

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA**

Associação entre o polimorfismo do gene VDR e rejeição do enxerto renal: uma revisão narrativa.

Victória Bobsin dos Santos

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Victória Bobsin dos Santos

Associação entre o polimorfismo do gene VDR e rejeição do enxerto renal: uma revisão narrativa.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio grande do Sul como requisito à obtenção do título de grau de Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Coorientadora: Doutoranda Camila Alves Ferri.

Porto Alegre, 2022

AGRADECIMENTOS

Ao longo dessa caminhada eu tive uma rede de apoio que nunca mediu esforços para me encorajar em todas minhas decisões. Realizar os meus sonhos junto com as pessoas que eu amo é especial demais.

Primeiramente, aos meus pais, José Vlair e Janise, minha eterna gratidão por me darem a vida e serem minha base, sempre dizendo que o conhecimento é o bem mais precioso que poderiam me proporcionar e que ninguém tiraria de mim. Obrigada por fazerem todos os esforços possíveis para me manterem durante esses anos longe de casa, amo vocês incondicionalmente.

Aos meus avós, Rubem e Juracy (in memoriam), por terem sido meu refúgio, por todo carinho, todas ligações e preocupação que tinham em vida por mim, vocês fazem falta em todos os momentos, meu amor eterno.

A vida me proporcionou poucos, mas bons amigos, que se tronaram família. Amizade que passou de geração, como a minha e da Fernanda Panitz. Amigas e colegas de curso que compartilham essa trajetória comigo, Marcyelle Vedovatto e Camila Duarte. Meu amigo e protetor, Gilson Ramos pelos bons momentos e pelas amizades que me agregou, como a Gabriella Machado e a Jéssica Campos.

Aos colegas e amigos da faculdade/estágio, obrigada por fazerem tudo ficar mais leve e partilharem das angustias e alegrias do dia a dia. Em especial minha amiga Jéssica Bolzan por estar junto comigo nessa etapa final da graduação.

Minha amiga/incentivadora e coorientadora, Camila A. Ferri, obrigada por ser minha inspiração, por acreditar em mim e segurar a minha mão durante todos esses anos.

A minha orientadora Tatiane da Silva Dal Pizzol, por acreditar na minha ideia e me conduzir durante a realização do trabalho. A UFRGS por me proporcionar o ensino gratuito e de qualidade. E viva ao SUS!

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da revista Jornal Brasileiro de Nefrologia, apresentadas em anexo.

Associação entre o polimorfismo do gene VDR e rejeição do enxerto renal: uma revisão narrativa.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é classificada em cinco estágios progressivos da perda da função renal; ao atingir o estágio cinco, há necessidade de diálise ou transplante. Em relação a qualidade de vida e custos a longo prazo o transplante é a melhor alternativa. Alguns estudos sugerem que baixas concentrações de vitamina D na população com DRC pode levar a eventos adversos graves, como doença cardiovascular e morte; em pacientes com menor tempo de transplante pode levar a rejeição aguda. Os polimorfismos do gene VDR vêm sendo associados a maior suscetibilidade a algumas doenças, inclusive no pós transplante, como diabete mellitus. Sendo assim, o artigo teve como objetivo revisar a associação entre o polimorfismo do gene VDR e rejeição do enxerto renal a fim de avaliar o papel do VDR no processo de rejeição do enxerto. A partir de uma busca na base de dados Pubmed, foram incluídos quatro artigos que investigaram a associação do polimorfismo do gene VDR e rejeição do enxerto. Foram encontradas associações significantes entre os polimorfismos e sobrevida alterada ou taxas de rejeição aguda pós transplante renal. Os estudos destacam a necessidade de amostras maiores para que seja possível concluir sobre essas associações.

Palavras chaves: Polimorfismo Genético. Transplante Renal. Rejeição de Enxerto.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is classified into five progressive stages of loss of kidney function; upon reaching stage five, dialysis or transplantation is required. Regarding quality of life and long-term costs, transplantation is the best alternative. Some studies suggest that low concentrations of vitamin D in the population with CKD can lead to serious adverse events, such as cardiovascular disease and death; in patients with a shorter transplant time can lead to acute rejection. Polymorphisms of the VDR gene have been associated with greater susceptibility to some diseases, including post-transplantation, such as diabetes mellitus. Therefore, the article aimed to review the association between VDR gene polymorphism and renal graft rejection in order to assess the role of VDR in the graft rejection process. Based on a search in the Pubmed database, four articles were included that investigated the association of VDR gene polymorphism and graft rejection. Significant associations were found between polymorphisms and altered survival or acute rejection rates after kidney transplantation. The studies highlight the need for larger samples to be able to conclude about these associations.

Keywords: Genetic Polymorphism. Kidney Transplantation. Graft Rejection.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é hoje um importante problema de saúde pública mundial. Presume-se que 11% da população adulta brasileira seja portadora de algum grau de doença renal crônica (DRC), isto é, aproximadamente 13 milhões de pessoas¹.

A DRC é classificada em cinco estágios progressivos, de acordo com a intensidade de perda da função renal. Os danos nos estágios 1 e 2 são reversíveis, mas a partir do estágio 3 o dano é permanente e será progressivo até atingir o estágio 5, que será fatal se não houver a possibilidade de diálise ou de transplante². A tabela 1 apresenta os estágios da DRC de acordo com Kidney Disease Outcomes Quality Initiative³.

Tabela 1. Estágios da doença renal crônica

Estagio	TFG (mL/min)	Descrição
1	>90	Sinal de lesão renal com função renal normal
2	60-89	Apresenta lesão renal com FG levemente diminuída
3	30-59	Lesão renal e alteração laboratorial com FG moderadamente diminuída
4	15-29	Lesão renal, alteração laboratorial e sintomas com FG severamente diminuída
5	<15	Falência renal - diálise ou transplante renal

TFG: taxa de filtração glomerular; FG: filtração glomerular.

Fonte: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative³

Estudos indicam que portadores de hipertensão arterial, diabetes mellitus, e história familiar de doença renal crônica têm maior probabilidade de desenvolverem insuficiência renal crônica⁴. Pacientes que evoluem para doença renal crônica terminal necessitam de algum tipo de terapia renal substitutiva,

sendo as modalidades disponíveis: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal⁵.

Em diversos aspectos, como custos a longo prazo, nível de qualidade de vida e morbidade, o transplante renal mostra-se superior quando comparado a diálise⁶. Pacientes com DRC são especialmente suscetíveis à hipovitaminose D por diversos fatores, como reduzida exposição solar devido à elevada carga de comorbidades, fotoprodução cutânea e hidroxilação hepática deficientes, redução do consumo de alimentos ricos em vitamina D e proteinúria. Além disso, a síntese de 1,25(OH)₂D está prejudicada devido a condições próprias da DRC, como redução do número de néfrons, elevação progressiva do FGF-23 (fator de crescimento fibroblástico), diabetes, hiperuricemia e acidose metabólica⁷.

Alterações específicas no metabolismo da vitamina D em transplantados ainda não são totalmente compreendidas, porém apresentam peculiaridades relacionadas ao transtorno específico pós-transplante do eixo PTH-FGF23, regime imunossupressor e fatores ambientais⁸.

Sabe-se pouco sobre os níveis de vitamina D na população receptora de rim, mas comparado com os doentes renais crônicos, pacientes transplantados tendem a um estilo de vida mais ativo com uma dieta rica em alimentos com maior teor de vitamina D⁹.

As principais complicações pós-transplante que podem levar a perda do enxerto renal são infecções, doenças relacionadas ao sistema cardiovascular e diabetes mellitus. Alguns fatores associados a rejeição aguda do enxerto são: manutenção insuficiente de imunossupressão, recuperação incompleta da função renal após terapia aguda e problemas histológicos¹⁰.

Em um estudo com 7.557 receptores foi observado que 1.067 (14,1%) enxertos renais falharam após um tempo médio de acompanhamento clínico pós-transplante de 7,12 (intervalo interquartil 3,51-8,77) anos, com prognóstico de retorno à diálise ou retransplante¹¹.

O risco de desenvolver uma rejeição aguda (RA) em relação ao status de vitamina D foi avaliado em 351 receptores de enxerto renal. No estudo, os autores relataram que pacientes com níveis de vitamina D <20 ng/mL, avaliados

dentro de 30 dias após o transplante, tiveram o dobro de risco de RA do que pacientes com níveis normais de vitamina D¹².

A vitamina D é um hormônio esteroide essencial para o desenvolvimento humano¹³, estando presente em inúmeros processos biológicos como o metabolismo ósseo, regulação do metabolismo do cálcio e fosfato, modulação da resposta imune e regulação da proliferação e diferenciação celular¹⁴.

É sintetizada naturalmente pela pele após exposição à radiação ultravioleta B (UVB) do sol e tem a 25-diidroxi-vitamina D3 (calcidiol) como seu metabólito principal. A vitamina D depende do metabolismo hepático para a produção de 25-hidroxivitamina D3, que no rim se transforma no composto ativo, o calcitriol (1,25(OH)₂D3)¹⁵.

A concentração de vitamina D circulante pode ser influenciada pela função hepática, renal, níveis de estrogênio e predisposição genética¹³. As variações no sistema endócrino da vitamina D, assim como a sua deficiência, têm sido associados a várias doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, doenças ósseas e imunológicas, diversos tipos de câncer e doenças renais^{16 17 12}.

Os efeitos pleiotrópicos da vitamina D vêm sendo avaliados por trabalhos epidemiológicos sobre os níveis circulantes desse hormônio, mas também têm sido feitos estudos genéticos sobre o assunto, uma vez que esses oferecem excelentes oportunidades para correlacionar as ações moleculares com os dados epidemiológicos¹⁶.

A baixa concentração sérica de vitamina D está associada a riscos aumentados de doenças¹⁸. A prevalência da hipovitaminose aumenta à medida que a função renal diminui. Nos pacientes com doenças renais crônicas (DRC) os baixos níveis de vitamina D aumentam o risco do desfecho de morte, e naqueles submetidos à diálise o risco é ainda maior para o mesmo desfecho^{19 20}. Nos pacientes transplantados, a hipovitaminose D é mais prevalente nos pacientes com menor tempo de transplante quando comparados aos de longo prazo²¹.

Os efeitos biológicos da vitamina D são mediados pelo seu receptor (VDR), um fator de transcrição que pertence à família de receptores hormonais nucleares. O VDR é expresso em quase todas as células humanas, estando presente em

quase todos os tecidos, e parece participar, de maneira direta ou indireta, da regulação de cerca de 3% do genoma humano²².

Polimorfismos são variações na sequência de DNA que ocorrem entre 1-2% da população. Os polimorfismos do gene VDR vêm sendo associados a maior suscetibilidade a algumas doenças como diabetes mellitus tipo 1 e 2, artrite reumatóide e câncer^{23 24 25}. BsmI (rs1544410), FokI (rs10735810), TaqI (rs731236) e ApaI (rs7975232) são os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) mais frequentemente estudados¹⁶.

O desequilíbrio de ligações com um ou mais polimorfismos em outras partes do gene VDR parece explicar as associações observadas com a presença dessa característica. Mapear os polimorfismos em todo o gene VDR a fim de compreender melhor as consequências funcionais dessas variações e aprofundar a compreensão da variabilidade do sistema endócrino da vitamina D têm sido o foco de diversos estudos que visam encontrar aplicações para a avaliação no risco de doenças e na previsão de resposta a tratamentos¹⁶.

O objetivo é revisar e avaliar a associação entre o polimorfismo do gene VDR e rejeição do enxerto renal a fim de avaliar o papel do VDR no processo de rejeição do enxerto renal e infecção viral.

MATERIAIS E MÉTODOS

COLETA DE DADOS E ANÁLISES

Foi realizada uma busca na base de dados Pubmed em fevereiro de 2022 a partir dos termos “Genetic Polymorphism”, “Kidney Transplantation” e “Graft Rejection”, bem como seus sinônimos, disponibilizados pela base de dados. A estratégia de busca completa é apresentada no quadro 1.

Quadro 1: Termos utilizados na busca na base de dados.

(Polymorphism, Genetic[mh] OR Polymorphism*[tw]) AND (Receptors, Calcitriol[mh] OR 1,25-Dihydroxycholecalciferol Receptor*[tw] OR 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 Receptor*[tw] OR 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor*[tw] OR Calcitriol

Receptor*[tw] OR Cholecalciferol Receptor*[tw] OR Vitamin D 3 Receptor*[tw] OR Vitamin D3 Receptor*[tw] OR Vitamin D Receptor*[tw] OR VDR[tw]) AND (Kidney Transplantation[mh]OR Renal Transplantation*[tw] OR Renal Transplantations*[tw] OR Transplantations, Renal*[tw] OR Transplantation, Renal*[tw] OR Grafting, Kidney*[tw] OR Kidney Grafting*[tw] OR Transplantation, Kidney*[tw] OR Kidney Transplantations*[tw] OR Transplantations, Kidney*[tw]) AND (Graft Rejection [mh]OR Graft Rejections [tw]OR Rejection, Graft[tw] OR Rejections, Graft*[tw] OR Transplant Rejection*[tw] OR Transplantation Rejection*[tw] OR Rejection, Transplantation*[tw] OR Rejections, Transplantation*[tw] OR Transplantation Rejections*[tw] OR Rejection, Transplant*[tw] OR Rejections, Transplant*[tw] OR Transplant Rejections*[tw])

Na primeira etapa do trabalho foram analisados todos os estudos encontrados, a partir da avaliação dos títulos e resumos e incluídos aqueles que se aplicavam aos critérios de inclusão e exclusão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos em que foi feita a avaliação da relação entre o polimorfismo do gene VDR e a rejeição do enxerto renal.

Foram excluídos estudos que não cumpriram os critérios de inclusão, bem como estudos duplicados, resumos, relatos de caso. Não houve restrição quanto ao idioma dos estudos.

RESULTADOS

Após a busca computadorizada foram localizados nove artigos que foram submetidos às avaliações de inclusão e exclusão descritas na metodologia.

Durante a busca dos artigos, um não foi encontrado e quatro artigos foram excluídos, uma vez que não se aplicam ao nosso objetivo, três relacionados a diabetes mellitus pós transplante e um relacionado a densidade óssea, totalizando

quatro artigos para inclusão no estudo. Como é apresentado no fluxograma da figura 1.



Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

Na Tabela 2 estão os artigos incluídos no estudo, bem como as informações para avaliação e discussão dos resultados obtidos.

TABELA 2: PRINCIPAIS INFORMAÇÕES DOS ARTIGOS PARA AVALIAÇÃO E DISCUSSÃO.

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL	DELINEAMENTO	TAMANHO DA AMOSTRA	IDADE E SEXO	CONDIÇÃO CLÍNICA	COMORBIDADES	PRINCIPAIS RESULTADOS
ZUNUNI VAHED S. ET AL., 2021.²⁷	Irã	Caso-controle	115 receptores de transplante renal incluídos e 100 indivíduos saudáveis.	Masculino (72) e Feminino (43) entre 15 e 60 anos.	DRC estágio 5	Diabetes; Hipertensão	A frequência do alelo G no polimorfismo Apal (rs7975232) nos receptores de transplante renal foi 0,63 vezes menor do que em indivíduos saudáveis (p=0,026). Considerando a incidência de infecção viral, foram identificadas diferenças significativas entre as frequências de VDR FokI (OR = 2.035; IC 95% 1,06-2,89, p=0,030). Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre qualquer um dos polimorfismos VDR do estudo e os resultados clínicos, sobrevida do enxerto renal e rejeição aguda.
AZARPIRA, N. ET AL., 2009.²⁹	Irã	Transversal	75 receptores de transplante renal incluídos, sendo 22 com rejeição aguda e 53 não rejeição aguda.	Masculino (47) e Feminino (28) com idade média de 39,57±10,9 anos.	DRC estágio 5	Diabetes; Hipertensão	A frequência do haplótipo GTCG (na ordem de VDR FokI C>T, BsmI G>A, Apal T>G, e TaqI T>C) foi significativamente diferente nos pacientes com rejeição aguda do enxerto em comparação com o controle (p=0,007), enquanto o haplótipo ACCA foi associado à perda do enxerto (p=0,02). Houve melhora significativa na sobrevida do aloenxerto para pacientes homocigotos ou heterocigotos para o VDR FokI Alelo T (Razão de risco = 0,488, p< 0,001).
VU D ET AL., 2013.²⁶	Estados Unidos	Transversal	502 receptores de transplante renal hispânicos incluídos, sendo 181 com rejeição aguda e 321 não rejeição aguda.	Masculino (309) e Feminino (193) com idade média de 44,7 anos.±13,8 anos.	DRC estágio 5	Não constam informações	Houve melhora significativa na sobrevida do aloenxerto para pacientes homocigotos ou heterocigotos para o VDR FokI Alelo T (Razão de risco = 0,488, p< 0,001).
LAVIN PJ. ET AL., 2007.²⁸	Irlanda	Transversal	379 receptores de transplante renal incluídos.	Masculino e Feminino.	DRC estágio 5	Não constam informações	Houve melhora significativa na sobrevida do aloenxerto para pacientes homocigotos ou heterocigotos para o VDR FokI Alelo T (Razão de risco = 0,488, p< 0,001).

Os estudos incluídos encontraram associação significativa entre os polimorfismos estudados e sobrevida alterada ou taxas de rejeição aguda pós transplante renal. No entanto, os estudos destacam a necessidade de amostras maiores para que seja possível concluir sobre essas associações.

Dois estudos relataram associação entre alelos e haplótipos do VDR e sua distribuição de genótipos estão significativamente associadas aos desfechos do aloenxerto, incluindo rejeição do enxerto e infecção viral^{26 27}.

Lavin PJ. *et al.*, 2007, mostrou relação do polimorfismo VDR com a sobrevida do enxerto em pacientes transplantados renais²⁸.

A prevalência geral, no estudo de Azarpira N. *et al.*, 2009, de pacientes com rejeição aguda foi de 29,3%, não sendo encontradas evidências que sugiram que o polimorfismo do gene VDR determina a incidência de rejeição aguda ou sobrevida do enxerto após o transplante renal²⁹.

Polimorfismo VDR FokI

Foi identificada associação entre VDR FokI, e infecção viral (OR = 2.035; IC 95% 1,06-2,89, p=0,030). O estudo de polimorfismos VDR, a frequência dos genótipos FokI (rs2228570) (GG, GT e TT) não foi estatisticamente significativa, mas a frequência do alelo T em pacientes com histórico de infecção viral foi significativamente menor do que nos controles (p=0,030), o que mostra uma associação a infecções virais em receptores renais²⁷.

Na investigação da frequência dos genótipos FokI (rs10735810), não foram observadas associações significativas entre o alelo F e as taxas de rejeição aguda²⁹.

Não houve associação significativa entre as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo do gene VDR FokI (rs2228570) C>T com rejeição ou sobrevivência do enxerto. O haplótipo GTCG foi menos observado na rejeição aguda do enxerto comparado ao grupo controle²⁶.

Em relação a rejeição aguda, Lavin PJ. *Et al.*, 2007. Não encontrou associações significativas em qualquer uma das frequências de genótipos do FokI (rs10735810), porém houve um aumento significativo na sobrevida do enxerto²⁸.

Polimorfismo VDR Apal

A frequência do alelo G no polimorfismo VDR Apal (rs7975232) nos receptores de transplante renal foi 0,63 vezes menor do que em indivíduos saudáveis (p=0,026). Não houve diferença significativa em relação à frequência dos alelos G e T e a distribuição dos genótipos Apal rs7975232, quanto à rejeição do enxerto e nem entre os receptores com histórico de infecção viral e os controles²⁷.

Dois estudos apontam que não houve associação significativa entre qualquer um dos genótipos do polimorfismo VDR Apal e sobrevida do enxerto ou taxas de rejeição aguda^{26 28}.

Polimorfismo VDR BsmI

Em relação à rejeição do enxerto renal e infecção viral avaliadas em Zununi VS. *et al.*, 2021, a frequências dos alelos T e C e a distribuição dos genótipos do polimorfismo VDR BsmI (rs1544410) não foram encontrados resultados significativos quando comparados com o grupo controle²⁷. Também não encontraram dados significativos de rejeição e sobrevida do enxerto na distribuição de frequência de genótipos para BsmI (rs1544410) ^{26 29}.

DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão não apontam achados relevantes que associam o polimorfismo do gene VDR com a rejeição do enxerto renal.

Em um estudo recente, Korucu, B. *et al.*, 2021, associa o polimorfismo do gene VDR com a doença óssea em pacientes transplantados, mostra que o polimorfismo VDR Apal aumenta significativamente o risco de

hiperparatireoidismo persistente, e o polimorfismo VDR BsmI aumenta necrose avascular em pacientes após o transplante renal³⁰.

Existem evidências de que algumas comorbidades estão associadas ao polimorfismo do gene VDR. Numakura, K. *et al.*, 2005, demonstra que o polimorfismo pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus pós-transplante, mas sem taxas significativas de rejeição aguda³¹.

Outro fator de risco está associado ao polimorfismo VDR BsmI para o desenvolvimento de rejeição celular aguda após o primeiro ano de transplante hepático³².

Questões nutricionais de baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D, menos exposição ao sol, inatividade física e fator de crescimento elevado de fibroblastos são causas de deficiência de vitamina D. Maggie KM Ma *et al.*, 2012, mostra que transplantados renais com rejeição aguda tinham níveis mais baixos de vitamina D em comparação com aqueles sem rejeição aguda³³.

Apenas Lavin PJ. *et al.*, 2007 associou à relação do aumento de sobrevivência do enxerto renal e o polimorfismo do gene VDR FokI²⁸.

A associação da infecção viral em receptores de enxerto renal é demonstrada em Zununi VS. *et al.*, 2021, devido a menor frequência de alelos T do polimorfismo VDR FokI quando comparados ao grupo controle²⁷.

CONCLUSÃO

O estudo dos receptores de vitamina D em pacientes com DRC mostrou-se importante para diversos achados clínicos pós transplante, como diabetes mellitus e infecções virais; no entanto, pesquisas avaliando os casos de associação com rejeição do enxerto ainda são escassos.

Os artigos incluídos nesta revisão narrativa indicam limitações que impossibilitam uma conclusão sobre a associação estudada, como, por exemplo, tamanhos de amostra pequenos, poucos estudos que exploraram o polimorfismo do gene VDR em transplantes e também o estudo de uma população específica como no artigo de Vu D. *et al.*, 2012, que estuda uma população de hispânicos receptores de transplante renal.

Portanto, mostra-se importante o desenvolvimento de novos estudos com a temática abordada, com tamanhos de amostra maiores, além de pesquisas com outros delineamentos como casos-controles, a fim de aumentar a força dos achados, e que avaliem e investiguem todos os polimorfismos para uma melhor compreensão de suas funções, em diferentes etnias e raças das populações.

O desenvolvimento de mais pesquisas sobre os polimorfismos genéticos do gene VDR e a rejeição dos enxertos renais poderão beneficiar a população impactando significativamente na qualidade de vida dessas pessoas.

REFERÊNCIAS

1. Emília MDS, Rejane PB. Dia Mundial do Rim. 2021 Acesso em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DIA_MUNDIAL_DO_RIM-FINAL.pdf
2. 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. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, jan.-mar. 2011.
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Journal of the International Society of Nephrology*. Volume 3 | issue 1 | JANUARY 2013 <http://www.kidney-international.org>
4. Romão Junior, João Egidio. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Braz. J. Nephrol.*, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, set. 2004. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf
5. DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA – DRC NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2014. Acesso em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_pacient_e_renal.pdf
6. Gnatta D, Keitel E, Heineck I. Interventions Performed by Clinical Pharmacist in the Renal Transplant 1 Ambulatory Care. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude* 2019 Jul-Sep;10(3):0355.
7. Samaan F, Canziani, Maria Eugenia F. Impacto Da Suplementação Com Colecalciferol Na Calcificação Vascular E Pressão Arterial De Pacientes Com Doença Renal Crônica E Hipovitaminose D [dissertação]. Universidade Federal de São Paulo. 2018. <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/53191>
8. Giuseppe C, Andrea G, Irene C, Maria Laura A, Gaetano LM, Mario C. Vitamin D in Kidney Transplant Recipients: Mechanisms and Therapy. *Am J Nephrol.*, v.43, n. 6, p.397–407, 2016.
9. Sadlier, D. M, Magee, C. C. Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: a prospective study. *ClinTransplant.*, v. 6, n. 2, p. 683-688, 2007.
10. Samaan F. Prevalência, progressão, complicações e fatores relacionados a doença renal crônica após o transplante. [tese]. Universidade Federal de São Paulo. 2010.

11. Lopy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ*. 2019 Sep 17;366:l4923. doi: 10.1136/bmj.l4923. PMID: 31530561; PMCID: PMC6746192.
12. Lee JR, Dadhania D., agosto P., Lee JB, Suthanthiran M., Muthukumar T. Níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D e rejeição celular aguda em receptores de aloenxertos renais. *Transplantação*. 2014; 98 :292-299.
13. Oleg T, Xin C, Carl-Friedrich H, Roman S, Lianghong Y, Berthold H. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol.*, New York, v.180, p. 87-104, June 2018.
14. Vikrant R, Joe A, Swati A, Devendra KA. Vitamin D receptor polymorphism and cancer: An Update. *Anticancer Res.*, Athens, v. 37, n. 8, p. 3991-4003, Aug. 2017.
15. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol*. 2004 Sep-Oct;24(5):503-10. doi: 10.1159/000081023. Epub 2004 Sep 22. PMID: 15452403.
16. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004 Sep 1;338(2):143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014. PMID: 15315818.
- 17 James CF, Marsha D, Robert J, Yan L. Vitamin D and Cancer: A review of molecular mechanisms. *Biochem J*. London, v. 441, n. 1, p. 61-76, Jan. 2012.
18. Mehrotra S, Sharma RK, Mayya M. Vitamin D Receptor Activity, Vitamin D Status, and Development of De-novo Donor-specific Antibody after Renal Transplantation. *Indian J Nephrol*. 2020 Mar-Apr;30(2):72-76. doi: 10.4103/ijn.IJN_353_18. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32269429; PMCID: PMC7132847.
19. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States.

Kidney Int. 2009 Nov;76(9):977-83. doi: 10.1038/ki.2009.288. Epub 2009 Aug 5. PMID: 19657329; PMCID: PMC3791220.

20. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Oct;72(8):1004-13. doi: 10.1038/sj.ki.5002451. Epub 2007 Aug 8. PMID: 17687259.

21. Stavroulopoulos A., Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD Status de vitamina D em receptores de transplante renal. *Sou. J. Transplante.* 2007; 7 :2546-2552. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01978.x.

22. Roger B, Geert C, Lieve V, Evelyne VE, Annemieke V, Hilary FL, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.*, New york, v. 29, n. 6, p. 726-76, Oct. 2008.

23. Zhai N, Bidares R, Makoui MH, Aslani S, Mohammadi P, Razi B, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020 Aug 8;20(1):121. doi: 10.1186/s12902-020-00575-8. PMID: 32771009; PMCID: PMC7414991.

24. Aravindhan S, Almasoody MFM, Selman NA, Andreevna AN, Ravali S, Mohammadi P, et al. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Jan 25;20(1):845-867. doi: 10.1007/s40200-020-00704-z. PMID: 34222093; PMCID: PMC8212222.

25. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson H, Bellerba F, Corso F, et al. Ethnicity as modifier of risk for Vitamin D receptors polymorphisms: Comprehensive meta-analysis of all cancer sites. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021

Feb;158:103202. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103202. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33387627.

26. Vu D, Sakharkar P, Tellez-Corrales E, Shah T, Hutchinson I, Min DI. Association of vitamin D binding protein polymorphism with long-term kidney allograft survival in Hispanic kidney transplant recipients. *Mol Biol Rep.* 2013 Feb;40(2):933-9. doi: 10.1007/s11033-012-2134-6. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23070913.

27. Zununi Vahed S, Ahmadian E, Foroughi P, Mostafavi S, Madry H, Ardalan M, et al. Vitamin D Receptor and Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphisms Are Associated with Renal Allograft Outcome. *Nutrients.* 2021 Mar 27;13(4):1101. doi: 10.3390/nu13041101. PMID: 33801744; PMCID: PMC8067077.

28. Lavin PJ, Laing ME, O'Kelly P, Moloney FJ, Gopinathan D, Aradi AA, et al. Improved renal allograft survival with vitamin D receptor polymorphism. *Ren Fail.* 2007;29(7):785-9. doi: 10.1080/08860220701540417. PMID: 17994444.

29. Azarpira N, Sagheb MM, Geramizadeh B, Darai M. Vitamin D receptor genotypes and kidney allograft rejection. *Mol Biol Rep.* 2009 Nov;36(8):2387-92. doi: 10.1007/s11033-009-9467-9. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19296238.

30. Korucu B, Tükün A, Helvacı Ö, Yeter H, Gönen S, Güz G, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and bone health after kidney transplantation. *Turk J Med Sci.* 2021 Apr 30;51(2):802-812. doi: 10.3906/sag-1911-156. PMID: 33306336; PMCID: PMC8203162.

31. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal

transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2005 Nov 27;80(10):1419-24. doi: 10.1097/01.tp.0000181142.82649.e3. PMID: 16340785.

32. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, Cmet S, Fornasiere E, Cussigh A, et al. Association between vitamin D receptor genetic polymorphisms and acute cellular rejection in liver-transplanted patients. *Transpl Int*. 2012 Mar;25(3):314-22. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01419.x. Epub 2012 Jan 3. PMID: 22220717.

33. Maggie KM Ma, Maggie MY Mok, Susan Yung, Colin SO Tang & Tak Mao Chan (2012) Alta prevalência de insuficiência de vitamina D em receptores de transplante renal do sul da China, *insuficiência renal*, 34:8, 980-984, DOI: 10.3109/0886022X.2012.706878

ANEXO

Instruções aos Autores

1. Escopo e Política Editorial
2. Processo de Revisão
3. Preprint
4. Considerações Éticas e Legais
5. Submissão dos Manuscritos
6. Idioma
7. Formatos das Contribuições
8. Preparo dos Manuscritos
9. Resumo Visual

1. Escopo e Política Editorial

O **Brazilian Journal of Nephrology** (Jornal Brasileiro de Nefrologia) tem como missão contribuir para o avanço do conhecimento científico e da prática profissional em Nefrologia, por meio da publicação de estudos originais relevantes, nas áreas de pesquisa básica e clínica.

O periódico online é publicado nos idiomas **português** e **inglês** e tem acesso aberto e gratuito, sob a Licença Creative Commons do tipo atribuição **BY** (<http://creativecommons.org/licenses>).

Os autores estão livres de cobrança de taxas para a submissão e publicação de manuscritos. Os direitos autorais dos artigos serão automaticamente transferidos para a Sociedade Brasileira de Nefrologia. O conteúdo do material enviado para publicação não pode ter sido previamente publicado ou submetido a outros periódicos. Para publicar, mesmo que em parte, em outro periódico, é necessária a aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos referidos manuscritos são de inteira responsabilidade dos autores.

2. Processo de revisão

Para a seleção dos manuscritos, avalia-se a originalidade, a relevância dos tópicos e a qualidade da metodologia científica, bem como o atendimento às

normas editoriais adotadas pelo periódico. A submissão de manuscritos em discordância com o formato descrito neste documento, poderá incorrer em sua devolução.

Os manuscritos submetidos ao BJN passam por uma avaliação preliminar, realizada por até dois membros da Equipe Editorial. Se aprovados nesta etapa, são submetidos à avaliação de revisores externos. Com base nos comentários e recomendações dos revisores externos e do Editor Associado, o Editor-chefe tomará a decisão por: 1) permitir que os autores revisem e reenviem o manuscrito – Menor ou Maior Revisão; ou 2) rejeitar e não considerar mais o manuscrito.

Para submeter a versão revisada do manuscrito, os autores terão 15 dias para uma revisão menor e 30 dias para uma revisão maior.

Os manuscritos revisados são enviados novamente aos revisores externos, a critério do Editor Associado. Ao receber as recomendações do Editor Associado e os comentários dos revisores externos, O Editor-chefe poderá aceitar, solicitar novas revisões ou rejeita o manuscrito. Vale destacar que nem todos os manuscritos revisados serão aceitos.

Para a avaliação dos manuscritos, o periódico adota a modalidade de revisão por pares do tipo **simplex cego**. Dos manuscritos submetidos ao BJN, cerca de **40%** é aprovado para publicação.

3. Preprint

O Brazilian Journal of Nephrology aceita a submissão de manuscrito previamente depositados em repositórios de preprint, como medRxiv (<https://www.medrxiv.org/>). Para a submissão destes manuscritos, é necessário que os autores indiquem os dados do depósito na Carta de Apresentação.

4. Considerações Éticas e Legais

O BJN segue as recomendações do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*, intitulada *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (<http://www.icmje.org/recommendations/>).

Para as questões éticas, o periódico segue o código de conduta ética em publicação, recomendado pelo *Committee on Publication Ethics – COPE* (<http://publicationethics.org>).

AUTORIA

As pessoas designadas como autores devem ter participado substancialmente da elaboração do manuscrito para assumir a responsabilidade pelo seu conteúdo. O *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* recomenda que a autoria se baseie nos seguintes critérios:

- contribuições substanciais na concepção ou desenho do trabalho;
- na coleta, análise e interpretação dos dados;
- na redação do artigo ou na sua revisão crítica;
- na aprovação final da versão a ser publicada.

O texto completo das recomendações do ICMJE estão disponíveis a partir de: <http://www.icmje.org/recommendations/>.

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.

A política de conflito de interesses do BJN exige de autores, revisores e editores a divulgação de qualquer interesse financeiro ou outro (compromisso) que possa ser interpretado como resultando em um conflito real, potencial ou percebido.

Os autores são obrigados a declarar na Carta de Apresentação qualquer relação financeira ou compromisso nos últimos 36 meses. Revisores devem declarar o conflito de interesse no formulário de avaliação dos manuscritos, disponível a partir do Sistema ScholarOne.

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 2013 (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). 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.

5. Submissão dos Manuscritos

A submissão de manuscritos ao Brazilian Journal of Nephrology é realizada de forma online, a partir de: <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbn-scielo>.

Os manuscritos poderão ser submetidos em português e/ou inglês, não sendo permitida a submissão simultânea a outro periódico, parcial ou integralmente. O BJNI considera como infração ética a publicação duplicada ou fragmentada de uma mesma pesquisa. Ferramentas para localização de similaridade de textos são utilizadas pelo periódico para detecção de plágio. Em caso de plágio detectado, o BJNI segue as orientações do *Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors* do *Committee on Publication Ethics* – COPE (<http://publicationethics.org/>).

Todos os autores devem associar o número de registro no **ORCID** (<https://orcid.org/>) ao seu perfil, a partir do sistema de submissão do BJNI.

A submissão de um manuscrito ao BJNI deve ser acompanhada dos seguintes documentos (via sistema – Step 5: Details & Comments):

- **Carta de apresentação** assinada por todos os autores do manuscrito, conforme modelo previamente definido (Download). A ausência de assinatura pode ser interpretada como desinteresse ou desaprovação da publicação, determinando a exclusão do nome da relação de autores;

- **Cópia da carta de aprovação do Comitê de Ética** da Instituição onde foi realizado o trabalho – quando referente a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos;
- **Documento principal** (Ver Preparo dos Manuscritos).

6. Idioma

O BJN aceita trabalhos escritos em **português** e/ou **inglês**, preferencialmente em inglês. Estimula-se a submissão de manuscritos nos dois idiomas por brasileiros.

Para manuscritos submetidos em português, é necessário que os autores também forneçam título, descritores, resumo, tabelas, ilustrações e legendas no idioma inglês. Em caso de aprovação, os manuscritos serão traduzidos para o inglês e submetidos à avaliação dos autores, no momento da revisão das provas, juntamente com a respectiva versões em português.

Para os manuscritos submetidos em inglês, não é necessário que os autores forneçam título, descritores, resumo e legendas de tabelas e ilustrações no idioma português. Se aprovados para publicação, os manuscritos serão traduzidos para o português e submetidos à avaliação dos autores, juntamente com a versão correspondente, no momento da revisão das provas.

7. Formatos das Contribuições

EDITORIAL

Comentário crítico aprofundado, preparado em resposta a um convite do Editor e/ou submetido por uma pessoa com notável experiência sobre o assunto.

O manuscrito deve conter:

- Até três autores;
- Não há necessidade de resumo e palavras-chave;
- Corpo do texto com até 900 palavras;
- Apenas uma tabela ou uma figura;
- Não mais de 10 referências.

ARTIGO ORIGINAL

Devem apresentar resultados inéditos da pesquisa, constituindo estudos completos que contenham todas as informações relevantes para que o leitor possa reproduzir o estudo ou avaliar seus resultados e conclusões. Eles são apresentados em uma das duas seções: pesquisa básica e pesquisa clínica. Para pesquisa clínicas, os manuscritos são classificados em seis disciplinas da Nefrologia: a) Lesão Renal Aguda; b) Doença Renal Crônica; c) Diálise e Terapias Extracorpóreas; d) Epidemiologia e Nefrologia Clínica; e) Nefrologia Pediátrica; f) Transplante Renal.

O manuscrito deve conter:

- Resumo estruturado (Antecedentes e objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão), com até 250 palavras;
- Não mais do que sete descritores;
- Corpo do texto contendo as seções: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, com até 5.000 palavras;
- Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser destacadas;
- Quando apropriado, a seção Métodos deve ser detalhada quanto ao desenho do estudo, localização, participantes, resultados clínicos de interesse e intervenção;
- Até cinco tabelas e cinco figuras;
- Não mais do que 40 referências.

ARTIGO DE REVISÃO

As revisões são solicitadas pelo Editor, de preferência, a especialistas de uma determinada área. O objetivo desses artigos é expressar e avaliar criticamente o conhecimento disponível sobre um tópico específico, comentando estudos de outros autores e utilizando uma ampla base de referência ou, ocasionalmente, respondendo a uma demanda espontânea de um tópico específico.

O manuscrito deve conter:

- Resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;
- Não mais do que sete descritores;

- Corpo do texto incluindo as seções: Introdução, Discussão e Conclusão, bem como outras subdivisões, quando apropriado (por exemplo, “Aplicação Clínica”, “Tratamento”), com até 6.000 palavras;
- Até cinco tabelas e cinco figuras;
- Não mais de 90 referências.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

Aborda temas atuais relevantes à prática clínica e são menos completos que os artigos de revisão. Estes trabalhos devem ser, de preferência, uma resposta ao convite do Editor e, ocasionalmente, mediante submissão espontânea.

O manuscrito deve conter:

- Resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;
- Não mais do que sete descritores;
- Corpo do texto constituído por: Introdução, Discussão e Conclusão, com até 2.000 palavras;
- Até duas tabelas e duas figuras;
- Não mais do que 40 referências.

PERSPECTIVA/OPINIÃO

São, preferencialmente, solicitados pelo Editor para um especialista da área, com o objetivo de apresentar e discutir de forma abrangente questões científicas no campo da nefrologia. Este tipo de artigo deve ser elaborado por pesquisadores experientes no campo em questão ou por especialistas de reconhecida competência.

O manuscrito deve conter:

- Resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;
- Não mais do que sete descritores;
- Corpo do texto contendo: Introdução, Discussão e Conclusão, com até 3.000 palavras;
- Até três tabelas e três figuras;
- Não mais do que 40 referências.

COMUNICAÇÃO BREVE

Uma breve comunicação é um relatório sobre um único assunto, que deve ser conciso, mas definitivo. Assim como os artigos originais, estes devem apresentar material inédito, porém, menos substancial e de particular interesse na área de nefrologia, apresentando resultados preliminares ou resultados de relevância imediata.

O manuscrito deve conter:

- Resumo estruturado (Antecedentes e objetivos, Métodos, Resultados e Conclusão), com até 150 palavras;
- Não mais do que sete descritores;
- Corpo do texto dividido nas seções: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, com até 1.500 palavras;
- Até três tabelas ou três figuras;
- Não mais do que 15 referências.

CASOS

CLINICOPATOLÓGICOS

Uma colaboração entre o Hospital Brigham and Women e o BJJ

Simula o surgimento gradual de informações ou desenvolvimentos na prática clínica e descreve como clínicos ou equipes clínicas raciocinam e respondem em cada interação, com discussão sobre a história, exame físico, descobertas laboratoriais, exames de imagem, descobertas patológicas e/ou estratégias de manejo.

O manuscrito deve conter:

- Não há necessidade de resumo e palavras-chave;
- Texto com até 2.500 palavras;
- Até duas tabelas e três figuras;
- Não mais do que 20 referências.

RELATO DE CASO *(submissão temporariamente suspensa)*

Apresentação de uma experiência baseada no estudo de um caso peculiar. Um relato de caso deve ter pelo menos uma das seguintes características: a) interesse especial para a comunidade de pesquisa clínica; b) um caso raro que

é particularmente útil para demonstrar um mecanismo ou uma dificuldade no diagnóstico; c) novo método diagnóstico; d) tratamento novo ou modificado; e) um texto que demonstre resultados relevantes e esteja bem documentado e sem ambiguidade.

O manuscrito deve conter:

- Até cinco autores;
- Resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 150 palavras;
- Não mais do que sete descritores;
- Corpo do texto dividido nas seções: Introdução (explicando a relevância do caso), Apresentação estruturada do caso (ou seja, identificação do paciente, queixas e história prévia, antecedentes pessoais e familiares, exames clínicos) e Discussão, com até 1.500 palavras;
- Até duas tabelas e duas figuras;
- Não mais do que 20 referências.

IMAGENS EM NEFROLOGIA

Apresentam conteúdos de valor educacional. Imagens ou vídeos devem estar acompanhados de uma breve descrição do caso, bem como sua interpretação clínica, com diagnóstico diferencial para o leitor.

Uma declaração de que o consentimento informado foi obtido também deve aparecer no manuscrito. Anexe uma cópia do formulário de consentimento do paciente assinado como suplemento.

O manuscrito deve apresentar um dos seguintes formatos:

Formato 1

- Até três autores;
- Não há necessidade de resumo e palavras-chave;
- Texto com até 100 palavras;
- O conteúdo deve apresentar apenas uma figura, eventualmente dividida em A, B, C e D, acompanhada de uma breve legenda. A figura deve ser submetida em formato JPEG ou TIFF, em alta resolução (600 dpi);
- Até cinco referências.

Formato 2

- Até três autores;
- Não há necessidade de resumo e palavras-chave;
- Corpo do texto com até 100 palavras;
- Uma questão de múltipla escolha sobre o caso, seguida de sua respectiva resposta;
- Figura e vídeo devem ser originais. Não serão aceitos figuras e vídeos já publicados em outro veículo;
- O conteúdo deve apresentar apenas uma figura, eventualmente dividida em A, B, C e D, acompanhada de uma breve legenda. A figura deve ser submetida em formato JPEG ou TIFF, em alta resolução (600 dpi);
- O vídeo deve estar em alta resolução, no formato MP4 (MPEG) ou AVI. Qualquer necessidade de edição do vídeo será de responsabilidade do autor;
- Até cinco referências.

CARTAS AO EDITOR

O manuscrito pode ser um comentário sobre material publicado ou pode trazer novos dados e observações clínicas. Todos os autores (máximo de três) devem assinar a carta.

O manuscrito deve conter:

- Até três autores;
- Não há necessidade de um resumo;
- Corpo do texto com até 500 palavras;
- Apenas uma tabela ou uma figura;
- Não mais do que cinco referências.

DIRETRIZES CLÍNICAS

São preferencialmente solicitadas pelo Editor-chefe e reúnem evidências relevantes sobre uma determinada temática para dar suporte aos profissionais da saúde na tomada de decisão clínica diária, dando subsídios para a avaliação de riscos e benefícios de um determinado procedimento diagnóstico, terapêutico

ou laboratorial. As diretrizes clínicas deverão receber financiamento próprio e poderão ser publicadas em fascículo especial, com aprovação prévia do Editor-chefe.

Para publicação em fascículos corrente, o manuscrito deve conter:

- Resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;
- Corpo do texto com até 7.000 palavras;
- Não mais do que 150 referências.

CONSENSOS

São preferencialmente solicitados pelo Editor-chefe e apresentam recomendações aos profissionais da saúde para dar suporte à tomada de decisão, porém, sem evidências suficientes para serem classificados como diretrizes clínicas. A submissão de consensos deverá ser realizada após consulta ao Editor-chefe. A publicação de consensos poderá ocorrer em fascículo corrente ou fascículo especial e, neste caso, deverá receber financiamento próprio.

O manuscrito para o fascículo corrente deve conter:

- Resumo, não necessariamente estruturado, com no máximo 250 palavras;
- Corpo do texto com até 7.000 palavras;
- Não mais do que 150 referências.

QUADRO GERAL

O quadro a seguir apresenta um resumo dos requisitos definidos para cada tipo de contribuição. O não cumprimento dos requisitos indicados neste quadro poderá resultar na devolução de um manuscrito para modificação e atrasar o processo de revisão.

TIPO DE MANUSCRITO	TIPO DE SUBMISSÃO	NÚMERO DE AUTORES	RESUMO	NÚMERO DE DESCRITORES	QUANTIDADE DE PALAVRAS NO TEXTO	NÚMERO DE REFERÊNCIAS	NÚMERO DE TABELAS/FIGURAS
EDITORIAL	A convite do Editor-chefe	3	–	–	900	10	1 tabela ou 1 figura
ARTIGO ORIGINAL	Submissão voluntária	–	Resumo estruturado 250 palavras	7	5.000	40	5 tabelas 5 figuras
ARTIGO DE REVISÃO	Preferencialmente, a convite do Editor-chefe	–	Resumo não necessariamente estruturado 250 palavras	7	6.000	90	5 tabelas 5 figuras
ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO	Preferencialmente, a convite do Editor-chefe	–	Resumo não necessariamente estruturado 250 palavras	7	2.000	40	2 tabelas 2 figuras
PERSPECTIVA/OPINIÃO	Preferencialmente, a convite do Editor-chefe	–	Resumo não necessariamente estruturado 250 palavras	7	3.000	40	3 tabelas 3 figuras
COMUNICAÇÃO BREVE	Submissão voluntária	–	Resumo estruturado 150 palavras	7	1.500	15	3 tabelas 3 figuras
CASOS CLINICOPATOLÓGICOS	Submissão voluntária	–	–	–	2.500	20	2 tabelas 3 figuras

RELATO DE CASO (<i>Submissão Suspensa</i>)	Submissão voluntária	5	Resumo não necessariamente estruturado 150 palavras	7	1.500	20	2 tabelas 2 figuras
IMAGENS EM NEFROLOGIA Formato 1	Submissão voluntária	3	-	-	100	5	1 figura (A, B, C, D)
IMAGENS EM NEFROLOGIA Formato 2	Submissão voluntária	3	-	-	100	5	1 figura (A, B, C, D)
CARTAS AO EDITOR	Submissão voluntária	3	-	-	500	5	1 tabela 1 figura
DIRETRIZES CLÍNICAS	Com consulta prévia ao Editor-chefe	-	-	-	7.000	150	-
CONSENSOS	Com consulta prévia ao Editor-chefe	-	Resumo não necessariamente estruturado 250 palavras	7	7.000	150	-

8. Preparo dos Manuscritos

O documento principal (*Main Document*) deve ser enviado em arquivo word (.doc ou .rtf), com espaçamento 1.5, fonte tamanho 12, margem de 3 cm de cada lado, páginas numeradas em algarismos arábicos, com as seguintes seções: a) página de título; b) resumo e descritores; c) corpo do texto; d) agradecimentos; e) referências; f) tabelas, legendas das figuras f) tabelas e legendas das figuras (as figuras devem ser enviadas separadamente em formato jpg ou tiff).

A) PÁGINA DE TÍTULO

- **Modalidade do manuscrito**, que poderá ser Editorial, Artigo Original, Artigo de Revisão, Caso Clinicopatológicos, Artigo de Atualização, Perspectiva/Opinião, Comunicação Breve, Imagens em Nefrologia, Relato de Caso ou Carta ao Editor.
- **Título do manuscrito** que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Para manuscritos submetidos no idioma português, deve-se apresentar também a versão do título em inglês;
- **Título resumido do manuscrito** que deve ser correspondente a versão em português e/ou inglês do título;
- **Nome dos autores**, com a indicação do respectivo grau acadêmico e ORCID. Todos os autores devem fornecer um ORCID (<http://orcid.org/>) no momento da submissão, validando-o a partir do perfil do usuário no sistema de submissão.
- **Afiliação dos autores**, com as unidades hierárquicas apresentadas em ordem decrescente (universidade, faculdade e departamento), cidade, estado e país. Os nomes das instituições devem ser apresentados na íntegra no idioma original da instituição ou na versão em inglês quando a redação não for latim.
- **Autor de correspondência**, com indicação do respectivo e-mail;
- **Nome da agência de fomento**, para trabalhos que receberam subsídio;
- **Título, ano e a instituição** onde foi apresentado, para manuscritos baseados em uma tese acadêmica;

- **Nome do evento, local e data** de realização, para manuscritos baseados em uma apresentação em reunião científica;
- **Declaração de conflito de interesse;**
- **Indicação de contribuição dos autores.**

B) RESUMOS E DESCRITORES

- **Resumo e abstract:** os manuscritos devem apresentar resumo, incluindo introdução, procedimentos e conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras). Os resumos estruturados devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Ex.: Introdução, Método, Resultados e Discussão). Para manuscritos submetidos em português, é necessária que o *Main Document* apresente também o abstract (Ver Formato das Contribuições);
- **Descritores e keywords:** expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 7, fornecidos pelo autor e baseando-se nos DECS – Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br/>) ou MeSH – Medical Subject Headings (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). Para manuscritos submetidos em português, é necessária a apresentação dos termos no idioma inglês (keywords).

C) CORPO DO TEXTO

Dever obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo (Ver Formato das Contribuições). Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das ilustrações 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**.

- **As figuras** (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem ser enviadas individualmente, em formato JPG ou Tiff (em alta resolução – 300 dpi), podendo ser coloridas. 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

ilustrações deverão constar junto às tabelas, após as referências. Não serão aceitas fotocópias. Se houver ilustrações 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.

Outros aspectos a considerar:

- **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.
- **Citação de aparelhos/equipamentos:** todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

D) 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.

E) REFERÊNCIAS

Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos, em expoente. A apresentação das referências deve estar de acordo com o padrão definido pelo *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), conforme exemplos indicados a seguir. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o *Index Medicus: abbreviations of journal*

titles (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>).

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.

Exemplos:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

Artigos sem nome do autor

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

Livros no todo

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Capítulos de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Teses

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]*. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Trabalhos apresentados em congressos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi

AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available

from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>Article

F) TABELAS, FIGURAS E LEGENDAS

As tabelas devem obedecer às especificações definidas para cada categoria de artigo (Ver Formato das Contribuições). Em sua versão eletrônica, as tabelas devem ser apresentadas em formato .doc (Microsoft Word) ou .xls (Microsoft Excel). As tabelas deverão estar acompanhadas de suas respectivas legendas, nos idiomas português e inglês para artigos submetidos em português e, somente em inglês, para artigos submetidos neste idioma.

A mesma regra se aplica às legendas das figuras, que deverão ser relacionadas junto às tabelas, após as referências.

Cada figura deve ser colocada em um arquivo separado, com o número da figura indicada no arquivo. Fotos de pessoas que podem ser reconhecidas na imagem precisam ser autorizadas por escrito. Os achados significativos devem ser devidamente marcados nas imagens. Deve ser fornecida autorização por escrito para o uso de imagens já publicadas e a citação original deve constar na legenda.

As figuras deverão ser submetida em formato JPEG ou TIFF, com as seguintes resoluções:

- Arte em preto e branco: 1.200 dpi/ppi.
- Combinação de meios-tons: 600 dpi/ppi.
- Meios tons: 300 dpi/ppi.

Se detectada inadequação das figuras em relação à legibilidade, a Equipe Editorial poderá solicitar aos autores que realizem a correção por um profissional da área, credenciado pelo periódico.

9. Resumo Visual

Os *Editores de Seção – Mídias Sociais e Resumo Visual* são responsáveis pela criação de Resumos Visuais para todos os artigos originais aceitos para publicação. Os autores terão a oportunidade de revisar e editar, conforme necessário, o Resumo Visual antes da publicação. O BJN utiliza o Resumo Visual para a divulgação de seus artigos no Twitter, Instagram e em outros canais de divulgação.