine*. 2002;162(16):1867-72.
4. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014;7:75-88.
5. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, Da Silva AA, Kuo JJ, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Advances in renal replacement therapy*. 2004;11(1):41-54.
6. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheets/kidney.htm>. Accessed on Januray, 2015. NckdfswotIACfDCaPAf.
7. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Rios Burrows N, Saydah SH, et al. The Future Burden of CKD in the United States: A Simulation Model for the CDC CKD Initiative. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014.
8. Velasquez-Melendez G, Pimenta AM, Kac G. [Epidemiology of overweight and obesity and its determinants in Belo Horizonte (MG), Brazil: a cross-sectional population-based study]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2004;16(5):308-14.
9. Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obesity research*. 2001;9(2):102-11.
10. classification WHOBmi.
11. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003;27(8):875-88.
12. Fletcher GF, Scott M. Grundy, and Laura Lucia. Hayman. "Chp. 1: The Epidemiology of Obesity in Adults in Relationship to Cardiovascular Disease." *Obesity: Impact on Cardiovascular Disease*. Armonk, NY: Futura Pub., 1999. 19-21. Print.
13. Anatomy of the retroperitoneum. *Imaging*. 2000;12(1):10-20.
14. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. *Current hypertension reports*. 2000;2(2):139-47.
15. Hall JE, Brands MW, Dixon WN, Smith MJ, Jr. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension*. 1993;22(3):292-9.
16. Hall JE. Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. *Hypertension*. 1994;23(3):381-94.
17. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue--a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17(2):191-5.
18. Engeli S, Sharma AM. Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2000;32(11-12):485-99.
19. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex)*. 1990;10(4):493-6.

20. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(5):417-26.
21. Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24 Suppl 4:S28-32.
22. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological Reviews*. 2007;87(2):507-20.
23. Y. T. Kruszynska DSW, J. Ofrecio, J. P. Frias, G., Macaraeg aJMO, "Fatty acid-induced insulin, unchanged rdmPKab, Akt phosphorylation TJoCE, *Metabolism v*, no. 1, pp. 226–234, 2002.
24. R. Bruce IG, C. Walton, D. Crook, and V. Wynn,, "Associations between insulin sensitivity affa, uncomplicated atmio, obesity M, vol. 43, no. 10, pp. 1275–1281, 1994.
25. G. Perseghin SG, K. Gerow, and G. I. Shulman, "Metabolic, parents: dilnooN, a cross-sectional study D, vol. 46, no. 6, pp. 1001–1009,, 1997.
26. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;59(3):1174-97.
27. Straub BK, Gyoengyoesi B, Koenig M, Hashani M, Pawella LM, Herpel E, et al. Adipophilin/perilipin-2 as a lipid droplet-specific marker for metabolically active cells and diseases associated with metabolic dysregulation. *Histopathology*. 2013;62(4):617-31.
28. Schlondorff D, Banas B. The mesangial cell revisited: no cell is an island. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2009;20(6):1179-87.
29. Ruan XZ, Varghese Z, Powis SH, Moorhead JF. Human mesangial cells express inducible macrophage scavenger receptor. *Kidney International*. 1999;56(2):440-51.
30. Berfield AK, Andress DL, Abrass CK. IGF-1-induced lipid accumulation impairs mesangial cell migration and contractile function. *Kidney International*. 2002;62(4):1229-37.
31. Ruan XZ, Varghese Z, Powis SH, Moorhead JF. Dysregulation of LDL receptor under the influence of inflammatory cytokines: a new pathway for foam cell formation. *Kidney International*. 2001;60(5):1716-25.
32. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;48(5):772-9.
33. Zhang G, Li Q, Wang L, Chen Y, Wang L, Zhang W. Interleukin-1beta enhances the intracellular accumulation of cholesterol by up-regulating the expression of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in podocytes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011;346(1-2):197-204.
34. Quaschnig T, Koniger M, Kramer-Guth A, Greiber S, Pavenstadt H, Nauck M, et al. Receptor-mediated lipoprotein uptake by human glomerular cells: comparison with skin fibroblasts and HepG2 cells. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;12(12):2528-36.
35. Mayrhofer C, Krieger S, Huttary N, Chang M, Grillari J, Allmaier G, et al. Alterations in fatty acid utilization and an impaired antioxidant defense mechanism are early events in podocyte injury: a proteomic analysis. *The American Journal of Pathology*. 2009;174(4):1191-202.
36. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2010;21(6):345-52.
37. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(9):2621-37.
38. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;892:91-107.

39. Jones A, Charakida M, Falaschetti E, Hingorani AD, Finan N, Masi S, et al. Adipose and height growth through childhood and blood pressure status in a large prospective cohort study. *Hypertension*. 2012;59(5):919-25.
40. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42(5):878-84.
41. 27- ALEXANDER J, H. P. DUSTAN, E. A. H. SIMS, et al. 1979. Report of the Hypertension Task, Force. US Department of Health E, and Welfare Publication 70-1631 (NIH). US, Government Printing Office. Washington D.
42. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Preventive medicine*. 1987;16(2):235-51.
43. Berchtold P, Jorgens V, Finke C, Berger M. Epidemiology of obesity and hypertension. *International journal of obesity*. 1981;5 suppl 1:1-7.
44. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *The New England journal of medicine*. 1989;321(9):580-5.
45. Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. *American journal of hypertension*. 1997;10(5 Pt 2):49s-55s.
46. Guyton AC. The surprising kidney-fluid mechanism for pressure control--its infinite gain! *Hypertension*. 1990;16(6):725-30.
47. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):625-33.
48. Jones PP, Davy KP, Alexander S, Seals DR. Age-related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity. *The American journal of physiology*. 1997;272(6 Pt 1):E976-80.
49. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 1):560-3.
50. Wofford MR, Anderson DC, Jr., Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *American journal of hypertension*. 2001;14(7 Pt 1):694-8.
51. da Silva AA, do Carmo J, Dubinion J, Hall JE. The role of the sympathetic nervous system in obesity-related hypertension. *Current hypertension reports*. 2009;11(3):206-11.
52. Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *American journal of hypertension*. 1989;2(3 Pt 2):125s-32s.
53. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1998;25(1):58-64.
54. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science (New York, NY)*. 1995;269(5223):543-6.
55. Chua SC, Jr., Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science (New York, NY)*. 1996;271(5251):994-6.
56. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(10):3686-95.
57. do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, Sessums PO, Ebaady SH, Wang Z, et al. Control of metabolic and cardiovascular function by the leptin-brain melanocortin pathway. *IUBMB life*. 2013;65(8):692-8.

58. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Sivitz WI, Mark AL. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension*. 1999;33(1 Pt 2):542-7.
59. da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE. Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin. *Hypertension*. 2004;43(6):1312-7.
60. Tallam LS, da Silva AA, Hall JE. Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. *Hypertension*. 2006;48(1):58-64.
61. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *The New England journal of medicine*. 1981;304(16):930-3.
62. Robles RG, Villa E, Santirso R, Martinez J, Ruilope LM, Cuesta C, et al. Effects of captopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs. *American journal of hypertension*. 1993;6(12):1009-15.
63. Hall JE HJ, Shek EW, Brands MW. Role of renin-angiotensin system in obesity hypertension. *Circulation*. 1997;96:1-33. .
64. Reisin E, Weir MR, Falkner B, Hutchinson HG, Anzalone DA, Tuck ML. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5.
65. Alonso-Galicia M, Brands MW, Zappe DH, Hall JE. Hypertension in obese Zucker rats. Role of angiotensin II and adrenergic activity. *Hypertension*. 1996;28(6):1047-54.
66. Stamler J. Epidemic obesity in the United States. *Archives of internal medicine*. 1993;153(9):1040-4.
67. NAJJAR MMRFTNCFHSA, reference data and prevalence of overweight: United States D, Government oHaHSPNP-, Printing Office. Washington D.
68. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10 Suppl 12:S258-65.
69. Long DA, Price KL, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. How does angiotensin II cause renal injury? *Hypertension*. 2004;43(4):722-3.
70. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:161.
71. Litvinova LS, Kirienkova EV, Mazunin IO, Vasilenko MA, Fattakhov NS. [Insulin resistance pathogenesis in metabolic obesity]. *Biomeditsinskaiia khimiia*. 2015;61(1):70-82.
72. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. Arterial Stiffness: A Nexus between Cardiac and Renal Disease. *Cardiorenal medicine*. 2014;4(1):60-71.
73. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:865965.
74. Ahmed MH, Khalil AA. Obesity-related glomerulopathy: another nail in the coffin of the epidemic of end-stage renal disease. *Journal of clinical pathology*. 2007;60(5):582.
75. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney international*. 2001;59(4):1498-509.
76. Lee MP, Orlov D, Sweeney G. Leptin induces rat glomerular mesangial cell hypertrophy, but does not regulate hyperplasia or apoptosis. *International journal of obesity (2005)*. 2005;29(12):1395-401.
77. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(2):319-27.

78. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *American journal of nephrology*. 1985;5(1):45-50.
79. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(10):1565-74.
80. Tanaka Y, Kume S, Araki S, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Sakaguchi M, et al. Fenofibrate, a PPARalpha agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis. *Kidney international*. 2011;79(8):871-82.

Agradecimentos

Um agradecimento muito especial à Mestre Carla Santos Araújo, pela paciência, disponibilidade, rigor e ajuda imprescindível à realização desta monografia.

À minha família, Lara e amigos por sempre estarem presentes.

OBJETIVOS

O Jornal Brasileiro de Nefrologia (JBN) – ISSN 0101-2800 – é uma publicação trimestral (março, junho, setembro e dezembro) da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) com a finalidade de publicar trabalhos originais de todas as áreas relevantes da NEFROLOGIA em nosso meio, sendo aceitas contribuições em inglês e português. Além dos números regulares, o JBN publica suplementos anuais, que incluem JBN Educacionais, voltados principalmente à atualização clínica. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os artigos publicados serão revisados por pareceristas anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de seu recebimento. Os direitos autorais dos artigos automaticamente são transferidos para o Jornal Brasileiro de Nefrologia. O conteúdo do material enviado para publicação no JBN não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Artigos de revisão, atualização ou cartas devem ser redigidos em português ou inglês. O artigo deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

SÃO ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO

EDITORIAL

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos Editores e/ou submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 900 palavras e cinco referências.

ARTIGOS ORIGINAIS

Apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou avaliar seus resultados e conclusões. Os artigos podem conter até 5.000 palavras. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O uso de subtítulos é recomendado particularmente na discussão do artigo. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico “Método”, informando o desenho do estudo, o local onde foi realizado, os participantes do estudo, os desfechos clínicos de interesse e a intervenção. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo contendo Introdução, Objetivo(s), Métodos, Resultado(s) e Conclusão(ões).

COMUNICAÇÕES BREVES

Artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse para a Nefrologia, com resultados preliminares ou de relevância imediata, devem ter até 1.500 palavras. Incluir um resumo, seguindo o modelo dos artigos originais, e, no máximo, uma tabela ou figura, além de, no máximo, 15 referências bibliográficas. As comunicações breves devem ser encaminhadas apenas em português.

ARTIGOS DE REVISÃO

Preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Objetivam englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores, baseados em uma bibliografia abrangente ou eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 6.000 palavras. O texto do artigo deve apresentar Introdução, Discussão, Conclusão e outras subdivisões, se necessárias (Ex: “Quadro clínico”, “Tratamento”). Esses artigos devem apresentar resumo, não necessariamente estruturado. Uma lista abrangente, porém não excessiva, de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto. Preferencialmente até 80 referências para artigos nesta modalidade.

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO

Destinados a abordar informações atuais relevantes à prática clínica, menos completos que os artigos de revisão. Preferencialmente por convite dos editores e eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 2.000 palavras, apresentar um resumo não necessariamente estruturado e, preferencialmente, até 40 referências bibliográficas.

RELATOS DE CASOS

Apresentação de experiência profissional, baseada em estudo de casos peculiares e comentários sucintos de interesse para atuação de outros profissionais da área. Devem conter até 1.500 palavras. A sua estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação estruturada do caso (por exemplo: identificação do paciente, queixa e história patológica pregressa, antecedentes pessoais e familiares e exame clínico); e Discussão.

ENSAIOS CLÍNICOS

Toda matéria relacionada com pesquisa humana e pesquisa animal deve ter aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição na qual o trabalho foi realizado, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (1964 e suas versões de 1975, 1983 e 1989), das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa com seres humanos. É necessário disponibilizar no trabalho o número deste protocolo.

CARTAS

Opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica: os textos devem ser breves, com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Todos os autores (máximo de cinco) devem assinar a carta.

CONSULTA NEFROLÓGICA EM 10 MINUTOS

Obrigatoriamente a convite dos editores, essa seção tem como principal objetivo oferecer aos leitores uma consulta rápida sobre temas do dia a dia da nefrologia. O texto deverá conter, em média, 630 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências.

SUPLEMENTOS/JBN EDUCACIONAIS: A CONVITE DOS EDITORES

Com temas específicos relevantes à atualização clínica, são compostos por um editorial ou apresentação e artigos de atualização. Devem conter até 2.000 palavras, apresentar um resumo não necessariamente estruturado e, preferencialmente, até 40 referências bibliográficas.

PRÓ-MEMÓRIA

Documentação histórica de assuntos relacionados à nefrologia ou áreas relevantes, do ponto de vista histórico.

FÓRUM EM NEFROLOGIA

Conjunto de artigos que objetivam apresentar informações sobre um determinado tema de relevância clínica em nefrologia. Cada artigo deve conter até o máximo de 4.500 palavras e, preferencialmente, 60 referências bibliográficas.

REQUISITOS TÉCNICOS

DEVEM SER ENVIADOS:

- a) Arquivo word (.doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 3 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando-se cada seção em uma nova página, consecutivamente: página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas - excluem-se imagens, que devem ser enviadas em formato jpg ou tiff;
- b) Permissão para reprodução do material;
- c) Aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos;
- d) Carta assinada por todos os autores no termo em que se afirme o ineditismo do trabalho. A ausência de assinatura será interpretada como desinteresse ou desaprovação da publicação, determinando a exclusão editorial do nome dessa pessoa da relação de autores;
- e) Endereço completo do autor correspondente.

Modelo de Carta de Transferência de Direitos Autorais (permissão para reprodução do material)

Senhor Editor,

Pela presente, nós, abaixo-assinados, encaminhamos o artigo (*nome do trabalho*), de nossa autoria, apresentado como artigo (*modalidade – original; revisão; atualização; relato de caso; etc.*) à apreciação do Corpo Editorial do Jornal Brasileiro de Nefrologia para publicação. Em atenção às normas constantes das “*Instruções aos Autores*”, informamos que:

- a) o referido estudo foi realizado na (*nome da instituição*);
- b) o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética de nossa instituição;
- c) o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado para os estudos que envolvem seres humanos;
- d) cedemos para a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em caráter irrevogável, em caso de aceitação para publicação, os direitos autorais do estudo que ora encaminhamos, reconhecendo ser vedada qualquer reprodução, total ou parcial, sem prévia e necessária autorização solicitada por escrito e obtida da SBN;
- e) estamos guardando cópia do material ora encaminhado; e
- f) o trabalho teve o suporte financeiro de (*nomes das instituições que deram apoio à realização do estudo*).

No que se refere ao imperativo ético de apontar possíveis fatores capazes de influenciar os resultados da pesquisa, salientamos que (*explicitar, se for o caso, as relações que envolvem conflitos de interesse profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos, ou declarar explicitamente a inexistência de tais vinculações*).

Para viabilizar a troca de correspondência, ficam estabelecidos os seguintes dados: *nome do autor escolhido, seguido do nome da instituição, do endereço postal completo, do número de telefone e, se possível, do endereço eletrônico*.

Sendo o que era para o momento, e no aguardo de sua manifestação, subscrevemo-nos.

Atenciosamente,

(*Local e data, seguidos das assinaturas dos respectivos nomes completos*)

PREPARO DO MANUSCRITO

Página de identificação: Devem constar da primeira página: a) Título do artigo, que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Deve-se apresentar a versão do título para o inglês; b) nome dos autores; c) instituição e/ou setor da instituição a que cada autor está filiado, acompanhada dos respectivos endereços (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome do departamento e/ou da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência; f) se o trabalho tiver sido subvencionado, deve-se indicar o nome da agência de fomento que concedeu o subsídio; g) se tiver sido baseado em uma tese acadêmica, deve-se indicar o título, ano e a instituição em que foi apresentada; h) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

Resumo e descritores: Os artigos originais, comunicações breves, artigos de revisão e artigos de atualização, escritos em português, devem conter, na segunda página, o resumo em português e em inglês. Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para resumos, que deverão ser estruturados). Os resumos estruturados devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Os descritores (palavras-chave), expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidos pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Devem ser apresentados em português e em inglês.

Texto: Deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números-índices). As referências devem ser citadas no texto sem parênteses, em expoente, conforme o exemplo: Referências².

Figuras e gráficos: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato JPG (em alta resolução - 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e ser suficientemente claras para permitir sua reprodução. As legendas para as figuras deverão constar em arquivo separado. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

Análise estatística: Os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (p. ex, $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

Abreviações: As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: Deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: Todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: Devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Referências: Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “*Vancouver Style*”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

A LISTA DE REFERÊNCIAS DEVE SEGUIR O MODELO DOS EXEMPLOS ABAIXO:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr* 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S *et al*. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 1986; 315:157-61.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento *International Committee of Medical Journal Editors* (Grupo de Vancouver), disponível na Internet no site www.icmje.org, October 2004.

ENVIO DO MANUSCRITO

As submissões devem ser feitas *on-line* pelo *site* www.jbn.org.br. É imprescindível que a permissão para a reprodução do material, as cartas com a aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho – quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) e seres humanos – e aquela assinada por todos os autores em que se afirme o ineditismo do trabalho sejam enviadas por fax à SBN (fax número: 11 5573-6000) ou escaneadas e enviadas para o e-mail jbn@sbn.org.br.

LISTA DE VERIFICAÇÃO PARA ENVIO DE ARTIGOS

Antes de encaminhar seus artigos para publicação no *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, os autores devem verificar se o material encaminhado obedece às seguintes condições:

Autores

- () São apresentados nome e sobrenome dos autores.
- () São apresentadas as instituições às quais cada autor é vinculado.
- () Carta de apresentação atende os requisitos éticos (assinada por todos os autores, menciona conflitos de interesse existentes, citadas as fontes de apoio ou financiamento etc.).

Título

- () É apresentado em português, em inglês e título resumido.

Modalidade

- () É apresentada a modalidade do artigo (original, revisão, relato e caso, atualização e outros).

Resumo

- () É estruturado e contém até 250 palavras (artigo original, comentário breve e relato de caso).
- () Contém até 150 palavras (artigo de atualização e de revisão).
- () É apresentado em português e em inglês (exceto carta).

Descritores (palavras-chave)

- () Integram o vocabulário do Decs (Bireme-Lilacs).
- () Estão apresentados em português e em inglês.

Referências

- () Seguem as normas do Grupo de Vancouver (Ex: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. *Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease*. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3).
- () São numeradas na ordem em que aparecem no texto.
- () São identificadas por algarismos arábicos, sobrescritos. Ex: “conforme atesta Johnson¹”.
- () Obedecem, preferencialmente, ao limite de 40 para artigos originais, 15 para comunicações breves, 15 para relatos de caso, 80 para artigos de revisão e 40 para artigos de atualização.

Apresentação

- () Em sua versão eletrônica, o trabalho está redigido em um único arquivo de texto em formato .doc ou .rtf (Microsoft Word).
- () As tabelas e figuras não ultrapassam, em conjunto, o limite máximo de seis unidades.
- () Em sua versão eletrônica, as tabelas são apresentadas em formato .doc (Microsoft Word) ou .xls (Microsoft Excel).
- () Em sua versão eletrônica, as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato .jpg (em alta resolução - 300 dpi).

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS

Segue as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals* desenvolvidas pelo *The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* – fevereiro de 2006.

CONFLITO DE INTERESSE

A confiança pública no processo de revisão por pares e a credibilidade dos artigos publicados dependem, em parte, de como o conflito de interesse é administrado durante a redação, revisão por pares e a decisão editorial. O conflito de interesse existe quando um autor (ou instituição do autor), revisor ou editor tem relações financeiras ou pessoais que influenciem de forma inadequada (viés) suas ações (tais relações são também conhecidas como duplo compromisso, interesses conflitantes ou fidelidades conflitantes). Essas relações variam entre aqueles com potencial insignificante para aqueles com grande potencial para influenciar o julgamento, e nem todas as relações representam verdadeiro conflito de interesse. O potencial conflito de interesse pode existir dependendo se o indivíduo acredita ou não que a relação afete seu julgamento científico. Relações financeiras (tais como emprego, consultorias, posse de ações, testemunho de especialista pago) são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e os mais susceptíveis de minar a credibilidade da revista, dos autores, e da própria ciência. No entanto, podem ocorrer conflitos por outras razões, tais como relações pessoais, competição acadêmica e paixão intelectual.

CONSENTIMENTO INFORMADO:

Os doentes têm o direito à privacidade que não deve ser infringida sem o consentimento informado. Identificação de

informações, incluindo os nomes dos pacientes, iniciais ou números no hospital, não devem ser publicadas em descrições, fotografias e genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) dê o consentimento livre e esclarecido para a publicação. O consentimento informado para este propósito requer que o manuscrito a ser publicado seja mostrado ao paciente. Os autores devem identificar os indivíduos que prestam assistência a escrever e divulgar a fonte de financiamento para essa assistência. Detalhes identificadores devem ser omitidos se não são essenciais. O anonimato completo é difícil de se conseguir, no entanto, no caso de qualquer dúvida, o consentimento deve ser obtido. Por exemplo, mascarar a região ocular em fotografias de pacientes é uma proteção de anonimato inadequada. Se as características de identificação são alteradas para proteger o anonimato, como na linhagem genética, os autores devem garantir que as alterações não distorçam significado científico. Quando o consentimento informado foi obtido, ele deve ser indicado no artigo publicado.

PRINCÍPIOS ÉTICOS

Ao relatar experimentos em seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1975, revisado em 2000. Se houver dúvida se a pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar a razão para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as orientações institucionais e nacionais para o cuidado e utilização de animais de laboratório foram seguidas.

INSTRUÇÕES GERAIS PARA SUBMISSÃO ON-LINE DE MANUSCRITOS USANDO O SGP - SISTEMA DE GESTÃO DE PUBLICAÇÕES DO JBN

Os manuscritos deverão ser submetidos em português ou inglês apenas por meio eletrônico através do endereço na internet: <http://www.sgponline.com.br/jbn>. Ao acessar este link, o sistema irá solicitar seu usuário e senha, caso ainda não seja cadastrado clique no botão “**Quero me cadastrar**” e siga os passos para efetuar seu cadastro antes de proceder a submissão do artigo. Na hipótese de esquecimento da senha clique no link “**Lembrar senha**”, o sistema lhe enviará o login e senha de acesso ao sistema no e-mail informado.

As regras para formatação do artigo encontram-se descritas no link <http://www.jbn.org.br/conteudo/submissao>. Estudos que envolvam seres humanos ou animais deverão obrigatoriamente informar o número de **protocolo de aprovação** do estudo pela Comissão de Ética da instituição onde o mesmo foi realizado.

O processo de submissão eletrônico pelo SGP é composto de oito passos, sendo eles:

- 1º: Área e Classificação
- 2º: Título e Palavras-chave
- 3º: Autores e Coautores
- 4º: Resumo, Abstract e Comentários
- 5º: Manuscrito
- 6º: Imagens
- 7º: Copyright (Cessão de Direitos)
- 8º: Aprovação do Autor

Ao final da submissão o sistema oferecerá a opção de salvar uma cópia do manuscrito em formato “.doc” para controle pessoal. O Jornal encoraja fortemente os autores a submeterem manuscritos previamente preparados em WordPerfect, Microsoft Word ou Pages, uma vez que no 5º passo “**Manuscrito**”, há um editor de texto que simula o Word, onde é possível copiar e colar conteúdo de qualquer editor de texto, inclusive as tabelas. Imagens e gráficos possuem regras próprias, as quais serão descritas no 6º passo.

A formatação do texto não é necessária, pois será feita automaticamente pelo Sistema SGP, e posteriormente caso seja aprovado, receberá a formatação padrão do JBN durante a diagramação para impressão.

1º Passo: Área e Classificação

É neste momento que o autor deverá escolher e informar a área do artigo dentre as disponíveis no rol do jornal, que são: Doença Renal Crônica, Doença Renal Diabética e Doença Renal na Obesidade e Síndrome Metabólica, Epidemiologia, Glomerulopatias e Doença Túbulo-Intersticial, Hipertensão Arterial, Insuficiência Renal Aguda, Nefrologia da Criança e do Adolescente, Nefrologia Experimental, Perspectivas em Nefrologia, Transplante Renal e Tratamento Dialítico.

Informe a classificação que melhor retrate seu artigo entre as seguintes: Artigo de Revisão, Artigo Original, Artigo de Atualização, Carta, Comunicação Breve, Consultas em Nefrologia em 10 minutos, Editorial, Ensaio Clínico, Mini-Revisão, Pró-memória e Relato de Caso.

2º Passo: Título e Palavras-chave

Nesta etapa deve ser informado o título do trabalho em inglês, português e título resumido. Também é neste momento que devem ser relacionadas as palavras-chave e keywords.

IMPORTANTE: As palavras-chave e keywords devem fazer parte dos índices DeCS E MeSH que são facilmente consultados no SGP em todas as telas.

3º Passo: Autores e Coautores

Neste momento é importante ter em mãos os dados completos de todos os autores e coautores do artigo. Para cadastrá-los é obrigatório informar nome completo, cargo, titulação e instituição a qual cada autor é vinculado, apenas o CPF poderá ser informado posteriormente, no entanto ressalta-se a importância do preenchimento de todos os dados na oportunidade de submissão inicial do artigo, a fim de garantir os devidos direitos autorais a todos os colaboradores. A ordem dos coautores pode ser alterada facilmente usando os ícones de “setas” exibidos na tela.

O sistema não aceitará trabalhos duplicados em nome do mesmo autor principal. Na hipótese em que o mesmo trabalho seja submetido por autores diferentes, o JBN se reserva o direito de excluir todos do sistema.

4º Passo: Resumo, Abstract e Comentários

O Resumo e Abstract deverá obrigatoriamente conter o máximo de palavras permitido pela classificação do artigo. Deverão obrigatoriamente estar estruturados em: Introdução, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão.

Também neste passo deverão ser informados: Instituição da realização do estudo, nome e endereço para correspondência, suporte financeiro e a carta ao editor, sendo esta última opcional.

5º Passo: Manuscrito

Nesta etapa é exibido um simulador do Word, com todas as funcionalidades de formatação de texto, próprias daquele editor. Para inserir seu texto neste campo, simplesmente selecione todo seu trabalho, **incluindo tabelas** (no formato de texto), copie e cole no campo de montagem do manuscrito. Não selecione e cole as imagens pois elas serão enviadas no 6º passo e serão inseridas no final do trabalho automaticamente.

É muito importante que **TODAS AS TABELAS** que fizerem parte do trabalho estejam em formato de texto e **NÃO** de imagem.

Observação: Em hipótese nenhuma coloque neste campo nomes de autores, coautores, ou qualquer outra informação que possa identificar onde o trabalho foi realizado (Instituição, Hospital, etc.), esta exigência deve-se ao fato de o processo de revisão transcorrer em regime de duplo-cego. A não observância desta regra ocasionará a devolução de seu

artigo com a indicação de FORA DE PADRÃO, para que seja corrigido, e consequentemente atrasará a publicação final, caso seja aprovado.

6º Passo: Imagens

As imagens deverão obrigatoriamente estar em formato JPG ou TIFF, ter no mínimo 1000 pixels de largura e 300 DPI de resolução. Caso necessite alterar o formato de suas imagens entre na seção downloads no SGP e baixe um dos programas freeware oferecidos para edição de imagens.

O sistema envia grupos de até cinco imagens por vez, sendo necessário submeter mais de cinco imagens, basta clicar no botão “**Enviar mais imagens**”.

Após o envio serão exibidas as miniaturas, clique no ícone ao lado da imagem, para editar o título e legenda de cada uma.

7º Passo: Copyright (Cessão de Direitos)

O SGP oferece a opção de impressão deste termo de copyright, clicando no link “**Imprimir Copyright Transfer Statement**”, antes de imprimir, certifique-se de ter respondido as duas perguntas no final do termo.

Em seguida este documento deverá ser enviado para a sede da Sociedade Brasileira de Nefrologia por correio ou para o FAX: +55 (11) 5573-6000.

8º Passo: Aprovação do Autor

Este é o último passo para completar a submissão do artigo, nele o autor terá a opção de visualizar seu trabalho no sistema e salvar uma versão em “.doc” no seu computador.

É importante que autor clique no link “**Concluir submissão/Correção**” para que seu trabalho seja encaminhado a Secretaria da SBN para conferência e confirmação da submissão.

Procedimentos após a submissão (Notificações via e-mail)

Ao terminar a submissão de seu trabalho, uma mensagem será enviada ao e-mail cadastrado do autor informando se a submissão foi efetuada corretamente e o código de fluxo do artigo. Caso o artigo esteja “Fora de padrão”, o autor poderá corrigi-lo entrando no sistema pelo endereço www.sgponline.com.br/jbn.

É possível acompanhar a tramitação de seu trabalho a qualquer momento através do código de fluxo gerado automaticamente pelo SGP, ou ainda pelo título de seu artigo.

IMPORTANTE: O sistema gera e-mails automaticamente conforme seu artigo estiver tramitando, é imprescindível, que os filtros de SPAM sejam **DESABILITADOS** em seus respectivos provedores, ou que a conta de e-mail seja configurada para **ACEITAR** qualquer mensagem do domínio JBN. Para informações sobre como configurar seu filtro de spam entre em contato com seu provedor de acesso.

Diretrizes para elaboração do manuscrito

Na hipótese de seu artigo conter alguma planilha transforme-a em tabela no Word (ou Wordperfect) copie e cole-a na tela do 5º passo da submissão.

Se seu artigo contém gráficos converta-os para o formato de imagem JPG ou TIFF nas especificações indicadas no 6º passo.