

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Ana Laura Carvalho da Silva

AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES RENAIS INDUZIDAS POR ÁLCOOL E TABACO
EM MODELOS EXPERIMENTAIS E BIÓPSIAS HUMANAS

Uberaba/MG

2026

Ana Laura Carvalho da Silva

Avaliação das Alterações Renais Induzidas por Álcool e Tabaco em Modelos Experimentais e
Biópsias Humanas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Aspectos imunopatológicos, morfológicos, celulares e moleculares das doenças”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Reis Machado e Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Obata Trevisan

Uberaba/MG

2026

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

S578a Silva, Ana Laura Carvalho da
Avaliação das alterações renais induzidas por álcool e tabaco em modelos
experimentais e biópsias humanas / Ana Laura Carvalho da Silva. -- 2026.
121 p. : il., fig., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal
do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2026
Orientadora: Profa. Dra. Juliana Reis Machado e Silva
Coorientador: Prof. Dr. Rafael Obata Trevisan

1. Nefropatias. 2. Tabagismo. 3. Alcoolismo. 4. Hipertensão. 5. Diabetes
Mellitus. I. Silva, Juliana Reis Machado e. II. Universidade Federal do
Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.61

Ana Laura Carvalho da Silva

Alterações Renais Induzidas por Álcool e Tabaco em Modelos Experimentais e Biópsias
Humanas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Aspectos imunopatológicos, morfológicos, celulares e moleculares das doenças”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Reis Machado e Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Obata Trevisan

03 de agosto de 2026.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Juliana Reis Machado e Silva – Orientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. Chamberttan Souza Desidério
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Neto
Universidade Federal de Goiás

Dedico este trabalho a todos os que me ajudaram ao longo desta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), minha segunda casa, instituição à qual estou vinculada desde 2018, quando iniciei minha trajetória no curso técnico, e onde hoje concluo mais uma importante etapa da minha formação acadêmica com o término do Mestrado.

À minha orientadora, a Professora Dra. Juliana Reis Machado e Silva, minha sincera gratidão por ter me acompanhado ao longo de diferentes fases da minha formação, como orientadora na Iniciação Científica, no Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina e, agora, no Mestrado. Obrigada pela dedicação, pelos ensinamentos e por ser um grande exemplo de profissionalismo, competência e inspiração acadêmica.

Ao meu coorientador Dr. Rafael Obata Trevisan, agradeço por todo o acompanhamento durante o desenvolvimento deste projeto, sempre disponível para auxiliar e contribuir em todos os momentos, do início ao fim desta jornada.

À Professora Dra. Bruna Cunha Zaidan, agradeço pelas valiosas contribuições nas análises morfológicas, fundamentais para a realização deste trabalho.

A todas as biomédicas, professores e técnicos do Laboratório de Patologia Geral e do Centro de Pesquisa em Rim (CePRim), em especial à Dra. Liliane, Dra. Crislaine, Dra. Aline e Dra. Laura, agradeço a generosidade em compartilhar conhecimentos, experiências e ensinamentos que foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Ao modelo experimental, que possibilitou a construção e o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Rodrigo Rosa, pelo desenvolvimento da etapa experimental e pela contribuição científica indispensável para esta pesquisa.

Aos pacientes, que, direta ou indiretamente, contribuíram para a construção deste estudo e para o avanço do conhecimento científico.

Aos meus amigos e companheiros, que, presencialmente ou à distância, estiveram ao meu lado durante toda essa trajetória, oferecendo apoio, incentivo e acolhimento nos momentos mais desafiadores.

Aos meus familiares e ao meu namorado, agradeço por todo o suporte, incentivo e compreensão ao longo do período em que me dediquei a este sonho.

E, por fim, às minhas filhas, Suzi, Duquesa e Alaska. Apesar da nossa diferença de espécie, vocês foram meu maior conforto e suporte ao longo dessa caminhada. Minha vida não seria a mesma sem vocês, e certamente esta conquista também é de vocês.

“Vivemos muito (ou deixamos de viver) em função das imaginações geradas pelo nosso medo. Imaginamos consequências, censuras, sofrimentos que talvez não venham nunca... A verdade, meu querido, é que a vida, o mundo, dobra-se sempre às nossas decisões.”

Lygia Fagundes Telles

RESUMO

O consumo de álcool e o tabagismo constituem importantes fatores de risco para a doença renal crônica (DRC), porém os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na lesão renal decorrente da exposição isolada ou combinada permanecem incompletamente elucidados. Este estudo investigou, sob uma abordagem translacional, os efeitos do álcool e da fumaça de cigarro sobre a função e a estrutura renal, integrando modelo experimental e dados clínico-patológicos humanos. Trata-se de estudo quantitativo, de caráter exploratório e analítico, com delineamento experimental e epidemiológico. Foram analisadas 197 biópsias renais humanas provenientes do biobanco do Centro de Pesquisa em Rim (CePRim), correlacionando achados histopatológicos ao perfil de exposição e às comorbidades associadas. Paralelamente, ratas *Wistar* foram distribuídas nos grupos Controle, Álcool, Tabaco e Álcool + Tabaco ($n = 12/\text{grupo}$), sendo submetidas a avaliações bioquímica, funcional, histológica e de citocinas renais. No modelo experimental, a coexposição promoveu menor ganho ponderal, redução da ureia sérica ($p < 0,001$) e aumento da TGO plasmática ($p < 0,0001$), além de redução do *clearance* de creatinina em todos os grupos expostos ($p < 0,0001$), aumento da proteinúria de 24 horas e alterações túbulo-intersticiais, incluindo infiltrado inflamatório mononuclear, atrofia tubular e remodelamento fibrótico inicial. Na avaliação clínica, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresentou elevada prevalência no grupo de coexposição (71,4%). A análise por regressão logística indicou que o etilismo e o tabagismo não foram preditores independentes de lesão estrutural renal avançada; entretanto, o etilismo associou-se independentemente à maior gravidade do infiltrado inflamatório mononuclear no sexo feminino (OR = 4,98; $p = 0,028$). A HAS e o *diabetes mellitus* (DM), por sua vez, constituíram os principais determinantes de atrofia tubular (OR = 2,08 e OR = 3,02, respectivamente) e fibrose intersticial (OR = 2,04 e OR = 2,66, respectivamente), enquanto a HAS também se associou à redução do *clearance* de creatinina (OR = 2,53). Conclui-se que o álcool e o tabaco podem atuar como fatores de sensibilização renal, promovendo alterações inflamatórias e túbulo-intersticiais precoces, enquanto a consolidação do dano estrutural e funcional renal parece estar predominantemente relacionada à coexistência de comorbidades metabólicas e hemodinâmicas, especialmente HAS e DM.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Tabagismo; Alcoolismo; Hipertensão Arterial; Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

Alcohol consumption and smoking are important risk factors for chronic kidney disease (CKD); however, the pathophysiological mechanisms underlying renal injury resulting from isolated or combined exposure remain incompletely understood. This study investigated, from a translational perspective, the effects of alcohol and cigarette smoke on renal function and structure by integrating an experimental model with human clinicopathological data. This was a quantitative, exploratory, and analytical study with an experimental and epidemiological design. A total of 197 human renal biopsies from the biobank of the Kidney Research Center (CePRim) were analyzed, correlating histopathological findings with exposure profiles and associated comorbidities. In parallel, female *Wistar* rats were allocated to Control, Alcohol, Tobacco, and Alcohol + Tobacco groups ($n = 12/\text{group}$) and underwent biochemical, functional, histological, and renal cytokine assessments. In the experimental model, combined exposure resulted in lower body weight gain, reduced serum urea ($p < 0.001$), and increased plasma AST ($p < 0.0001$), in addition to reduced creatinine clearance in all exposed groups ($p < 0.0001$), increased 24-hour proteinuria, and tubulointerstitial alterations, including mononuclear inflammatory infiltrate, tubular atrophy, and early fibrotic remodeling. In the clinical assessment, systemic arterial hypertension showed a high prevalence in the combined-exposure group (71.4%). Logistic regression analysis indicated that alcohol consumption and smoking were not independent predictors of advanced structural renal injury; however, alcohol consumption was independently associated with greater severity of mononuclear inflammatory infiltrate in females (OR = 4.98; $p = 0.028$). Hypertension and diabetes mellitus (DM), in turn, were the main determinants of tubular atrophy (OR = 2.08 and OR = 3.02, respectively) and interstitial fibrosis (OR = 2.04 and OR = 2.66, respectively), while hypertension was also associated with reduced creatinine clearance (OR = 2.53). In conclusion, alcohol and tobacco may act as renal sensitizing factors, promoting early inflammatory and tubulointerstitial alterations, whereas the consolidation of structural and functional renal damage appears to be predominantly associated with the coexistence of metabolic and hemodynamic comorbidities, particularly hypertension and DM.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Smoking; Alcoholism; Hypertension; Diabetes Mellitus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos da nefrotoxicidade induzida pelo consumo de álcool.....	23
Figura 2 - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos da nefrotoxicidade induzida pela exposição aos componentes do cigarro.....	28
Figura 3 - Desenho esquemático do sistema de exposição à fumaça de cigarro.....	38
Figura 4 - Cronograma do delineamento experimental e seguimento longitudinal dos protocolos.....	39
Figura 5 - Materiais utilizados na confecção do homogenato renal.....	41
Figura 6 - Materiais utilizados quantificação da concentração de proteína total nos homogenatos renais.....	42
Figura 7 - Etapas da técnica imunoenzimática ELISA para quantificação de biomarcadores renais.....	44
Figura 8 - Ensaio de TBARS para avaliação da peroxidação lipídica no parênquima renal.....	46
Figura 9 - Etapas do processamento histológico para confecção das lâminas renais.....	47
Figura 10 - Evolução do peso corporal dos animais ao longo do período experimental.....	52
Figura 11 - Perfil bioquímico plasmático dos modelos experimentais.....	53
Figura 12 - Perfil urinário e depuração de creatinina dos modelos experimentais.....	54
Figura 13 - Avaliação das transaminases plasmáticas dos animais do modelo experimental.....	55
Figura 14 - Níveis teciduais de citocinas (ELISA) no homogenato renal dos animais.....	56
Figura 15 - Avaliação da peroxidação lipídica tecidual (TBARS) nos grupos experimentais.....	57
Figura 16 - Análise histopatológica quantitativa e qualitativa do tecido renal.....	58
Figura 17 - Análise de alterações complementares no parênquima renal.....	59
Figura 18 - Correlações entre parâmetros inflamatórios, histológicos e de função renal.....	60
Figura 19 - Análise semiquantitativa das lesões renais em pacientes humanos.....	65
Figura 20 - Correlações entre parâmetros bioquímicos, histológicos e função renal em pacientes humanos.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios para análise histopatológica renal.....	48
Tabela 2 - Avaliação do Peso Corporal e Ingestão Hídrica.....	52
Tabela 3 - Incidência de lesões histopatológicas renais nos grupos experimentais.....	58
Tabela 4 - Caracterização epidemiológica dos grupos de estudo.....	62
Tabela 5 - Caracterização clínico-laboratorial dos pacientes humanos.....	63
Tabela 6 - Incidência de alterações histopatológicas renais na amostra de pacientes humanos.....	64
Tabela 7 - Preditores de lesão renal estrutural e funcional.....	67
Tabela 8 - Frequência absoluta dos achados histológicos glomerulares na amostra de pacientes humanos.....	70
Tabela 9 - Distribuição dos Diagnósticos Histopatológicos Clínicos.....	71

LISTA DE SIGLAS

A	Álcool
A+T	Álcool + Tabaco
ADH	Álcool Desidrogenase
AGEs	Produtos Finais De Glicação Avançada
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Adenosina Trifosfato
C	Controle
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CePRim	Centro de Pesquisa em Rim
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
Cd	Cádmio
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CSF-1	Fator Estimulador De Colônias-1
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
DO	Densidade Óptica
DRC	Doença Renal Crônica
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
ELISA	Enzyme-linked immunonorbent assay
EROs	Espécies Reativas De Oxigênio
FIAT	Fibrose Intersticial e Atrofia Tubular
GESF	Glomeruloesclerose Focal e Segmentar
GNI	Glomeruloesclerose Nodular Idiopática
GSH	Glutationa Reduzida
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HE	Hematoxilina e Eosina
HOCl	Ácido Hipocloroso

IgAN	Nefropatia por IgA
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
LPS	Lipopolissacarídeos
LRA	Lesão Renal Aguda
MAA	Adutos Híbridos Malondialdeído-Acetaldeído
MPO	Mieloperoxidase
nAChR	Receptores Nicotínicos
ND	Nefropatia Diabética
NGAL	<i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>
OR	Odds Ratio
PIA	Protocolo De Indução/Adaptação
PS	Picro-Sirius
PTAFR	Receptor Do Fator Ativador De Plaquetas
SHR	Síndrome Hepatorrenal
SOD	Superóxido Dismutase
SRAA	Sistema Renina–Angiotensina–Aldosterona
T	Tabaco
TBA	Ácido Tiobarbitúrico
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
TECs	Células Epiteliais Tubulares
TFG	Taxa De Filtração Glomerular
TFGe	Taxa De Filtração Glomerular Estimada
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
UCr	Creatinina Urinária
UFTM	Universidade Federal do Triângulo Mineiro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 ALTERAÇÕES FUNCIONAIS E HISTOPATOLÓGICAS RENAI.....	18
1.2 IMPACTOS DA INGESTÃO DE ÁLCOOL NA FUNÇÃO RENAL.....	20
1.2.1 Efeitos indiretos do etilismo na função renal	23
1.3 IMPACTOS DO TABAGISMO NA FUNÇÃO RENAL	25
1.3.1 Efeitos indiretos do tabagismo na função renal.....	29
2 JUSTIFICATIVA	32
3 HIPÓTESE	33
4 OBJETIVOS.....	34
4.1 OBJETIVO GERAL	34
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
5 METODOLOGIA.....	35
5.1 MODELO EXPERIMENTAL	35
5.1.1 Grupo álcool.....	36
5.1.2 Grupo tabaco	37
5.1.3 Grupo álcool + tabaco	38
5.1.4 Eutanásia	39
5.2 PERFIL INFLAMATÓRIO E ESTRESSE OXIDATIVO	40
5.2.1 Confecção do homogenato	40
5.2.2 Concentração total de proteínas	41
5.2.3 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).....	42
5.2.4 Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS).....	44
5.3 ANÁLISES HISTOPATOLÓGICAS	46
5.3.1 Confecção das lâminas para microscopia de luz	46
5.3.2 Coloração de hematoxilina e eosina	47
5.3.3 Coloração Picro-Sírius	48

5.3.4 Análise morfológica	48
5.4 BIÓPSIA RENAL	49
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	50
6 RESULTADOS	51
6.1 MODELO EXPERIMENTAL	51
6.1.1 Evolução do peso corporal, parâmetros bioquímicos e função renal	51
6.1.2 Dosagem de citocinas e quimiocinas no tecido renal	55
6.1.3 Dosagem de peroxidação lipídica.....	56
6.1.4 Análise histopatológica renal	57
6.1.5 Análise de correlação entre parâmetros bioquímicos e histopatológicos.....	60
6.2 PACIENTES HUMANOS	60
6.2.1 Caracterização epidemiológica e clínica da amostra.....	61
6.2.2. Avaliação da função renal e perfil bioquímico	63
6.2.3. Achados histopatológicos em pacientes humanos.....	64
6.2.4. Análise de correlação em pacientes humanos	65
6.2.5. Análise de regressão logística para preditores de lesão histológica e funcional renal	66
6.2.6 Achados glomerulares e diagnósticos histopatológicos clínicos.....	69
7 DISCUSSÃO	72
7.1 ALTERAÇÕES METABÓLICAS SISTÊMICAS ASSOCIADAS À EXPOSIÇÃO AO ÁLCOOL E AO TABACO.....	72
7.2 REPERCUSSÕES FUNCIONAIS RENAIIS DA COEXPOSIÇÃO AO ÁLCOOL E AO TABAGISMO.....	74
7.3 CITOCINAS RENAIIS E ESTRESSE OXIDATIVO LOCAL.....	79
7.4 HISTOPATOLOGIA RENAL.....	81
7.5 ANÁLISE INTEGRADA DAS CORRELAÇÕES	83
7.6 HIPERTENSÃO, DIABETES E DANO ESTRUTURAL	85

7.7 ACHADOS GLOMERULARES E DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS CLÍNICOS.....	87
7.8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVA.....	90
7.8.1 Limitações do estudo.....	90
7.8.2 Perspectivas futuras.....	91
8 CONCLUSÃO.....	93
REFERÊNCIAS	94
ANEXO A - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	110
ANEXO B - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	120
ANEXO C - ARTIGO	121
ANEXO D - ARTIGO COMPLEMENTAR 1	122
ANEXO E - ARTIGO COMPLEMENTAR 2	123

1 INTRODUÇÃO

A integridade estrutural e funcional dos rins é essencial para a manutenção da homeostase corporal, uma vez que esses órgãos exercem papel central na filtração, regulação hidroeletrolítica e excreção de compostos endógenos e exógenos (Hall; Hall, 2023). Devido à elevada demanda metabólica e ao intenso fluxo sanguíneo, o tecido renal apresenta alta susceptibilidade à ação de agentes nefrotóxicos, incluindo o álcool e os componentes da fumaça do cigarro.

Os néfrons, unidades funcionais renais, são constituídos por um glomérulo altamente sensível a alterações hemodinâmicas e por um sistema tubular com elevada atividade mitocondrial e intenso consumo energético (Filho, 2021). Essas características tornam o parênquima renal particularmente vulnerável a insultos tóxicos, distúrbios metabólicos e processos inflamatórios crônicos, favorecendo a instalação progressiva de disfunção renal.

A barreira de filtração glomerular, formada pela integração funcional entre endotélio fenestrado, membrana basal glomerular e podócitos, constitui o principal determinante da seletividade do filtrado plasmático (Filho, 2021). Sua integridade é essencial para restringir a passagem de macromoléculas, como a albumina, e sua disfunção resulta em aumento da permeabilidade glomerular e redução da taxa de filtração glomerular (TFG), alterações diretamente associadas à progressão da doença renal crônica (DRC) (Foresto-Neto *et al.*, 2024; KDIGO, 2024).

A DRC constitui um dos principais desafios contemporâneos em saúde pública, caracterizando-se por alterações estruturais e/ou funcionais persistentes dos rins, com repercussões clínicas relevantes e elevada morbimortalidade. Com repercussões clínicas relevantes, integra o grupo das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT).

Além da DRC, a lesão renal aguda (LRA) representa uma síndrome multifatorial caracterizada por redução abrupta da função renal, frequentemente desencadeada por isquemia, sepse ou nefrotoxicidade, podendo contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da DRC quando recorrente ou inadequadamente resolvida (Makris; Spanou, 2016).

Estima-se que aproximadamente 850 milhões de indivíduos apresentem algum grau de comprometimento renal em escala global (Jager *et al.*, 2019). Além disso, cerca de 788 milhões convivem com a DRC (Mark *et al.*, 2025), com aumento substancial da mortalidade atribuível entre 2000 e 2021 (OMS, 2024). A maior parte desses casos concentra-se em países de baixa e média renda, onde o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento permanece limitado (Francis *et al.*, 2024). No Brasil, mais de 10 milhões de pessoas apresentam algum grau de disfunção

renal (GBD, 2020), sendo cerca de 172 mil dependentes de diálise (Nerbass *et al.*, 2026), impondo elevada carga socioeconômica ao sistema de saúde.

A etiologia da DRC é multifatorial e está fortemente associada a outras DCNTs, especialmente hipertensão arterial sistêmica (HAS) e *diabetes mellitus* (DM), além de fatores de risco modificáveis, entre os quais se destacam o consumo crônico de álcool e o tabagismo (KDIGO, 2024; OMS, 2024). Essas exposições favorecem estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial, mecanismos centrais na fisiopatologia da lesão renal.

O consumo nocivo de álcool foi responsável por aproximadamente 2,6 milhões de mortes em 2019, com um consumo médio global de 5,5 litros de álcool puro per capita ao ano (OMS, 2024). Embora seus efeitos sobre os sistemas cardiovascular e gastrointestinal estejam bem estabelecidos, seu impacto direto sobre a estrutura e a função renal permanece incompletamente elucidado.

O tabagismo permanece entre as principais causas evitáveis de morbimortalidade global, sendo responsável por cerca de 8 milhões de óbitos anuais (GBD, 2020). A fumaça do cigarro contém milhares de compostos tóxicos, incluindo nicotina, metais pesados e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, capazes de induzir lesão endotelial, estresse oxidativo e alterações hemodinâmicas com potencial nefrotóxico significativo (Dai *et al.*, 2022; Feng *et al.*, 2025).

Apesar das evidências que associam álcool e tabagismo à disfunção renal, ainda são limitados os estudos que integrem, de forma translacional, achados experimentais e clínico-histopatológicos capazes de elucidar os mecanismos envolvidos na sensibilização e progressão do dano renal associado a essas exposições. Nesse contexto, a compreensão integrada dessas alterações pode contribuir para o refinamento de estratégias preventivas e para o melhor entendimento da fisiopatologia da lesão renal induzida por fatores exógenos.

1.1 ALTERAÇÕES FUNCIONAIS E HISTOPATOLÓGICAS RENAIIS

A avaliação da função e da integridade renal evoluiu de um paradigma estritamente funcional para uma abordagem integrada, que considera simultaneamente biomarcadores bioquímicos e alterações histopatológicas.

A creatinina sérica permanece amplamente utilizada como marcador indireto da TFG, embora apresente sensibilidade limitada para detecção precoce de lesão renal, uma vez que sua elevação geralmente ocorre apenas após perda substancial da função glomerular (Ronco;

Bellomo; Kellum, 2019; Zhang; Parikh, 2019). Além disso, sua concentração pode ser influenciada por fatores não renais, como massa muscular, idade, sexo, etnia, dieta e variações na secreção tubular (Delanaye; Cavalier; Pottel, 2017; Wen; Parikh, 2021).

Nesse contexto, o clearance de creatinina constitui ferramenta complementar relevante por permitir estimativa mais direta da filtração glomerular a partir da relação entre creatinina plasmática e urinária, sendo particularmente útil em condições clínicas específicas (Traiwanatham *et al.*, 2026). Apesar de mais informativo do que a creatinina isolada, esse parâmetro também apresenta limitações, podendo sofrer variações em função de fatores como uso de medicamentos e ingestão alimentar, o que pode comprometer sua acurácia (Delanaye; Cavalier; Pottel, 2017).

O débito urinário, por sua vez, representa marcador dinâmico precoce, embora apresente baixa especificidade diagnóstica, podendo variar conforme o tipo e a localização da lesão renal (Ronco; Bellomo; Kellum, 2019). Apesar dessas limitações, a análise conjunta desses parâmetros permite uma avaliação confiável da função renal.

A proteinúria constitui um dos marcadores mais precoces de dano estrutural renal, refletindo comprometimento da barreira de filtração glomerular e correlacionando-se diretamente com risco de progressão da DRC. Sua magnitude é amplamente utilizada, em associação à TFG, para estratificação prognóstica da doença (KDIGO, 2024; Longhitano *et al.*, 2024). A ureia sérica, embora menos específica devido à influência de fatores extra renais, permanece clinicamente útil como indicador de retenção nitrogenada em estágios avançados da disfunção renal (Lu *et al.*, 2025; Makris; Spanou, 2016).

Do ponto de vista histopatológico, a progressão da lesão renal é marcada por alterações estruturais progressivas que comprometem a integridade funcional do néfron. A glomeruloesclerose caracteriza-se pela obliteração capilar e expansão da matriz extracelular, podendo ocorrer tanto em processos fisiológicos associados ao envelhecimento quanto em glomerulopatias primárias e secundárias, representando perda irreversível de unidades funcionais (Braun *et al.*, 2021; Hommos *et al.*, 2018).

Entre as alterações túbulo-intersticiais, a fibrose intersticial e a atrofia tubular (FIAT) constituem os preditores histológicos mais robustos de declínio funcional renal. Inicialmente caracterizadas por simplificação epitelial e perda da borda em escova, evoluem para espessamento da membrana basal tubular, rarefação capilar peritubular e substituição progressiva do tecido funcional por matriz fibrótica, perpetuando hipóxia local e progressão da lesão renal (Fogo *et al.*, 2017; Schelling, 2016; Zhang; Yu; Li, 2024).

Essas alterações decorrem de mecanismos fisiopatológicos complexos envolvendo hipóxia, disfunção endotelial, inflamação persistente, estresse oxidativo e desregulação metabólica. Quando sustentados, esses processos comprometem a adaptação tecidual e favorecem a transição entre lesão funcional reversível e remodelamento estrutural irreversível (Bonventre; Yang, 2011; Tian; Liang, 2021).

Nesse contexto, exposições nefrotóxicas crônicas, como o consumo de álcool e a exposição à fumaça do cigarro, podem atuar como estímulos iniciais capazes de desencadear alterações inflamatórias e funcionais precoces, favorecendo a sensibilização progressiva do parênquima renal.

1.2 IMPACTOS DA INGESTÃO DE ÁLCOOL NA FUNÇÃO RENAL

A relação entre o consumo de álcool e a função renal tem sido amplamente investigada, embora os achados permaneçam distintos e, por vezes, contraditórios. Enquanto diversos estudos associam o consumo alcoólico a efeitos deletérios sobre a função renal (Pan *et al.*, 2018; Yamamoto *et al.*, 2023), outros descrevem possíveis associações protetoras em contextos específicos (Lee *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2019). Entretanto, mesmo quando efeitos benéficos são sugeridos, tais achados não justificam o uso do álcool como estratégia preventiva ou terapêutica, uma vez que os riscos sistêmicos amplamente documentados superam quaisquer potenciais benefícios.

Aproximadamente 10% do etanol ingerido é excretado de forma inalterada pela urina (Adewale; Ifudu, 2014), enquanto sua fração metabolizada gera subprodutos altamente reativos, como o acetaldeído, além de promover aumento da razão NADH/NAD⁺ e ativação do citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Esses processos interferem na reabsorção tubular, aumentam a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e desencadeiam estresse oxidativo, resultando em disfunção tubular progressiva (Ozbek, 2012).

Inicialmente, o álcool exerce efeito diurético agudo, promovendo perda hídrica e eletrolítica principalmente pela inibição da secreção do hormônio antidiurético (vasopressina), resultando em desidratação transitória (Mackus *et al.*, 2024). Com a persistência da ingestão, entretanto, observa-se expansão do volume plasmático e elevação sustentada da pressão arterial, acompanhadas por ativação crônica do sistema renina–angiotensina–aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (Cecchini *et al.*, 2024; Fan *et al.*, 2019).

O consumo crônico de álcool compromete a função renal por mecanismos mediados tanto pela toxicidade direta do etanol e de seus metabólitos, especialmente o acetaldeído, quanto pela sobrecarga sistêmica imposta a órgãos centrais, como fígado e coração (Varga *et al.*, 2017). Evidências demonstram que a ingestão excessiva promove disfunção metabólica, inflamação sistêmica e estresse oxidativo, culminando em dano renal progressivo (Lee *et al.*, 2021).

O estresse oxidativo exerce impacto particularmente deletério no tecido renal, órgão altamente dependente da homeostase mitocondrial devido à sua elevada demanda energética. As mitocôndrias sustentam processos essenciais, como filtração glomerular, reabsorção tubular e regulação da pressão arterial, por meio da fosforilação oxidativa e da produção de adenosina trifosfato (ATP) (Ho; Shirakawa, 2022; Irazabal; Torres, 2020). Contudo, essa intensa atividade bioenergética também favorece a geração de EROs como subprodutos metabólicos, tornando as mitocôndrias simultaneamente alvos e amplificadoras do estresse oxidativo.

Quando os sistemas antioxidantes endógenos, como superóxido dismutase (SOD) e catalase, tornam-se insuficientes para neutralizar o excesso de EROs, instala-se a disfunção mitocondrial progressiva. Esse processo leva à queda da produção energética, permeabilização da membrana mitocondrial, liberação de citocromo c e ativação da via intrínseca da apoptose, culminando em morte celular tubular, evento central na progressão da lesão renal e da DRC (Bhargava; Schnellmann, 2017; Ho; Shirakawa, 2022).

Além disso, a disfunção mitocondrial atua simultaneamente como desfecho crítico e catalisador do estresse oxidativo provocado pelo etanol. Ao ultrapassarem o papel de alvos passivos da agressão oxidativa, as mitocôndrias convertem-se em fontes endógenas autossustentáveis de EROs, estabelecendo um ciclo de retroalimentação deletério que perpetua a lesão celular, acelera o remodelamento tecidual e favorece a progressão para fibrose renal e DRC.

Como consequência, o estresse oxidativo atua como gatilho para a ativação sustentada de vias inflamatórias, incluindo TGF- β /Smad e NF- κ B, afetando principalmente células epiteliais tubulares e endoteliais glomerulares. Embora inicialmente essas vias exerçam função adaptativa, sua ativação persistente promove liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , além de quimiocinas como MCP-1. Paralelamente, ocorre ativação de miofibroblastos e aumento da deposição de matriz extracelular, intensificando inflamação intersticial e fibrose renal (Irazabal; Torres, 2020; Liu *et al.*, 2025).

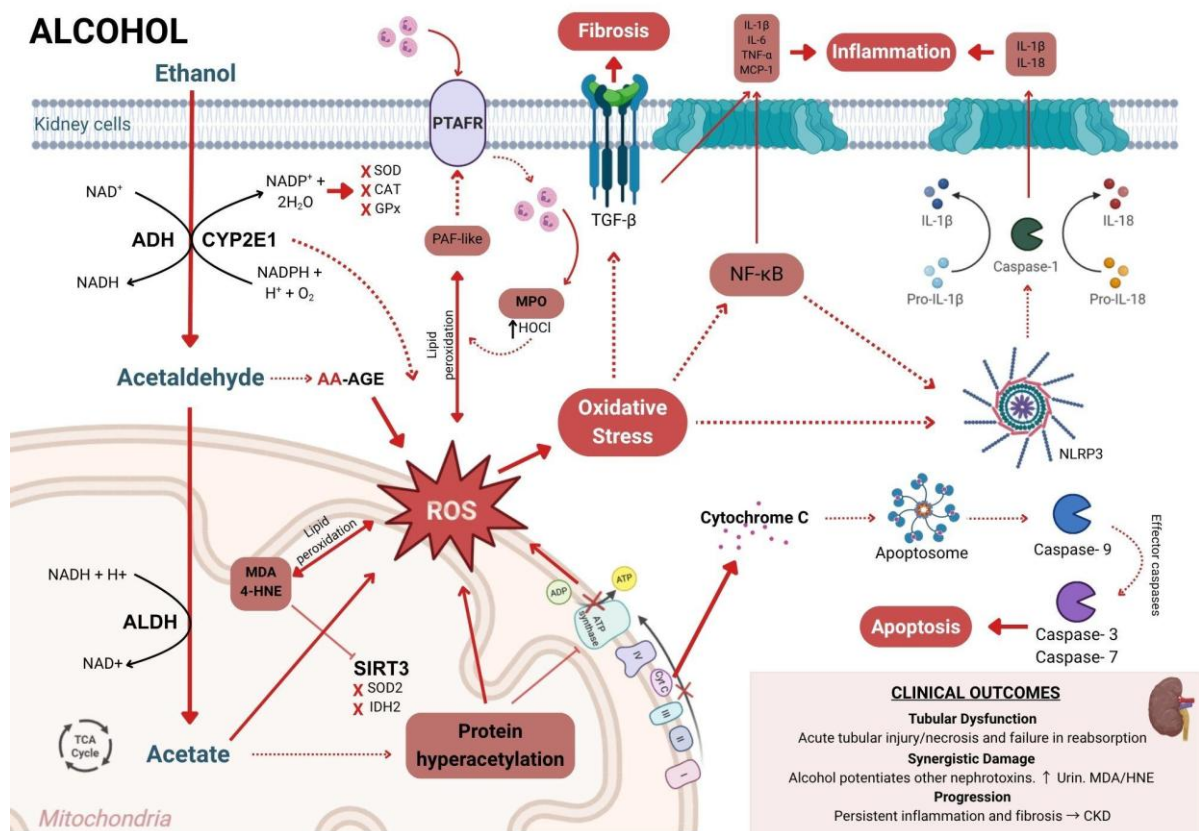
Além das alterações mitocondriais, evidências experimentais indicam que o rim atua como sítio metabolicamente ativo no processamento do etanol, especialmente nos túbulos proximais, onde há expressão da CYP2E1. A metabolização tubular do etanol favorece a

geração local de EROs e produtos de peroxidação lipídica capazes de ativar receptores pró-inflamatórios, como o receptor do fator ativador de plaquetas (PTAFR). A ativação desse eixo promove recrutamento de neutrófilos para o parênquima renal e favorece a liberação de mieloperoxidase (MPO), intensificando a produção de oxidantes citotóxicos e amplificando o dano tubular. Consequentemente, há aumento da liberação de mediadores pró-fibróticos e da deposição de matriz extracelular, estabelecendo um microambiente favorável ao remodelamento tecidual progressivo e à perda funcional renal (Latchoumycandane; Nagy; McIntyre, 2015).

Paralelamente, evidências epidemiológicas indicam que o consumo alcoólico moderado a elevado constitui fator de risco independente para HAS, com impacto particularmente pronunciado em indivíduos negros e populações ocidentais. Em contrapartida, a associação entre consumo leve e HAS parece concentrar-se predominantemente em homens, sugerindo influência de fatores hormonais, metabólicos e genéticos (Cecchini *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2020). A exposição crônica a níveis pressóricos elevados impõe estresse mecânico persistente aos glomérulos, induzindo alterações estruturais irreversíveis que comprometem a integridade da barreira de filtração e aceleram a progressão para doença renal crônica, mesmo após a cessação do consumo alcoólico (Fan *et al.*, 2019).

Dessa forma, o impacto renal do etilismo crônico decorre da interação entre toxicidade metabólica direta, estresse oxidativo sustentado, ativação inflamatória e sobrecarga hemodinâmica sistêmica, mecanismos que atuam de forma integrada na instalação e progressão da lesão renal.

Figura 1 - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos da nefrotoxicidade induzida pelo consumo de álcool



Fonte: Elaborada pela autora (2026).

Nota: O metabolismo do etanol nas células renais ocorre via álcool desidrogenase (ADH) e CYP2E1, gerando acetaldeído e espécies reativas de oxigênio (ROS). O acetaldeído promove a formação de adutos (AA-AGE) e estresse oxidativo, enquanto o acetato favorece a hiperacetilação de proteínas mitocondriais. A inibição da sirtuína 3 (SIRT3) reduz a atividade de enzimas antioxidantes (SOD2) e metabólicas (IDH2), exacerbando a disfunção bioenergética por meio do bloqueio da cadeia transportadora de elétrons (complexo IV) e da ATP sintase. Paralelamente, a peroxidação lipídica (MDA, 4-HNE) e a ativação do receptor PTAFR via mediadores PAF-like recrutam neutrófilos e ativam a mieloperoxidase (MPO), intensificando o dano redox. O estresse oxidativo culmina na ativação do fator nuclear NF-κB e do inflamassoma NLRP3, levando à maturação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-18) via caspase-1. O dano mitocondrial grave induz a liberação de citocromo c e a formação do apoptossomo, desencadeando a cascata de caspases (9, 3 e 7) e apoptose celular. Coletivamente, esses eventos resultam em disfunção tubular, fibrose intersticial e progressão para doença renal crônica (DRC).

1.2.1 Efeitos indiretos do etilismo na função renal

A síndrome hepatorenal (SHR) representa uma disfunção renal funcional associada à doença hepática alcoólica avançada, caracterizada pela interação entre inflamação sistêmica, ativação neuro-hormonal e disfunção endotelial. A hepatopatia alcoólica crônica promove estado persistente de ativação imune e desregulação hemodinâmica, contribuindo diretamente para a redução da perfusão renal (Csak; Bernstein, 2022).

Na cirrose alcoólica descompensada, a fibrose hepática progressiva e o aumento da resistência vascular intra-hepática elevam a pressão portal e estimulam a produção excessiva de vasodilatadores endógenos, como óxido nítrico, monóxido de carbono e endocanabinoides. Como resposta compensatória, ocorre intensa ativação do SRAA e do sistema nervoso simpático, culminando em vasoconstrição renal pronunciada, sobretudo das arteríolas aferentes, com redução significativa do fluxo sanguíneo renal e da TFG. Adicionalmente, a cardiomiopatia cirrótica compromete o débito cardíaco efetivo, agravando a hipoperfusão renal (Pose *et al.*, 2024).

Evidências recentes demonstram que a SHR, particularmente na forma de lesão renal aguda associada à cirrose, não constitui apenas uma alteração hemodinâmica, mas também uma síndrome inflamatória sistêmica. A translocação bacteriana intestinal e o dano hepatocelular promovem liberação de padrões moleculares pró-inflamatórios, elevando citocinas como IL-6 e TNF- α , que intensificam a vasodilatação sistêmica e exercem efeitos diretos sobre células endoteliais e tubulares renais, favorecendo estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ativação de vias pró-fibróticas (Pose *et al.*, 2024).

Esse processo está intimamente relacionado ao eixo intestino-fígado. O consumo crônico de álcool promove disbiose intestinal, caracterizada por redução da diversidade microbiana, expansão de bactérias patobiontes e comprometimento da integridade da barreira epitelial, culminando em aumento da permeabilidade intestinal. A consequente translocação sistêmica de produtos bacterianos, especialmente lipopolissacarídeos (LPS), ativa receptores Toll-like, sobretudo TLR4 e TLR2, culminando na ativação do fator de transcrição NF- κ B e na liberação sustentada de citocinas pró-inflamatórias. Esse ambiente inflamatório amplifica a disfunção da barreira intestinal, perpetuando um ciclo vicioso de inflamação crônica e lesão hepática progressiva (Jew; Hsu, 2023; Stärkel *et al.*, 2018).

Além disso, o eixo intestino-fígado-rim tem emergido como mecanismo relevante na fisiopatologia da nefropatia por IgA (IgAN) secundária associada à cirrose alcoólica. O metabolismo do etanol gera acetaldeído, capaz de formar adutos proteicos que induzem produção aberrante de IgA, incluindo autoanticorpos anti-transglutaminase tecidual, associados à quebra de tolerância imunológica (Huang; Fu; Ma, 2023). Takada e colaboradores (2017) relataram casos de pacientes com cirrose alcoólica e shunt portossistêmico que desenvolveram depósitos renais maciços de IgA, com padrão histológico compatível com IgAN secundária (Takada *et al.*, 2017).

Corroborando esses achados, estudos de randomização mendeliana demonstraram que o consumo frequente de álcool constitui fator causal independente para o desenvolvimento de

nefropatia por IgA (Li *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2025). Em conjunto, essas evidências reforçam que os efeitos renais do etilismo transcendem a toxicidade direta do etanol, envolvendo alterações sistêmicas complexas capazes de modular padrões específicos de lesão glomerular, especialmente aqueles relacionados à deposição imune e à progressão inflamatório-fibrótica.

1.3 IMPACTOS DO TABAGISMO NA FUNÇÃO RENAL

O tabagismo constitui um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento e a progressão da DRC, uma vez que os produtos gerados pela combustão do tabaco atuam por meio de mecanismos múltiplos e interdependentes. A cessação do tabagismo representa uma intervenção determinante para a redução desse risco. Entretanto, embora ex-fumantes apresentem menor probabilidade de desenvolver DRC em comparação a fumantes ativos, seu risco permanece superior ao observado em indivíduos que nunca fumaram, sugerindo persistência de danos estruturais e funcionais induzidos pela exposição prévia (Xia *et al.*, 2017).

Os mecanismos envolvidos na nefrotoxicidade associada ao tabaco ainda não estão completamente elucidados, mas evidências apontam para a participação integrada do estresse oxidativo, da disfunção endotelial sistêmica e de alterações hemodinâmicas intrarrenais, processos que comprometem a autorregulação do fluxo sanguíneo renal, favorecem inflamação crônica de baixo grau e aceleram a progressão da lesão glomerulotubular (Fu *et al.*, 2022).

O risco de desenvolvimento e progressão da DRC correlaciona-se diretamente com a intensidade e a duração da exposição ao tabaco, configurando clara relação dose–resposta, na qual maiores cargas tabágicas, expressas em maços-ano, associam-se a maior declínio da TFG e maior prevalência de proteinúria (Xia *et al.*, 2017). Além disso, a exposição passiva à fumaça ambiental, que contém milhares de substâncias tóxicas, incluindo nicotina, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e metais pesados como o cádmio, também promove alterações estruturais e funcionais renais, particularmente em populações vulneráveis (Lang; Schiff, 2024; Soleimani *et al.*, 2022). Em indivíduos com nefropatia preexistente, o tabagismo atua como potente acelerador da progressão da DRC, potencializando vias inflamatórias, fibrogênicas e hemodinâmicas deletérias (Wang *et al.*, 2021).

Do ponto de vista funcional, análises epidemiológicas demonstram associação inversa significativa entre a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e os níveis séricos de cotinina, biomarcador confiável de exposição tabágica, indicando que maior carga tabágica se

correlaciona com pior função renal. Essa associação mostra-se particularmente pronunciada em adultos jovens, sugerindo maior susceptibilidade renal nessa faixa etária e potencial impacto cumulativo ao longo da vida (Fu *et al.*, 2022). De forma consistente, estudos recentes também reportaram maior prevalência de hiperuricemia e elevação da creatinina sérica em fumantes, reforçando a associação entre exposição ao tabaco e disfunção renal progressiva (Aslam *et al.*, 2025; Li *et al.*, 2025).

Assim como o consumo crônico de álcool, o tabagismo constitui potente indutor da produção de EROs. A inalação da fumaça promove tanto a geração direta de radicais livres quanto a ativação de células inflamatórias, incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos, amplificando a produção oxidante em nível sistêmico e tecidual. Esses oxidantes alcançam a circulação sistêmica e comprometem a função celular nos rins, favorecendo disfunção endotelial, inflamação persistente e lesão tecidual progressiva (Talukder *et al.*, 2011).

O ambiente pró-oxidante resultante promove redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento da produção de endotelina-1 e ativação de vias inflamatórias dependentes de NF- κ B e do inflamassoma NLRP3, intensificando a liberação de citocinas pró-inflamatórias e favorecendo lesão direta em podócitos e células tubulares renais (Dzięgiel *et al.*, 2025; Wu *et al.*, 2022). Esse desequilíbrio contribui para vasoconstrição intrarrenal persistente, aumento da permeabilidade glomerular e progressão da fibrose renal (Emma *et al.*, 2022).

Além da ação oxidativa, o cádmio, metal pesado presente na fumaça do cigarro, exerce importante efeito nefrotóxico cumulativo devido à sua longa meia-vida biológica e acúmulo preferencial em rins e fígado. Nos rins, sua exposição crônica resulta predominantemente em tubulopatia proximal, caracterizada por prejuízo da reabsorção tubular, proteinúria e disfunção metabólica, associadas à inibição de enzimas antioxidantes, disfunção mitocondrial e ativação de vias apoptóticas (Davidova; Milushev; Satchanska, 2024; Genchi *et al.*, 2020).

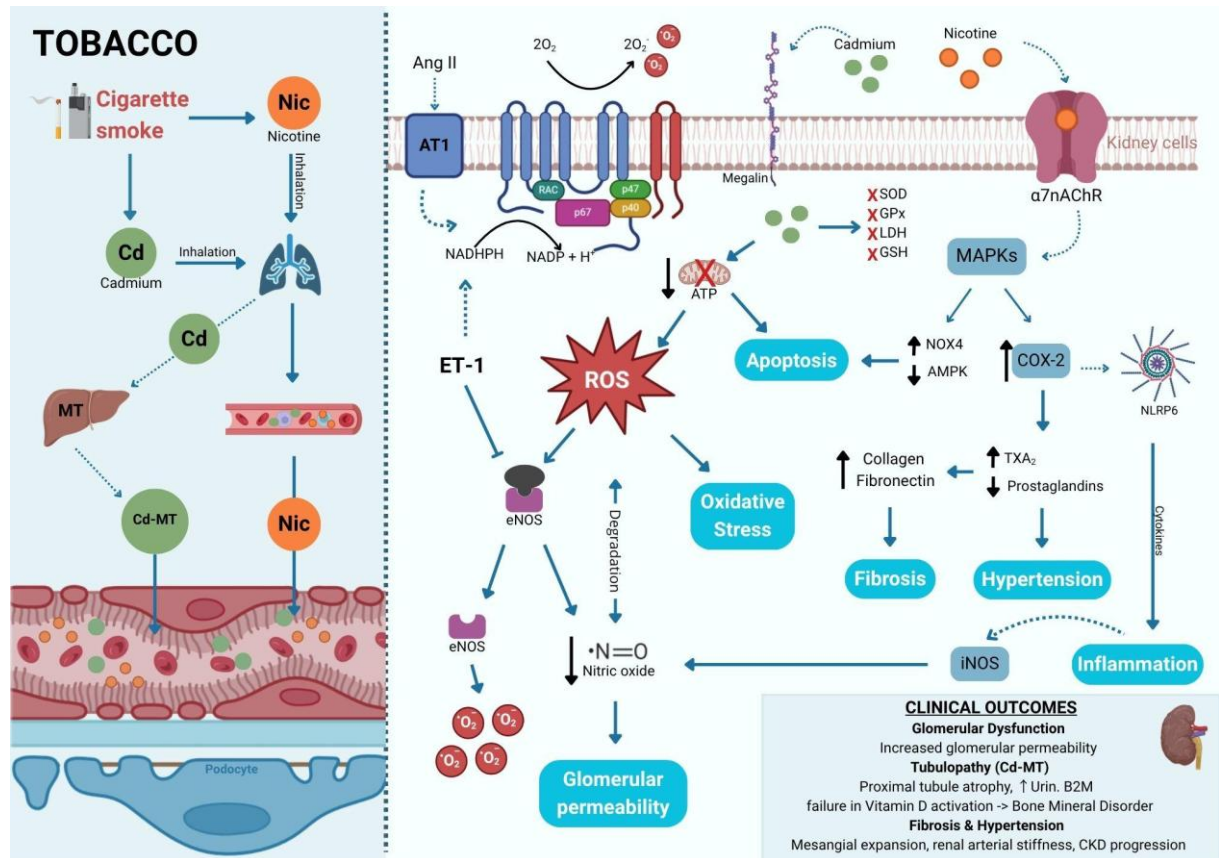
A nicotina, principal componente bioativo do tabaco, exerce seus efeitos por meio da ativação de receptores nicotínicos de acetilcolina amplamente expressos no tecido renal, incluindo células mesangiais, tubulares e podócitos (Scharf *et al.*, 2022). A ativação crônica desses receptores desencadeia cascatas intracelulares associadas a estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação e retenção de sódio, favorecendo remodelamento estrutural progressivo.

Estudos experimentais demonstram que a nicotina induz apoptose podocitária por ativação de vias dependentes de MAPKs e amplificação da produção intracelular de EROs, culminando em disfunção mitocondrial e ativação de caspases pró-apoptóticas (Lan *et al.*, 2016). De forma complementar, modelos *in vivo* demonstraram associação entre exposição

crônica à nicotina, proteinúria e lesão glomerular mediada por proliferação mesangial e aumento da deposição de matriz extracelular (Rangarajan *et al.*, 2019). Adicionalmente, a ativação de NOX4 mitocondrial e a inibição de vias citoprotetoras como AMPK comprometem a integridade da arquitetura podocitária, favorecendo aumento da permeabilidade glomerular (Jaimes *et al.*, 2021).

Histologicamente, a glomerulopatia relacionada ao tabagismo pode manifestar-se por expansão mesangial difusa ou nodular, espessamento da membrana basal glomerular, hialinose arteriolar e lesão endotelial crônica, frequentemente mimetizando padrões observados na nefropatia diabética e, em alguns casos, na glomerulonefrite membranoproliferativa (Salvatore *et al.*, 2015). Em conjunto, essas alterações reforçam o papel do tabagismo como importante fator de remodelamento glomérulo-vascular e sustentam a hipótese de que sua exposição crônica contribui para padrões histopatológicos específicos de lesão renal, particularmente quando associada a comorbidades metabólicas e hemodinâmicas.

Figura 2 - Representação esquemática dos mecanismos fisiopatológicos da nefrotoxicidade induzida pela exposição aos componentes do cigarro



Fonte: Elaborada pela autora (2026).

Nota: À esquerda, o painel sistêmico ilustra a inalação de nicotina (Nic) e cádmio (Cd), com o Cd sendo transportado ao fígado e complexado à metalotioneína (Cd-MT) antes de atingir o glomérulo e o túbulo proximal. À direita, a nível celular, a interação da nicotina com o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ ($\alpha 7nAChR$) ativa as vias das MAPKs, promovendo o aumento da NOX4, inibição da AMPK e indução da COX-2. A superexpressão da COX-2 resulta em desequilíbrio de prostanoídeos (TXA e Prostaglandinas), favorecendo a hipertensão renal e a ativação do inflamassoma NLRP6. Paralelamente, a angiotensina II (via receptor AT1) e a endotelina-1 (ET-1) ativam a NADPH oxidase, elevando a produção de superóxido (O_2^-). O estresse oxidativo resultante promove o desacoplamento da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), transformando-a em fonte adicional de ROS e reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). A reação entre NO e O_2^- gera peroxinitrito, culminando em aumento da permeabilidade glomerular. No compartimento tubular, o Cd inibe enzimas antioxidantes (SOD, GPx) e metabólicas (LDH), compromete a produção de ATP e interfere na reabsorção via receptor megalina. Os desfechos clínicos incluem disfunção glomerular (proteinúria), tubulopatia com excreção de $\beta 2$ -microglobulina, distúrbios minerais e fibrose renal progressiva.

1.3.1 Efeitos indiretos do tabagismo na função renal

O tabagismo constitui fator de risco modificável relevante para o desenvolvimento do *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), sobretudo em regiões com baixo e médio índice de desenvolvimento socioeconômico, onde a sobreposição de exposições ambientais e vulnerabilidades metabólicas potencializa seus efeitos deletérios (Bai *et al.*, 2022). Indivíduos diabéticos fumantes apresentam fenótipo clínico mais grave, caracterizado por pior controle glicêmico, maior carga inflamatória sistêmica, disfunção endotelial acentuada e risco elevado de complicações microvasculares, além de menor resposta às estratégias convencionais de cessação do tabagismo (Campagna *et al.*, 2019).

Meta-análises recentes demonstram associação consistente entre tabagismo atual ou prévio e maior risco de nefropatia diabética (ND). Embora a cessação reduza substancialmente esse risco, persiste efeito residual duradouro, justificando vigilância clínica prolongada mesmo em ex-fumantes. Evidências sugerem ainda maior suscetibilidade no diabetes tipo 1 (DM1), possivelmente relacionada ao início mais precoce da doença e ao maior tempo de exposição cumulativa ao tabaco (Zhu *et al.*, 2025).

Do ponto de vista morfofuncional, a ND caracteriza-se por albuminúria persistente, declínio progressivo da TFG e hipertensão arterial (Campagna *et al.*, 2019). No DM1, predomina padrão histológico relativamente estereotipado, marcado por espessamento da membrana basal glomerular, expansão mesangial e formação dos nódulos de Kimmelstiel-Wilson. No DM2, observa-se maior heterogeneidade morfológica, frequentemente associada à aterosclerose, envelhecimento vascular e hipertensão arterial, além de declínio funcional precoce, por vezes antecedendo a microalbuminúria (Zelmanovitz *et al.*, 2009).

A patogênese da ND envolve a integração entre alterações hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias. A hiperglicemia crônica promove hiperfiltração, aumento da pressão intraglomerular e estresse mecânico podocitário, além de estimular a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), a ativação do VEGF e a produção de mediadores pró-fibróticos, como TGF- β e endotelina-1. Esse microambiente favorece inflamação crônica, infiltração de macrófagos e ativação sustentada do sistema renina-angiotensina, culminando em glomeruloesclerose, fibrose túbulo-intersticial e progressão para insuficiência renal terminal (Zelmanovitz *et al.*, 2009).

Os AGEs emergem como mediadores centrais da disfunção podocitária na ND. Nishad e colaboradores (2021) demonstraram forte correlação entre níveis glomerulares de carboximetil-lisina e ativação da transição epitélio-mesenquimal podocitária, caracterizada por

desorganização do citoesqueleto, perda da integridade da barreira de filtração e agravamento da proteinúria. Modelos murinos confirmaram relação causal, evidenciando que a exposição a AGEs induz diretamente esse processo e acelera a progressão da ND (Nishad *et al.*, 2021).

A associação entre DM2 e tabagismo estabelece eixo sinérgico nefrotóxico. Ambos reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico por inibição da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), promovendo vasoconstrição sustentada, isquemia renal e disfunção endotelial. Concomitantemente, ativam receptores nicotínicos podocitários, intensificam a perda celular e exacerbam a fibrogênese via TGF- β . Esse cenário é potencializado por dislipidemia aterogênica, estresse oxidativo intenso e hiperativação simpática, culminando em aceleração expressiva da perda funcional renal (Gündoğdu; Anaforoğlu, 2022).

A HAS constitui outro importante determinante da progressão da DRC e desempenha papel central na fisiopatologia da glomerulopatia nodular associada ao tabagismo, também denominada glomeruloesclerose nodular idiopática (GNI). Essa entidade clinicopatológica mimetiza a nefropatia diabética nodular, porém ocorre em indivíduos não diabéticos, caracterizando-se por espessamento da membrana basal glomerular, esclerose mesangial nodular e ausência de depósitos imunes significativos (Herzenberg *et al.*, 1999; Markowitz *et al.*, 2002).

Séries clínicas demonstram que a GNI ocorre predominantemente em tabagistas de longa data, frequentemente associada à hipertensão mal controlada. Salvatore e colaboradores (2015) relataram casos em pacientes não diabéticos cujas biópsias evidenciaram esclerose mesangial difusa e nodular, microangiopatia trombótica crônica, duplicação da membrana basal e extensa fibrose intersticial, reforçando o caráter multifatorial da lesão renal associada ao tabagismo (Salvatore *et al.*, 2015).

Análises comparativas com a nefropatia diabética demonstram que pacientes com GNI apresentam maior prevalência de tabagismo, hipertensão e idade avançada, além de perfil molecular distinto, sugerindo mecanismos patogênicos parcialmente divergentes entre as duas condições (Eadon *et al.*, 2021).

Em conjunto, essas evidências indicam que o tabagismo não atua apenas como fator nefrotóxico direto, mas também como importante modulador de comorbidades metabólicas e hemodinâmicas que amplificam o dano renal. Essa interação reforça a complexidade dos mecanismos envolvidos e destaca a necessidade de abordagens integradas para compreender o impacto do tabaco na vulnerabilização e progressão da lesão renal.

A coexistência entre etilismo e tabagismo é frequente, e ambas as substâncias convergem para mecanismos potencialmente lesivos ao rim, incluindo estresse oxidativo,

disfunção endotelial, alterações inflamatórias e remodelamento vascular, sugerindo possível efeito aditivo sobre o parênquima renal. Entretanto, a contribuição relativa da exposição isolada e combinada dessas substâncias para a instalação e progressão da lesão renal ainda não está completamente estabelecida. Persistem lacunas quanto aos mecanismos pelos quais álcool e tabaco promovem alterações renais precoces, à existência de efeitos sexo-específicos e, sobretudo, à forma como essas exposições interagem com comorbidades metabólicas e hemodinâmicas, como HAS e DM, na determinação do dano estrutural e funcional renal.

Embora estudos experimentais tenham demonstrado alterações inflamatórias, oxidativas e túbulo-intersticiais associadas ao álcool e ao tabaco, a extrapolação desses achados para a doença renal humana permanece limitada, especialmente pela escassez de estudos que integrem, em uma mesma abordagem. Também são limitadas as evidências capazes de distinguir o papel das exposições como possíveis iniciadoras ou sensibilizadoras da injúria renal daquele exercido pelas comorbidades na consolidação do remodelamento túbulo-intersticial crônico.

Essa lacuna é particularmente relevante no contexto brasileiro, onde estudos translacionais sobre os efeitos do álcool e do tabaco sobre o rim ainda são escassos, especialmente aqueles que consideram a influência de comorbidades cardiometabólicas. Nesse sentido, a integração de modelos experimentais com dados clínico-histopatológicos humanos pode contribuir para elucidar a relação entre essas exposições, inflamação renal, alterações estruturais e fatores cardiometabólicos na progressão da DRC.

2 JUSTIFICATIVA

As doenças renais representam um grave problema de saúde pública global e nacional, com elevado impacto socioeconômico e sanitário. Estima-se que a Doença Renal Crônica (DRC) afete mais de 10% da população mundial e milhões de brasileiros, sendo frequentemente diagnosticada em estágios avançados (GBD, 2020; Mark *et al.*, 2025). No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a DRC gera expressiva sobrecarga operacional e financeira, uma vez que a Alta Complexidade destina uma fração significativa de seu orçamento ao custeio de Terapias de Substituição Renal (TSR), como a hemodiálise (Nerbass *et al.*, 2026).

A inflamação e o estresse oxidativo configuram-se como os principais mecanismos moleculares na gênese do dano renal, culminando em perda celular e comprometimento progressivo da função. Entretanto, a natureza multifatorial da DRC dificulta a compreensão integral dos processos envolvidos em sua iniciação e progressão. Nesse contexto, a investigação de lesões renais associadas a fatores de risco exógenos, como o etilismo e o tabagismo, torna-se pertinente. Trata-se de comportamentos de alta prevalência populacional, porém potencialmente modificáveis, cujos mecanismos de lesão ainda não estão completamente elucidados.

Diante do desafio de fortalecer as ações de prevenção e controle das doenças crônicas não transmissíveis na Atenção Primária do SUS, a investigação integrada desses fatores, por meio de uma abordagem translacional experimental e clínico-histopatológica, é relevante. Este estudo justifica-se pela oportunidade de ampliar a compreensão dos mecanismos prévios de vulnerabilização e sensibilização renal, fornecendo subsídios científicos para a formulação de estratégias preventivas e intervenções precoces voltadas à interrupção da progressão para a DRC estabelecida.

3 HIPÓTESE

A exposição ao álcool e ao tabaco, de forma isolada ou combinada, induz alterações metabólicas e inflamatórias que desencadeiam lesão renal progressiva, caracterizada por comprometimento da função glomerular, inflamação túbulo-intersticial e sensibilização do parênquima renal (H_1). A progressão do dano renal inicial para o remodelamento crônico irreversível é potenciada pela interação com comorbidades metabólicas e hemodinâmicas (H_2).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do álcool e da fumaça de cigarro sobre a função, inflamação e morfologia renal em modelos experimentais, correlacionando estes achados com padrões de lesão observados em biópsias renais humanas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Avaliar o perfil de citocinas local no tecido renal de modelos experimentais submetidos à ingestão de álcool e à exposição à fumaça de cigarro;

4.2.2 Avaliar os níveis de malondialdeído, como marcador de estresse oxidativo, local de modelos experimentais submetidos à ingestão de álcool e à exposição à fumaça de cigarro pela técnica de TBARS;

4.2.3 Analisar as alterações morfológicas renais em modelos experimentais submetidos à ingestão de álcool e à exposição à fumaça de cigarro;

4.2.4 Avaliar a frequência e a intensidade das alterações histopatológicas em biópsias renais humanas associadas ao etilismo e ao tabagismo, a partir do biobanco de biópsias renais do CePRim;

4.2.5 Integrar os achados experimentais e clínico-histopatológicos para identificar padrões translacionais de lesão renal associados ao etilismo e ao tabagismo.

5 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, com delineamento experimental e epidemiológico, de caráter exploratório e analítico, composto por duas etapas complementares: uma etapa experimental, realizada em modelo animal, e uma etapa observacional do tipo transversal, baseada na análise de dados clínico-patológicos humanos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), conforme o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE nº 61450322.8.0000.5154) e parecer consubstanciado nº 5.609.537.

As etapas experimentais que envolveram o uso de modelos animais foram aprovadas pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFTM, sob o protocolo nº 414/2017, em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

5.1 MODELO EXPERIMENTAL

Foram analisados rins de ratas da linhagem Wistar Hannover (*Rattus norvegicus albinus*), com 8 semanas de idade e massa corporal média inicial de $273 \pm 1,4$ g.

A utilização de ratas *Wistar* e os protocolos de exposição ao álcool e ao tabaco buscaram mimetizar o consumo humano e seus respectivos impactos na fisiologia renal. Justifica-se a escolha do modelo animal fêmea pela evidência de que o ciclo estral não altera significativamente o consumo voluntário de álcool (Priddy *et al.*, 2017). Além disso, recomenda-se que as variações hormonais sejam consideradas como parte da variabilidade biológica, e não como fator de exclusão, favorecendo maior representatividade e translação dos achados para ambos os sexos (Hughes, 2019).

As coletas e parte das etapas experimentais foram originalmente realizadas por um professor colaborador do projeto, no segundo semestre de 2017, cujas amostras foram posteriormente aproveitadas no presente estudo. Essa escolha metodológica permitiu o reaproveitamento de material biológico previamente disponível, contribuindo para a redução do número de animais utilizados, conforme os princípios dos 3Rs (*Replacement, Reduction and Refinement*).

As condições de alojamento e manejo seguiram as diretrizes do Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2011), garantindo o bem-estar e a condução adequada dos procedimentos experimentais. Os animais utilizados

inicialmente foram fornecidos pelo Biotério Central da Prefeitura do Campus de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, e alojados em gaiolas padrão no Biotério da Universidade de Uberaba durante todo o período experimental. Estiveram acondicionados em grupos, com quatro animais por caixa, mantidos à temperatura ambiente (20 a 24 °C), com controle de luminosidade (claro/escuro: 12×12 horas), umidade relativa do ar em 55% ($\pm 10\%$) e com livre acesso à água e ração (Nuvilab® CR-1 – Quimtia).

O consumo médio de ração, água e solução alcoólica foi monitorado a cada 24 horas. Antes de ser ministrada, a ração colocada em cada caixa foi pesada, para análise do consumo médio diário por caixa de animais. No final do experimento, foi realizada avaliação em gaiola metabólica, durante 24 horas, com acesso *ad libitum* à água e ração. A urina excretada foi direcionada a recipientes coletores acoplados sob a base perfurada; os volumes totais foram medidos, as alíquotas foram centrifugadas a $3.000 \times g$ por 10 min e armazenadas a -80 °C até análise. Todas as etapas de coleta e manejo seguiram o protocolo do laboratório e as diretrizes aprovadas pelo CEUA.

Os animais foram aleatoriamente alocados em quatro grupos experimentais: Grupo Álcool (A), Grupo Tabaco (T), Grupo Álcool+Tabaco (A+T) e Grupo Controle (C).

5.1.1 Grupo álcool

Os animais do grupo Álcool ($n = 12$) foram submetidos a um protocolo de indução/adaptação (PIA) ao consumo de álcool, baseado em modelos semivoluntários previamente descritos na literatura, com adaptação progressiva à exposição alcoólica (Monma *et al.*, 2015; Tirapelli *et al.*, 2008).

Nesse modelo, a única opção hídrica disponível foi uma solução alcoólica preparada pela mistura de água e álcool etílico absoluto, oferecida em concentrações crescentes: 5% na primeira semana, 10% na segunda e 20% nas terceira e quarta semanas. Após o período de adaptação, a solução a 20% foi mantida por mais 8 semanas durante o experimento. Esse protocolo semivoluntário com concentrações crescentes é descrito como uma estratégia eficaz para indução do consumo de álcool em roedores (Bandiera *et al.*, 2020; Matos-Sousa *et al.*, 2024).

5.1.2 Grupo tabaco

Para a exposição ao tabaco, embora exista grande variabilidade entre os protocolos experimentais (Kozma *et al.*, 2014; Moraes; Breda-Stella; Carvalho, 2021), o presente estudo empregou uma exposição moderada e padronizada, adequada para avaliar os efeitos cumulativos iniciais da fumaça de cigarro sobre o rim.

O animais do grupo tabaco (n = 12), foram expostos à fumaça de cigarro da marca Marlboro (Phillip Morris), que de acordo com as informações do fabricante disponibilizado na embalagem do produto, cada unidade possui cerca de 0,8 - 1,0 mg de nicotina, 10 mg de alcatrão e 10 mg de monóxido de carbono absorvidos, estando de acordo com a Resolução RDC nº 46 (de 28 de março de 2001) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que estabelece limites máximos para essas substâncias em cigarros vendidos no país.

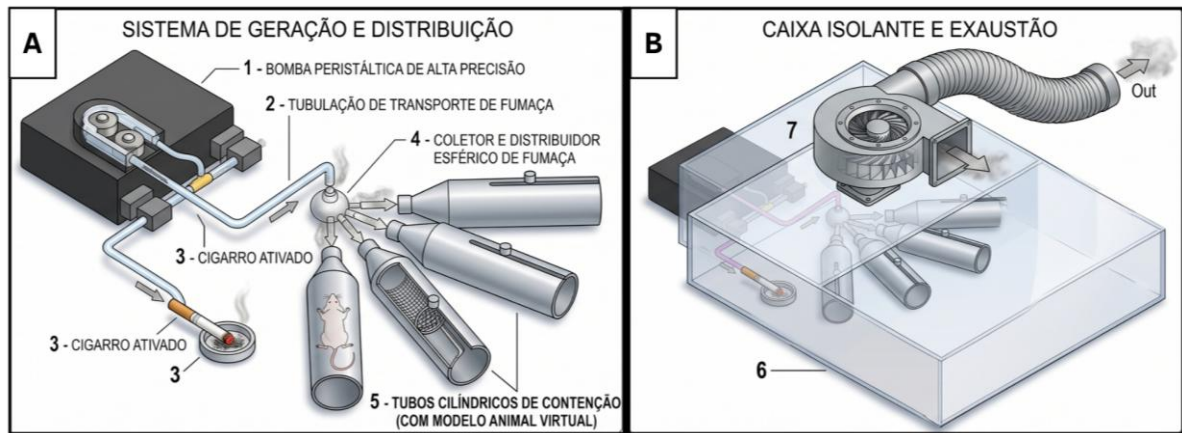
O experimento foi conduzido com o uso de um equipamento específico de exposição à fumaça de cigarro (Figura 3A), composto por quatro câmaras cilíndricas confeccionadas em acrílico transparente (10 cm de diâmetro × 25 cm de comprimento). Cada cilindro possui uma extremidade aberta, por onde os animais são inseridos, contendo um tampão ajustável que atua como trava de contenção. A outra extremidade é afunilada e conectada, por meio de mangueiras, a uma bomba peristáltica (Provitec – modelo AWG 5.000 AX-D).

A fumaça de cigarro é introduzida de forma intermitente em um sistema fechado, sendo igualmente distribuída aos quatro cilindros por um divisor, semelhante com outros modelos de exposição previamente descritos na literatura (Kozma *et al.*, 2014; Colli Neto *et al.*, 2014). O fluxo alterna entre ar ambiente (30 segundos) e fumaça (15 segundos), controlado por um temporizador automático. Todo o sistema, com exceção da bomba, foi alocado dentro de uma caixa de acrílico transparente conectada a um exaustor, com o objetivo de remover o excesso de fumaça e evitar a exposição dos pesquisadores (Figura 3B).

Inicialmente, os animais passaram por um período de ambientação ao aparato experimental, sendo confinados nos cilindros com o equipamento ligado, mas sem a queima de cigarros. Essa etapa foi realizada duas vezes ao dia, com intervalo de 6 horas (manhã e tarde), durante sete dias consecutivos. Em seguida, iniciou-se uma fase de adaptação, em que as ratas foram expostas à fumaça de um cigarro no período da manhã e outro à tarde (duas exposições diárias com intervalo de 6 horas), durante sete dias consecutivos.

Por fim, foi iniciado o protocolo experimental, no qual os animais foram expostos à fumaça de dois cigarros pela manhã e dois à tarde (4 cigarros/dia), também com intervalo de 6 horas entre as sessões, durante oito semanas.

Figura 3 - Desenho esquemático do sistema de exposição à fumaça de cigarro



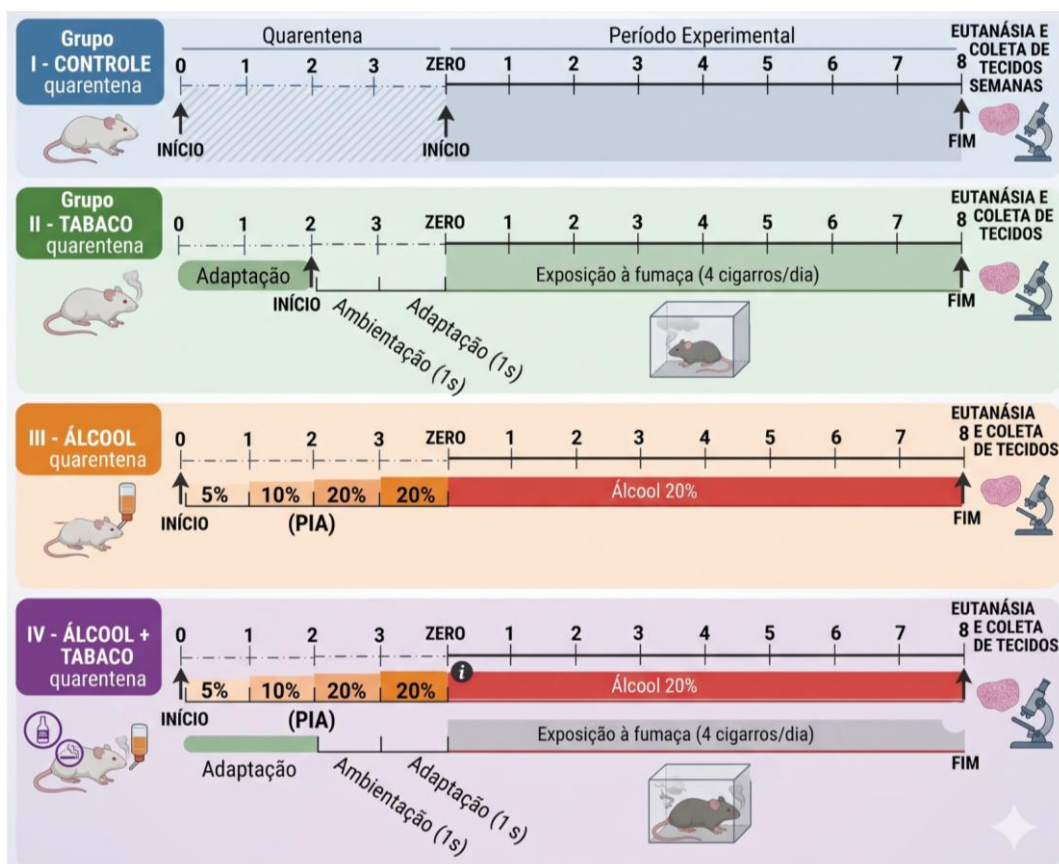
Fonte: Laboratório de Bioengenharia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (2012); adaptado pela autora (2026), com auxílio da ferramenta de inteligência artificial Gemini (GOOGLE, 2026).

Nota: (1) Bomba peristáltica; (2) Tubulação de transporte; (3) Cigarro ativado; (4) Coletor/distribuidor esférico; (5) Tubos de contenção; (6) Caixa isolante; (7) Sistema de exaustão.

5.1.3 Grupo álcool + tabaco

No grupo Álcool+Tabaco, foi adotado o mesmo protocolo de indução e adaptação ao consumo de álcool por um período de quatro semanas. Na 3ª semana, iniciou-se a ambientação ao equipamento de exposição à fumaça, seguida, na 4ª semana, da adaptação à inalação de fumaça proveniente de 2 cigarros por dia. Ao término das quatro semanas, teve início a exposição simultânea ao álcool e à fumaça (Figura 4).

Figura 4 - Cronograma do delineamento experimental e seguimento longitudinal dos protocolos



Fonte: Elaborada pela autora (2026), com auxílio da ferramenta de inteligência artificial Gemini (GOOGLE, 2026).
 Nota: Os animais foram distribuídos em quatro grupos: I- Controle; II- Tabaco; III- Álcool e IV- Álcool + Tabaco. O protocolo incluiu períodos de quarentena (semanas 0 a 4), seguidos por fases de ambientação e adaptação progressiva. No grupo tabagista, utilizou-se exposição à fumaça (4 cigarros/dia). No grupo etilista, aplicou-se o Protocolo de Ingestão de Álcool (PIA) com escalonamento gradual (5%, 10% e 20%) até a estabilização na dose de 20%. O término do experimento ocorreu na 8ª semana após o período "Zero", finalizando com a eutanásia para coleta de material biológico.

5.1.4 Eutanásia

Ao término do protocolo experimental, os animais receberam anestesia local com cloridrato de lidocaína (5 mg/kg), administrada por via intraperitoneal, 10 minutos antes da eutanásia. Em seguida, foi aplicada uma dose excessiva de Tiopental® (tiopentato de sódio), também por via intraperitoneal. Posteriormente, realizou-se punção cardíaca aberta para coleta de sangue (6–8 mL). As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm para obtenção e separação do soro, que foi armazenado a -80°C para posterior análise sérica de marcadores. O rim direito foi fixado em solução de formalina tamponada a 10% para processamento histológico e avaliação histomorfométrica, enquanto o rim esquerdo foi imediatamente congelado em nitrogênio líquido e armazenado a -80°C para posterior preparação do homogenato tecidual. Entretanto, devido a falhas pontuais no momento da coleta dos órgãos, algumas amostras não puderam ser

obtidas integralmente, resultando em redução do número amostral (n) em determinados grupos para algumas análises.

5.2 PERFIL INFLAMATÓRIO E ESTRESSE OXIDATIVO

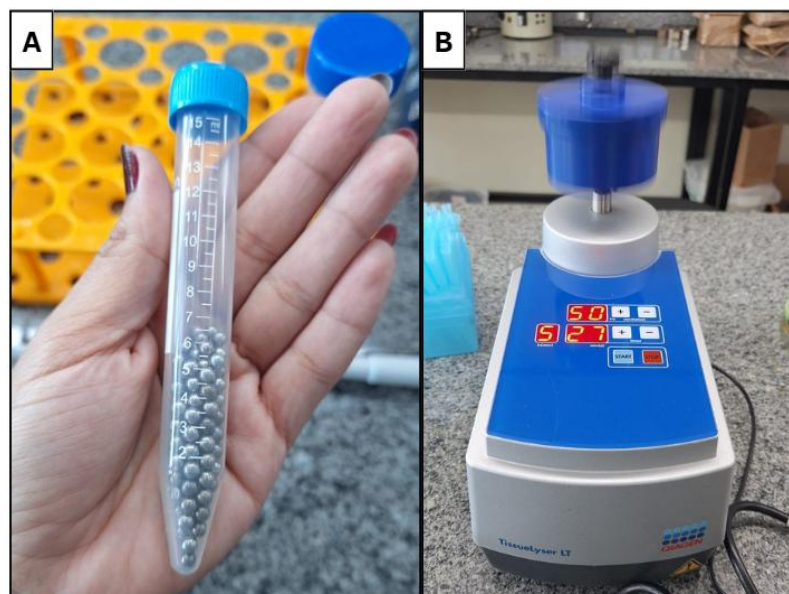
O perfil inflamatório e o estresse oxidativo dos grupos experimentais foram avaliados no homogenato confeccionado a partir do rim coletados e congelado a -80°C.

5.2.1 Confeção do homogenato

O protocolo de extração e homogeneização de proteínas a partir de tecido renal de ratas Wistar foi rigorosamente executado, a fim de assegurar a integridade das amostras (Michaud *et al.*, 2020). A solução de lise foi preparada com quatro comprimidos de inibidor de protease (cOmplete™, Mini, Protease Inhibitor Cocktail Tablets – Roche) dissolvidos em 40 mL de água destilada. Em seguida, alíquotas de 1 mL dessa solução foram distribuídas em microtubos (Eppendorf) contendo a amostra de tecido e duas esferas de carbeto de tungstênio de 3 mm (Figura 5A). Ao todo, foram processadas 36 amostras.

Para a homogeneização mecânica, os Eppendorfs foram posicionados no equipamento TissueLyser LT, configurado para 50 oscilações por segundo, em ciclos de 7 minutos (Figura 5B). A fim de evitar o superaquecimento e a consequente degradação proteica, as amostras foram submersas em nitrogênio líquido entre cada ciclo. Esse processo foi repetido, no mínimo, três vezes, sendo o número total de ciclos ajustado conforme a dureza do tecido.

Figura 5 - Materiais utilizados na confecção do homogenato renal



Fonte: Arquivo pessoal / Elaborada pela autora, 2026.

Nota: A representação detalha os componentes do processo de lise mecânica: (A) Tubo contendo esferas de carbeto de tungstênio de 3 mm de diâmetro, utilizadas para a fragmentação do tecido; (B) Equipamento *TissueLyser LT* (Qiagen), utilizado para a homogeneização automatizada e padronizada das amostras de parênquima renal.

Após a homogeneização, as amostras foram centrifugadas a $11.000 \times g$ por 10 min a 4°C . O sobrenadante, rico em proteínas e demais moléculas solúveis do tecido, foi cuidadosamente transferido para novos microtubos e armazenado a -80°C , garantindo sua integridade para as análises subsequentes.

5.2.2 Concentração total de proteínas

A quantificação da concentração de proteína total nos homogenatos renais de rato foi realizada utilizando o método Proteína A280, uma técnica espectrofotométrica baseada na absorção de luz ultravioleta pelas proteínas. Esse método permite estimar a concentração proteica total a partir da relação direta entre a absorbância da amostra a 280 nm e o coeficiente de extinção molar das proteínas. Sua aplicação em homogenatos complexos é amplamente aceita, fornecendo uma estimativa rápida e eficiente da concentração total, essencial para a normalização subsequente das amostras.

As leituras foram realizadas em um espectrofotômetro de microvolume Nanodrop 2000 (Thermo Scientific; Figura 6), cujo design baseado em tensão superficial possibilita a análise com volumes mínimos (aproximadamente $1 \mu\text{L}$ de homogenato diluído em buffer de lise). A concentração proteica foi calculada pelo software integrado do equipamento, utilizando um

coeficiente de extinção padrão adequado para misturas complexas. Os valores obtidos, expressos em mg/mL, foram utilizados para nivelar a massa proteica total entre as amostras, garantindo comparabilidade e validade dos experimentos subsequentes.

Figura 6 - Materiais utilizados quantificação da concentração de proteína total nos homogenatos renais



Fonte: Arquivo pessoal / Elaborada pela autora, 2026.

Nota: Espectrofotômetro de microvolume *NanoDrop 2000* (Thermo Scientific) integrado a *software* específico para a quantificação de proteínas. O método baseia-se na absorvância de luz ultravioleta a 280 nm (Método Proteína A280) por aminoácidos aromáticos, permitindo a estimativa da concentração proteica total a partir de alíquotas de apenas 2 μ L de homogenato renal.

5.2.3 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

A quantificação de citocinas pró-inflamatória e anti-inflamatória (IL-4 TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12 e IL-10) foi realizada por meio do ensaio imunoenzimático do tipo ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), técnica amplamente utilizada por sua alta sensibilidade e especificidade. O método baseia-se na reação antígeno-anticorpo, seguida da detecção enzimática mediada por peroxidase conjugada à estreptavidina (Streptavidin-HRP), que catalisa a conversão do substrato cromogênico TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina) em um produto colorido. A intensidade da coloração formada é proporcional à concentração da citocina presente na amostra, sendo a leitura realizada por espectrofotometria a 450 nm.

Antes do início do ensaio, todos os reagentes foram equilibrados à temperatura ambiente (22–25°C) por aproximadamente 30 minutos. Foi realizada uma pré-aliquotagem das amostras, que foram descongeladas em TA e homogeneizadas em vórtex, e 100 µL de cada uma foram distribuídos nos poços da placa de 96 poços (placa-mãe), conforme mapa previamente estruturado (Figura 7A).

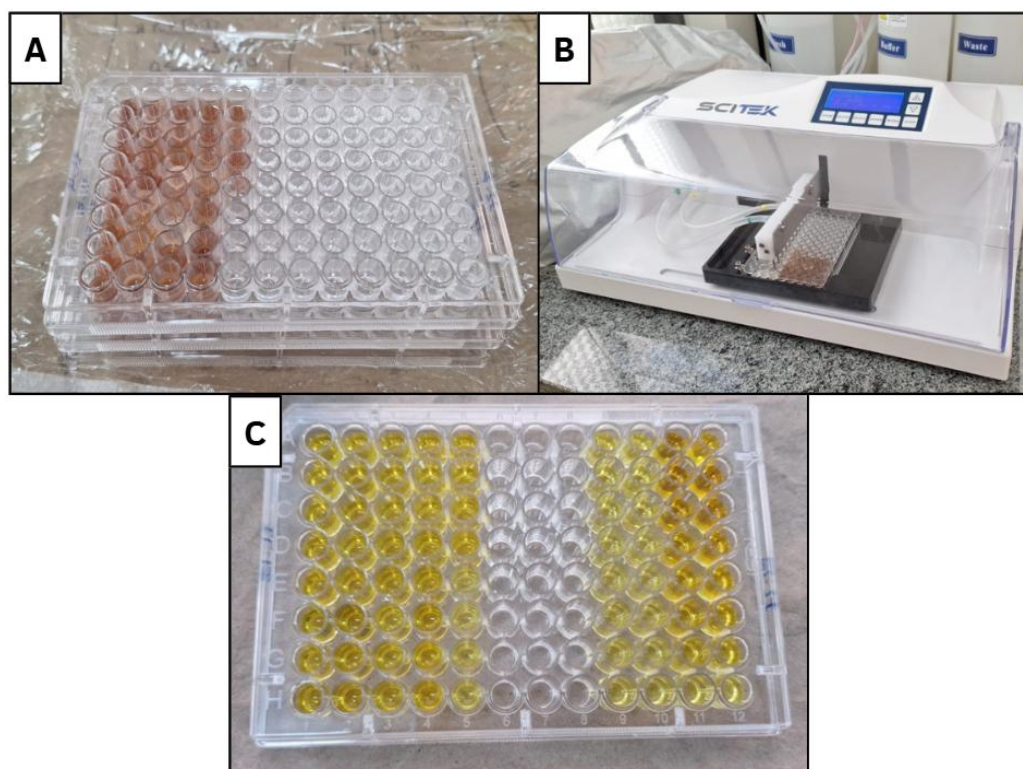
As microplacas de 96 poços foram revestidas com 100 µL por poço do anticorpo de captura, previamente diluído 1:250 em tampão de revestimento. As placas foram vedadas com filme adesivo e incubadas a 4°C por 18–24 horas (overnight). Após a incubação, os poços foram aspirados e lavados três vezes com 300 µL de tampão de lavagem (PBS contendo 0,05% Tween-20) por poço, utilizando lavadora automática de microplacas (Figura 7B). Ao final da última lavagem, a placa foi invertida sobre papel absorvente para completa remoção de resíduos líquidos.

O bloqueio dos sítios de ligação não específicos foi realizado pela adição de 200 µL por poço de diluente de ensaio (tampão de bloqueio), seguido de incubação por 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida, procedeu-se a uma nova etapa de lavagem tripla com tampão de lavagem.

As diluições seriadas dos padrões foram preparadas no diluente de ensaio, de acordo com o intervalo de concentração indicado pelo fabricante, para construção da curva padrão de cada citocina. As amostras experimentais foram igualmente diluídas no mesmo tampão, quando necessário. Em cada poço foram adicionados 100 µL de padrão, amostra ou controle. As placas foram vedadas e incubadas por 2 horas à temperatura ambiente. Após a incubação, os poços foram lavados cinco vezes com tampão de lavagem para remoção de material não ligado. O complexo de detecção foi preparado conforme as instruções do lote, contendo o anticorpo de detecção biotilado e o conjugado Streptavidina-HRP. Foram adicionados 100 µL da solução de detecção em cada poço, seguidos de incubação por 1 hora à temperatura ambiente. Posteriormente, as placas foram lavadas sete vezes com tampão de lavagem.

Para o desenvolvimento da reação cromogênica, adicionaram-se 100 µL de substrato TMB por poço, com incubação por até 30 minutos à TA, protegida da luz (Figura 7C). A reação foi interrompida pela adição de 50 µL de solução de parada (H₂SO₄ 1 N) por poço. A leitura da densidade óptica (DO) foi realizada a 450 nm em leitor de microplacas (LTEK INNO), dentro de 30 minutos após a adição da solução de parada.

Figura 7 – Etapas da técnica imunoenzimática ELISA para quantificação de biomarcadores renais



Fonte: Arquivo pessoal / Elaborada pela autora, 2026.

Nota: **(A)** Placa de microtitulação de 96 poços exibindo a placa-mãe; **(B)** Lavadora de microplacas automatizada (Scitek) utilizada para as etapas críticas de lavagem e remoção de ligantes inespecíficos; **(C)** Placa de ELISA após a adição da solução de parada (*stop solution*), evidenciando a viragem de cor para o amarelo característica da reação do substrato TMB com a peroxidase (HRP), pronta para a leitura de absorbância em espectrofotômetro.

As concentrações das citocinas foram determinadas por interpolação dos valores de DO na curva padrão ajustada por regressão linear ou não linear, conforme apropriado. Os resultados foram expressos em picogramas por mililitro (pg/mL), considerando a concentração proteica previamente determinada.

5.2.4 Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)

As amostras também foram submetidas a ensaio colorimétrico para avaliação da peroxidação lipídica pelo método de Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). A peroxidação lipídica constitui um dos principais eventos relacionados ao estresse oxidativo, resultante da ação de espécies reativas de oxigênio (EROs) sobre os ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares. Esse processo gera produtos secundários, como o malondialdeído (MDA), considerado um marcador indireto da extensão do dano oxidativo.

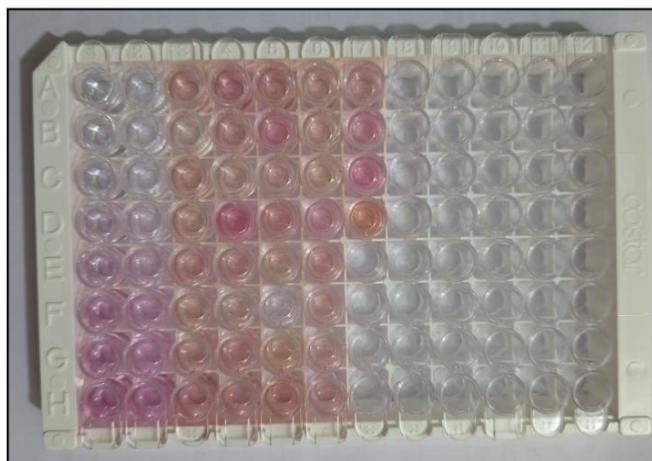
Neste estudo, a concentração de TBARS no tecido renal foi determinada utilizando o Kit Colorimétrico TBARS para Estresse Oxidativo (Thermo Fisher Scientific, Cat. nº EEA021, 96 testes), conforme as instruções do fabricante, com pequenas adaptações para homogenato de tecido. O método baseia-se na reação do MDA com o ácido tiobarbitúrico (TBA), sob alta temperatura e em meio ácido, formando um complexo de coloração rosada cuja intensidade é diretamente proporcional à concentração de TBARS presentes na amostra.

Antes do início do ensaio, todos os reagentes foram deixados à temperatura ambiente (22–25°C) por cerca de 30 minutos. O reagente clarificante (12 mL) foi incubado a 37°C até completa liquefação. A solução de aplicação do reagente ácido foi preparada misturando-se 1,2 mL do reagente ácido com 34 mL de água destilada. O reagente TBA foi obtido pela dissolução do pó fornecido no kit em 60 mL de água destilada aquecida a 90–100 °C, seguida da adição de 60 mL de ácido acético glacial, com agitação até homogeneização completa. Para o preparo do reagente cromogênico, misturaram-se três partes da solução de aplicação do reagente ácido com uma parte da solução de aplicação do reagente TBA, sendo utilizado imediatamente após o preparo.

Em tubos de vidro de 10 mL, foram adicionados 100 µL do sobrenadante de cada amostra de homogenato renal e 100 µL das soluções padrão de MDA, preparadas por diluição seriada do padrão de 200 µmol/L, obtendo-se as concentrações de 0, 5, 10, 20, 40, 60, 80 e 100 µmol/L. A cada tubo foram adicionados 100 µL do reagente clarificante e 4,0 mL do reagente cromogênico.

Os tubos foram selados com filme plástico (Parafilm) e incubados em banho-maria termostatizado a 100°C por 60 minutos, garantindo temperatura constante e imersão uniforme das amostras. Após a incubação, os tubos foram resfriados à temperatura ambiente sob água corrente por cerca de 5 minutos e, em seguida, centrifugados a 1.600 g por 10 minutos a 4°C em centrífuga refrigerada. O sobrenadante foi cuidadosamente coletado com micropipeta, evitando a aspiração do precipitado, e 250 µL de cada amostra foram transferidos para os poços de uma microplaca de 96 poços (Figura 8). A leitura da DO foi realizada a 532 nm em leitor de microplacas (LTEK INNO).

Figura 8 - Ensaio de TBARS para avaliação da peroxidação lipídica no parênquima renal



Fonte: Arquivo pessoal / Elaborada pela autora, 2026.

Nota: Placa de microtitulação exibindo o resultado da reação colorimétrica do método TBARS. A intensidade da coloração rósea/avermelhada é proporcional à concentração de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, principalmente o malondialdeído (MDA), um dos produtos finais da degradação oxidativa de lipídios de membrana. As colunas à esquerda (1 e 2) apresentam o gradiente da curva padrão, enquanto as demais colunas contêm as amostras dos grupos experimentais.

As concentrações de TBARS nas amostras foram calculadas pela interpolação dos valores de DO na curva padrão de MDA (0–100 $\mu\text{mol/L}$) e expressas em μmol de TBARS por grama de proteína ($\mu\text{mol/gprot}$), considerando a concentração proteica previamente determinada.

5.3 ANÁLISES HISTOPATOLÓGICAS

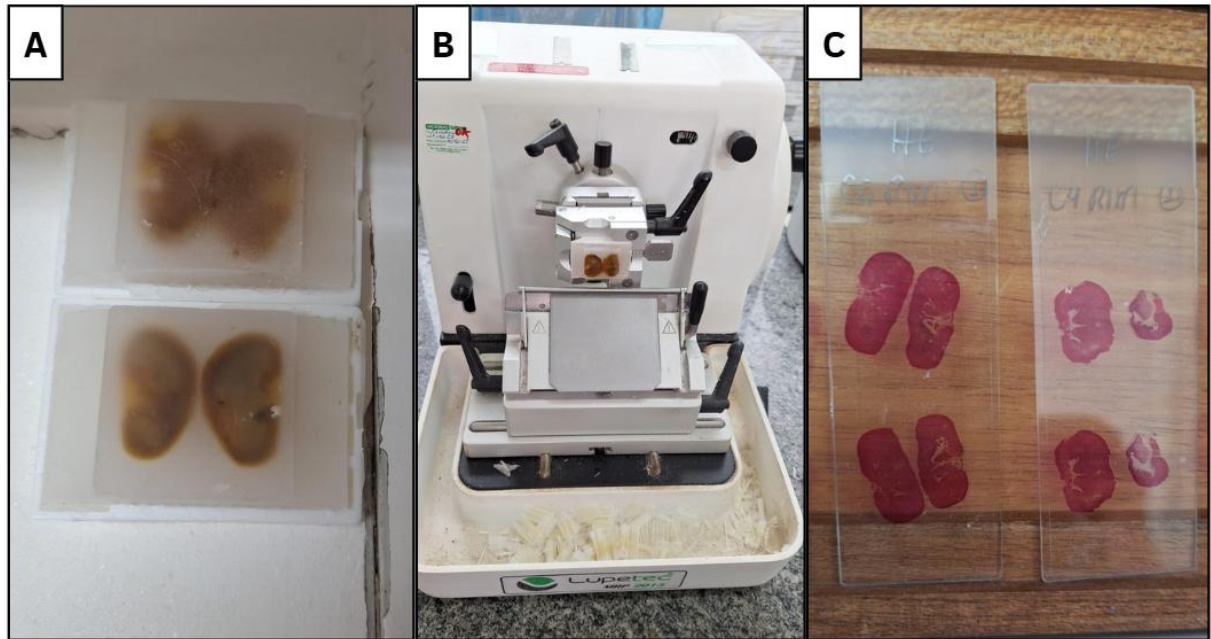
As amostras de rim foram preparadas para serem avaliadas por microscopia de luz (ML) em diferentes colorações.

5.3.1 Confecção das lâminas para microscopia de luz

O fragmento foi desidratado em uma sequência de álcoois (70%, 80%, 90%, 95%) e diafanizado em xilol (I, II e III). Após esse processamento, o fragmento foi incluído em parafina e o bloco foi submetido a cortes seriados de 2 μm de espessura.

Após a confecção, as lâminas foram colocadas na estufa por 30 minutos. Posteriormente foram realizadas as colorações de hematoxilina e eosina e picro-sírius (Figura 9). A análise morfológica foi realizada de acordo com o compartimento anatômico em que se encontra a lesão: glomerular (esclerose, hiper celularidade, expansão de matriz, isquemia, crescentes e hialinose), tubular (atrofia tubular e presença de cilindros) e intersticial (inflamação, fibrose e calcinose).

Figura 9 - Etapas do processamento histológico para confecção das lâminas renais



Fonte: Arquivo pessoal / Elaborada pela autora, 2026.

Nota: (A) Blocos de parafina contendo fragmentos de parênquima renal (rato); (B) Microtomia realizada em micrômetro rotativo (*Lupetec MRB 2013*), onde os blocos são seccionados em cortes ultrafinos (2 μm); (C) Lâminas histológicas finalizadas após o processo de coloração (Hematoxilina e Eosina - HE), apresentando cortes seriados do tecido renal prontos para a avaliação morfológica e morfométrica.

5.3.2 Coloração de hematoxilina e eosina

A coloração de hematoxilina e eosina (HE) é uma técnica histológica amplamente utilizada para a análise de estruturas celulares e teciduais.

Para sua realização, a lâmina foi inicialmente desparafinizada e hidratada. Em seguida, foi imersa em hematoxilina de Harris por 8 minutos, lavada em água corrente por 3 minutos e rapidamente passada em álcool ácido a 0,5%, seguida de nova lavagem em água corrente. Posteriormente, foi colocada quatro vezes em água amoniacal a 1% e novamente lavada em água corrente. Após essa etapa, a lâmina foi passada em álcool 95% e corada com eosina por 4 minutos. Finalizada a coloração, realizou-se nova passagem em álcool 95%, seguida da desidratação em três banhos de álcool absoluto, diafanização e montagem com lamínula. Ao término do procedimento, os núcleos celulares apresentam coloração azul/roxo, enquanto o citoplasma adquire tonalidade rósea, permitindo uma avaliação geral do corte histológico, incluindo aspectos como a celularidade glomerular, a integridade da estrutura tubular e a presença de vasos sanguíneos.

5.3.3 Coloração Picro-Sírius

A coloração de Picro-Sírius (PS) é o método padrão para a análise de fibras colágenas nos tecidos, sendo especialmente eficaz quando observada por meio de microscopia com luz polarizada. Essa técnica permite identificar com precisão áreas de fibrose, caracterizadas pela deposição de colágeno.

Para sua realização, o fragmento renal é inicialmente desparafinado e hidratado. Em seguida, a lâmina é imersa em solução de NORMAT, composta por Vermelho de Sírius a 0,1% em ácido pícrico saturado (129 g/L), por 45 minutos. Após esse período, realiza-se lavagem em água corrente. A próxima etapa consiste na coloração com hematoxilina de Harris por 3 a 4 minutos, seguida de rápida lavagem, desidratação em três banhos de álcool absoluto, diafanização e montagem da lâmina com lamínula. Ao final do procedimento, as fibras colágenas são evidenciadas em vermelho brilhante nas regiões de fibrose intersticial, enquanto os núcleos celulares apresentam coloração azul, proporcionando contraste adequado para avaliação histopatológica detalhada.

5.3.4 Análise morfológica

A análise histológica do modelo experimental foi realizada em colaboração com a médica patologista responsável no laboratório. Embora o ensaio não tenha adotado o protocolo duplo-cego para a leitura das lâminas, a avaliação foi conduzida de forma rigorosa empregando-se um sistema de escores pré-definidos (ausente, raros, discreto, moderado e acentuado) para garantir a reprodutibilidade dos dados.

A intensidade das alterações histopatológicas foi avaliada de forma semiquantitativa, utilizando-se um sistema de escores (0 a 4) adaptado à extensão do tecido renal comprometido, conforme detalhado na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios para análise histopatológica renal

Termo	Definição
Score semiquantitativo	
Ausente (0)	Ausência de lesão.
Raro (1)	Alteração mínima; observada ocasionalmente, atingindo até 5% da área.

Discreto (2)	Lesão leve, atingindo de 6% a 20% da área.
Moderado (3)	Achado presente de forma clara, atingindo de 21% a 50% da área.
Acentuado (4)	Lesão intensa, atingindo mais de 50% da área.

Definição dos achados histopatológicos

Cilindros hialinos	Estruturas homogêneas formadas por proteínas precipitadas nos túbulos renais.
Atrofia tubular	Redução no diâmetro dos túbulos, com células epiteliais reduzidas ou achatadas.
Calcinose	Depósito granular ou amorfo de material mineralizado no tecido renal.
Fibrose	Aumento de matriz extracelular (colágeno) no interstício renal.
Infiltrado inflamatório	Presença de leucócitos no interstício ou ao redor dos túbulos.

Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Nota: Graduação baseada em análise semiquantitativa da extensão das lesões por campo microscópico analisado.

As lâminas foram analisadas em microscópio óptico comum e as imagens capturadas por uma câmera digital acoplada para a realização da morfometria computadorizada pelo software AxionCam ICc 5 (Zeiss®).

5.4 BIÓPSIA RENAL

Foram incluídas amostras com diagnóstico histopatológico disponível e informações clínicas compatíveis, referentes a pacientes tabagistas, ex-tabagistas, etilistas e/ou ex-etilistas. Em total, foram analisadas informações de 197 biópsias renais de pacientes, obtidas a partir do banco de dados do Centro de Pesquisa em Rim (CePRim) da UFTM, no período de 1996 a 2025 e divididas em três grupos: Etilistas ($n = 68$), Tabagistas ($n = 59$) e Etilista e Tabagista ($n = 70$). Os dados obtidos a partir das solicitações de biópsia, incluindo informações clínico-laboratoriais, epidemiológicas e morfológicas descritas nos laudos, foram sistematizados e organizados em planilha eletrônica para análise estatística.

Os dados histopatológicos renal dos pacientes foram classificados por meio de avaliação

semiquantitativa das lesões, utilizando um sistema de escore ordinal variando de 0 a 4, de acordo com a extensão do acometimento tecidual presente na Tabela 1. Foram avaliados, de forma compartimental, parâmetros glomerulares, túbulo-intersticial e vasculares. Esse método baseia-se em sistemas padronizados de avaliação histológica semiquantitativa amplamente descritos na literatura, incluindo a *Banff Classification*, que emprega escores ordinais para quantificação da gravidade das lesões renais, garantindo reprodutibilidade e comparabilidade entre estudos experimentais e clínicos.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos dados, foi elaborada uma planilha eletrônica, e o processamento estatístico foi realizado utilizando o software GraphPad Prism (versão 8.0) e o Jamovi (versão 2.6).

Inicialmente, os dados foram submetidos aos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk. Para as variáveis que apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variâncias, foram utilizados testes paramétricos. Na comparação entre 2 grupos, foi utilizado o teste “t” de Student (t), enquanto na comparação entre 3 ou mais grupos aplicou-se a análise de variância de uma via ANOVA (F), seguida do pós-teste de Tukey para múltiplas comparações. Para variáveis com distribuição não normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney (U) para a comparação entre 2 grupos e Kruskal-Wallis (H) na comparação entre 3 ou mais grupos, seguido do pós-teste de Dunn. Adicionalmente, quando aplicável, foi empregada a análise de variância de duas vias ANOVA, seguida do pós-teste de Tukey para múltiplas comparações.

As proporções foram comparadas por meio do teste de qui-quadrado (χ^2) ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. As correlações entre variáveis foram avaliadas pelos testes de Pearson (r) ou Spearman (r_s), de acordo com a distribuição dos dados. Para avaliar os preditores de dano tecidual, foi utilizada a Regressão Logística Binomial (modelo logit). Os resultados foram expressos em Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95%.

As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição das variáveis.

6 RESULTADOS

Serão apresentados os resultados obtidos ao longo do estudo, estruturados em duas seções principais. Inicialmente, os achados referentes ao modelo experimental em ratos. Em seguida, os dados coletados de pacientes humanos pelo biobanco do Centro de Pesquisa em Rim (CePRim).

6.1 MODELO EXPERIMENTAL

A avaliação do modelo experimental compreende a análise dos parâmetros fisiológicos e estruturais renal dos animais submetidos aos protocolos de exposição ao álcool, tabaco e à associação de ambas as substâncias. Os dados a seguir detalham o impacto sistêmico e renal dessas intervenções.

6.1.1 Evolução do peso corporal, parâmetros bioquímicos e função renal

Ao término do experimento, observou-se que todos os grupos apresentaram ganho de peso em relação aos seus valores iniciais (Tabela 2; Figura 10). O grupo Controle (C) aumentou seu peso corporal em 33,9% ao longo do protocolo, enquanto o grupo Álcool (A) aumentou 22,5%. Já os animais do grupo Tabaco (T) apresentaram uma redução no crescimento, com um aumento de apenas 10,1% em relação ao peso inicial. O maior impacto foi observado no grupo Álcool + Tabaco (A+T), que obteve um ganho de apenas 3,0%, atingindo o menor ganho de peso médio final absoluto de toda a amostragem ($8,2 \pm 3,2$ g).

Em relação ao consumo de líquidos, o Grupo A+T também manteve a menor média de ingesta hídrica diária ($22,7 \pm 0,7$ mL) comparado com o Grupo Controle (C) ($p < 0,000,1$). O Grupo T e o Grupo A também apresentaram diminuição significativa em comparação ao Grupo C ($p = 0,0004$ e $p = 0,0001$, respectivamente). O consumo de álcool foi semelhante entre o grupo exposto apenas à substância ($5,01 \pm 1,61$ mL) e o grupo de associação ($4,55 \pm 0,15$).

Tabela 2 – Avaliação do Peso Corporal e Ingestão Hídrica

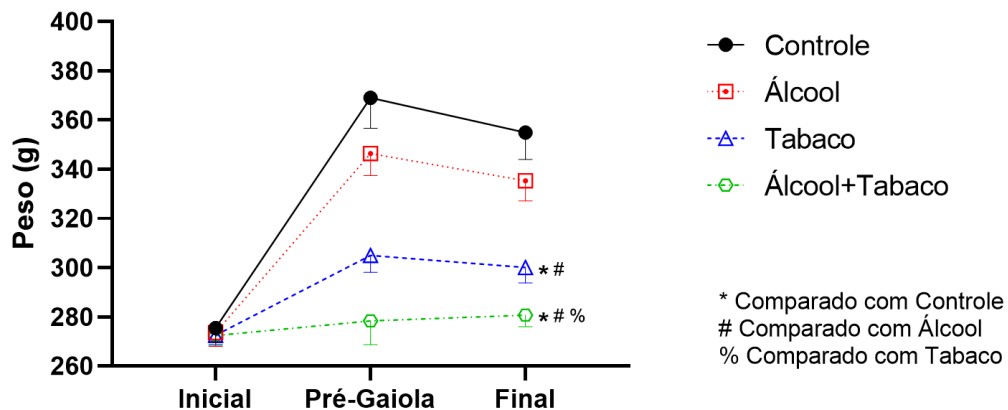
	Peso Inicial (g)	Peso Final - Após Gaiola Metabólica (g)	Ganho de Peso (g)	Ingesta Hídrica água/álcool (mL)
Controle				
Média ± DP	275,5±20,1	354,9±38,0	93,4±34,7	34,8±4,4 / 0,0±0,0
Grupo Álcool				
Média ± DP	273,6±19,3	335,3±28,1	61,6±20,8	25,0±8,0*** / 5,0±1,6
Grupo Tabaco				
Média ± DP	272,5±13,4	300,0±21,8***#	27,5±13,8	25,8±4,0*** / 0,0±0,0
Grupo Álcool+Tabaco				
Média ± DP	272,4±13,9	280,6±15,9****#%	8,2±3,2	22,7±0,7**** / 4,5±0,1

Fonte: Elaborada pela autora (2026).

Nota: Dados expressos em Média ± Desvio Padrão ($n=12$ por grupo). g: gramas; mL: mililitros.

“***” Indica diferença estatística em relação ao grupo Controle. “#” Indica diferença estatística em relação ao grupo Álcool. “%” Indica diferença estatística entre os grupos Tabaco e Álcool+Tabaco.

Figura 10 – Evolução do peso corporal dos animais ao longo do período experimental



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

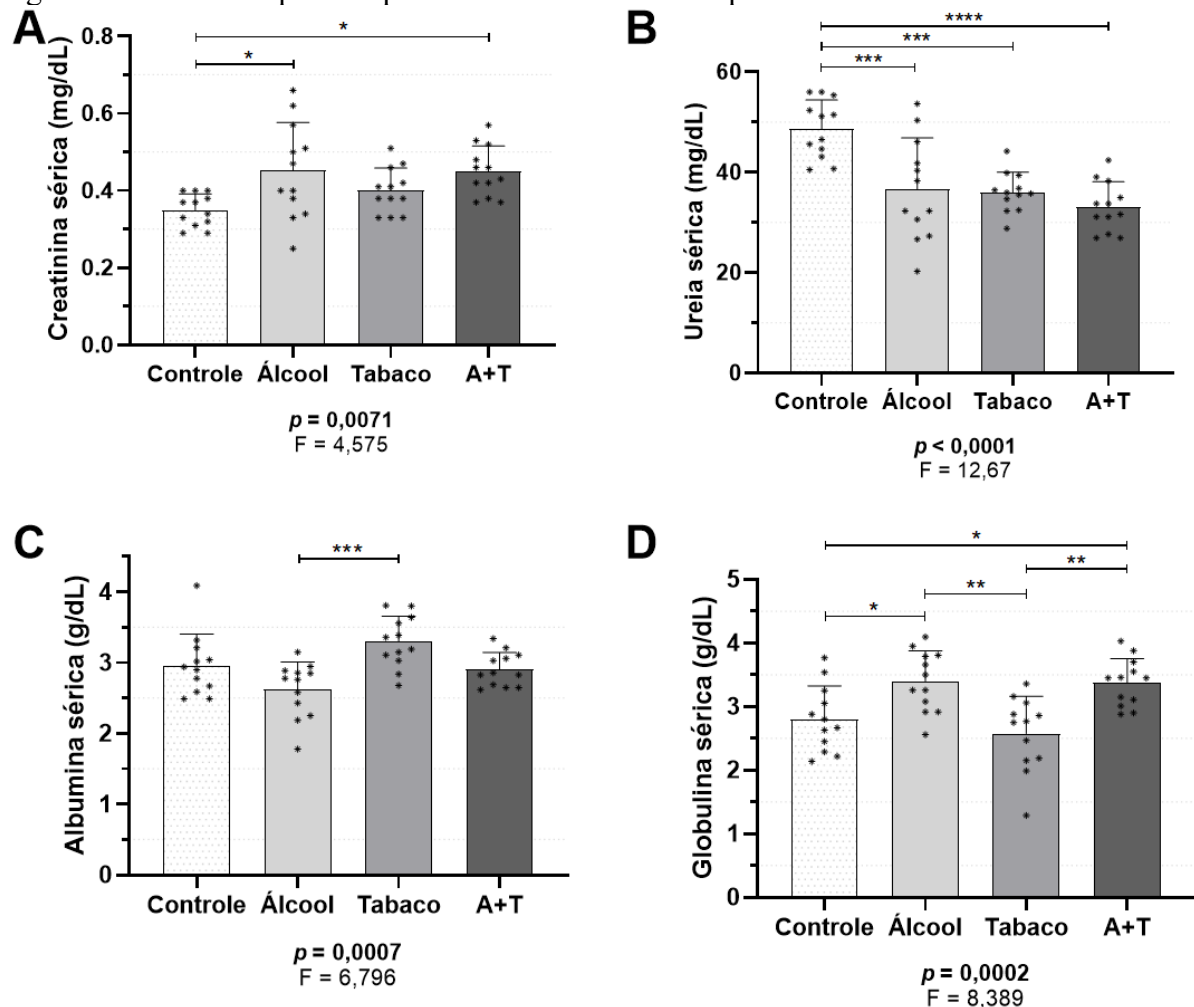
Notas: Os dados representam a média ± erro padrão da média (EPM) ($n=12$ por grupo). No momento Final, observou-se redução significativa do ganho de peso nos grupos expostos ao tabaco isolado ou em associação ao álcool. As comparações múltiplas foram realizadas através da ANOVA de duas vias seguidas pelo pós-teste de Tukey. “***” Indica diferença estatística em relação ao grupo Controle ($p < 0,001$). “#” Indica diferença estatística em relação ao grupo Álcool ($p < 0,05$). “%” Indica diferença estatística entre os grupos Tabaco e Álcool+Tabaco ($p = 0,0346$). Valores de p ajustados: Controle vs. Tabaco ($p = 0,0008$); Controle vs. Álcool+Tabaco ($p < 0,0001$); Álcool vs. Tabaco ($p = 0,0109$); Álcool vs. Álcool+Tabaco ($p < 0,0001$).

A avaliação dos marcadores de filtração glomerular apresentou um aumento significativo nos níveis de Creatinina Sérica nos grupos A e A+T em comparação com o grupo C ($p < 0,05$) (Fig. 11A). Paralelamente, os níveis de Ureia Sérica apresentaram uma redução em todos os grupos tratados em comparação ao grupo C ($p < 0,001$; Fig. 11B). O Clearance de

Creatinina, também apresentou uma redução em todos os grupos expostos às substâncias ($p < 0,0001$).

No perfil proteico plasmático, a Albumina sérica (Fig. 11C) demonstrou um aumento isolado no grupo T quando comparado ao grupo A ($p = 0,0007$). Já a Globulina sérica (Fig. 11D) apresentou elevação nos grupos A e A+T, com diferenças estatísticas tanto em relação ao grupo Controle quanto ao grupo Tabaco ($p = 0,0002$).

Figura 11 - Perfil bioquímico plasmático dos modelos experimentais



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

(A) Concentração de Creatinina Plasmática (mg/dL); (B) Concentração de Ureia Plasmática (mg/dL); (C) Níveis de Albumina Plasmática (g/dL); (D) Níveis de Globulina Plasmática (g/dL) dos animais pertencentes aos grupos Controle, Álcool, Tabaco e Álcool + Tabaco (A+T). Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão ($n=12$ /grupo). As diferenças estatísticas foram determinadas por ANOVA one-way, seguidas pelo pós-teste de Tukey com múltiplas comparações. Diferenças significativas entre os grupos são indicadas por * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

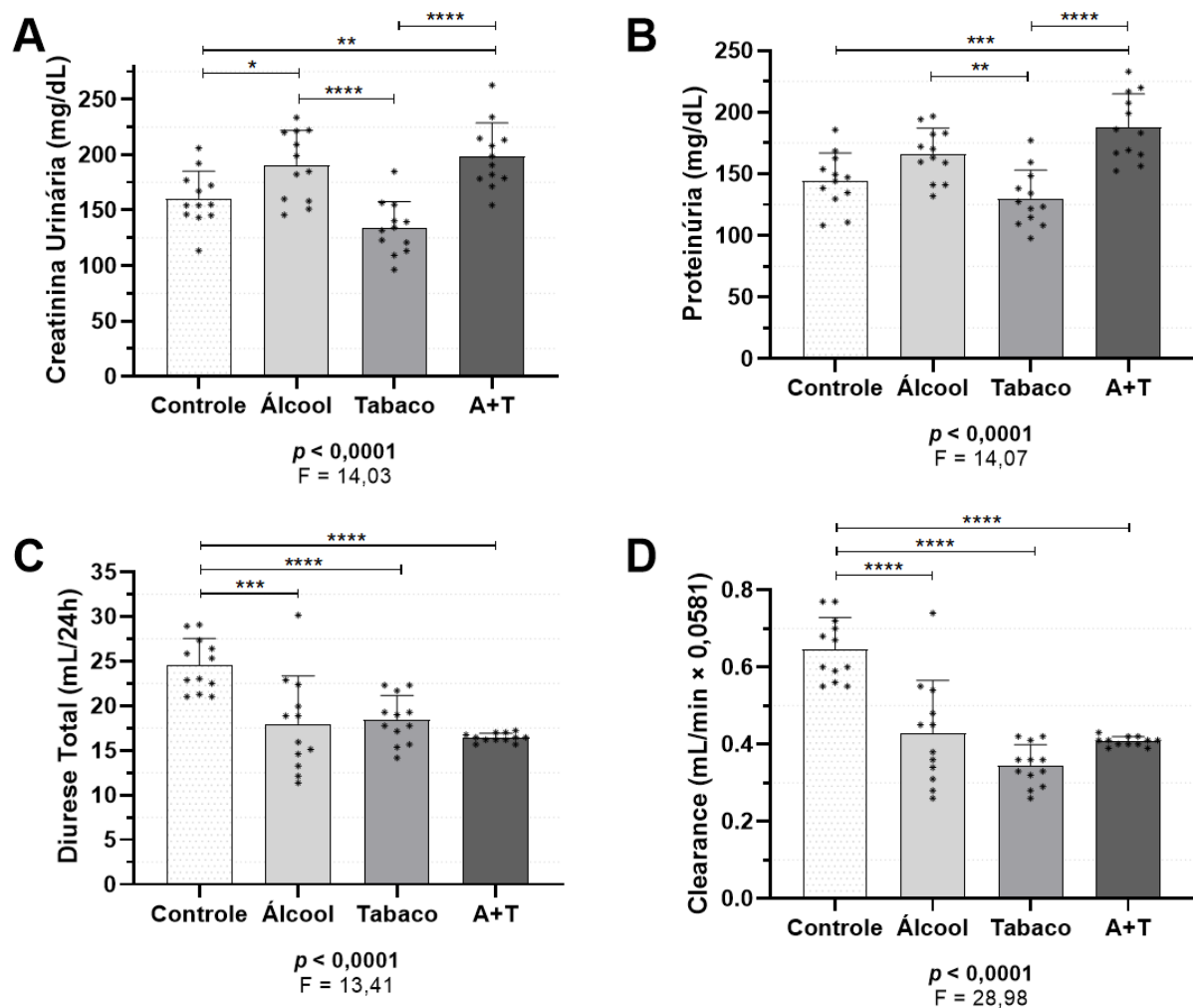
Dentro dos parâmetros urinários, houve um aumento significativo da Creatinina Urinária (Fig. 12A) nos grupos A ($p = 0,0496$) e A+T ($p = 0,0073$) em comparação com o

grupo C, havendo também uma redução no grupo T comparados aos grupos A e A+T ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$, respectivamente).

A Proteinúria (Fig. 12B) avaliada apresentou aumento significativo no grupo A+T ($p = 0,0002$) em relação ao grupo C, e o grupo T expressou uma diminuição quando comparado aos grupos A ($p = 0,0025$) e A+T ($p < 0,0001$).

Paralelamente, observou-se uma redução na Diurese Total (Fig. 12C) em todos os grupos expostos às substâncias ($p < 0,0001$), e o grupo A+T apresentou o menor volume urinário médio ($16,45 \pm 0,50$ mL). Esse prejuízo funcional foi confirmado pelo Clearance de Creatinina (Fig. 12D), que também demonstrou uma queda na depuração da creatinina em todos os grupos experimentais quando comparados ao grupo C ($p < 0,0001$).

Figura 12 – Perfil urinário e depuração de creatinina dos modelos experimentais

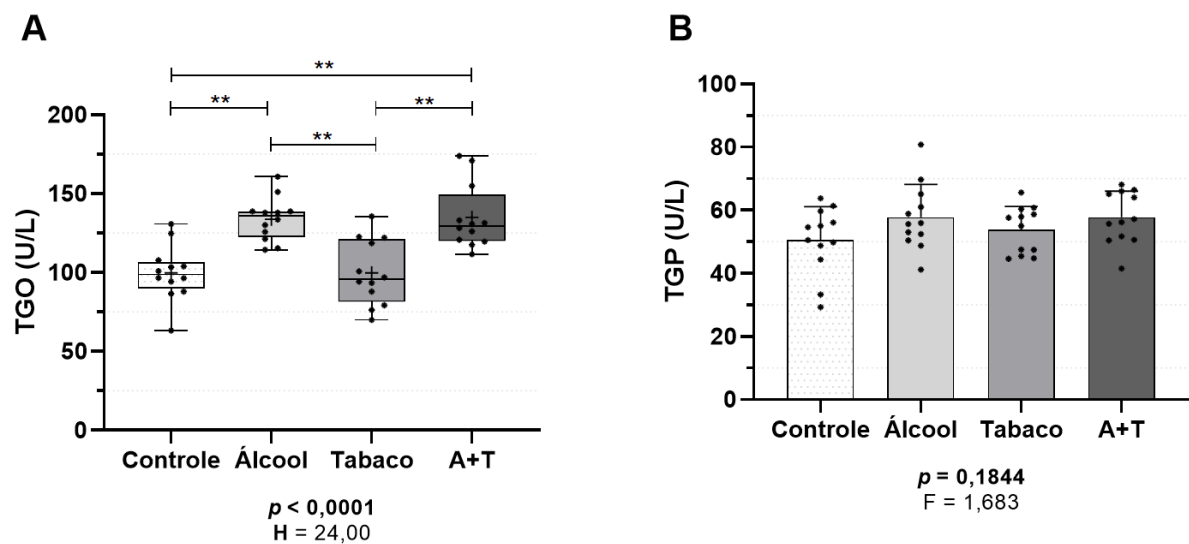


Fonte: Elaborada pela autora, 2026.
(A) Creatinina urinária (mg/dL); (B) Proteinúria (mg/dL); (C) Diurese total (mL/24h); (D) Clearance de creatinina (mL/min $\times$ 0,0581) dos animais pertencentes aos grupos Controle, Álcool, Tabaco e Álcool + Tabaco (A+T). Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão ($n=12$ /grupo). As diferenças estatísticas foram determinadas

por ANOVA one-way, seguidas pelo pós-teste de Tukey com múltiplas comparações. Diferenças significativas entre os grupos são indicadas por * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

Os níveis plasmáticos de TGO/AST (Fig. 13A) demonstrou que os grupos expostos ao álcool (grupos A e A+T) apresentaram aumento significativo quando comparados ao grupo C ($p = 0,0016$ e $p = 0,0056$, respectivamente). Em contrapartida, a avaliação da TGP/ALT sérica (Fig. 13B) demonstrou estabilidade entre todos os grupos ($p = 0,1844$; $F = 1,683$).

Figura 13 – Avaliação das transaminases plasmáticas dos animais do modelo experimental



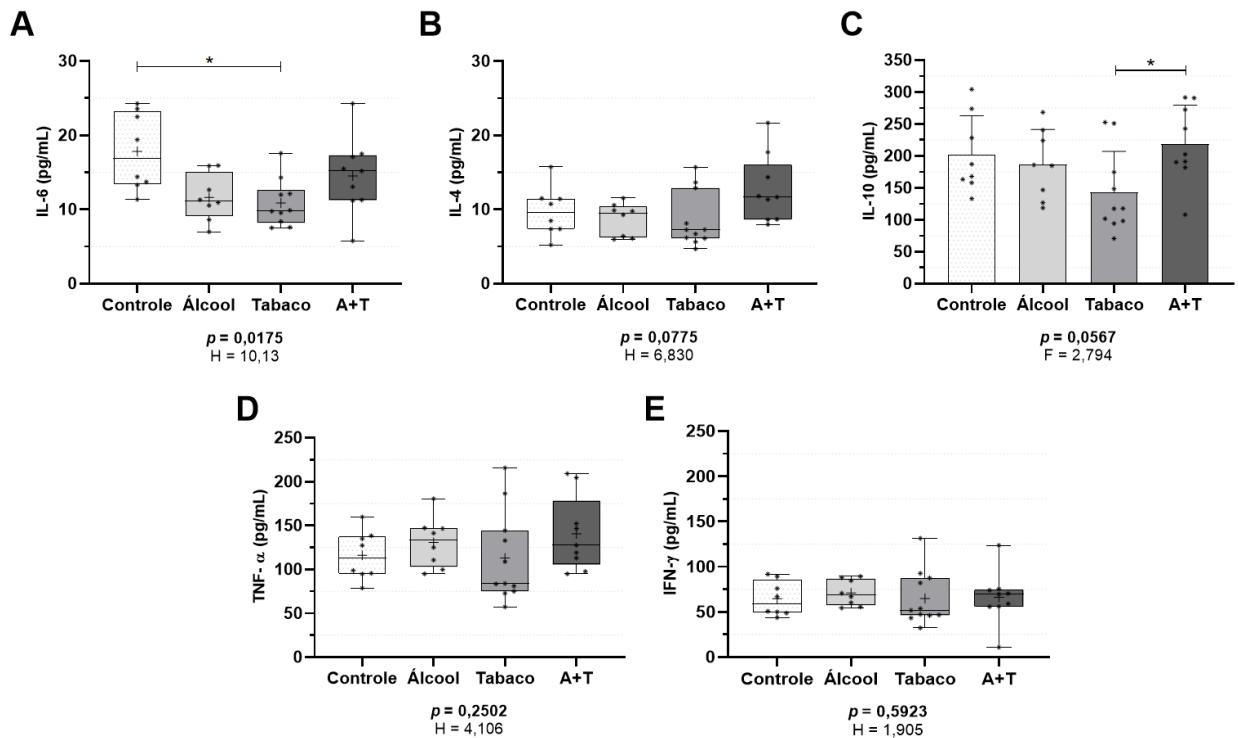
Fonte: Elaborada pela autora, 2026. (A) Concentração de Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO) (U/L); (B) Concentração de Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) (U/L) dos animais pertencentes aos grupos Controle, Álcool, Tabaco e Álcool + Tabaco (A+T). Os dados de TGO estão apresentados na forma de boxplot (mediana, quartis e amplitude total) e os de TGP estão expressos em média $\pm$ desvio padrão, acompanhados dos pontos individuais de cada animal. As diferenças estatísticas foram determinadas pelo teste de Kruskal–Wallis seguido do pós-teste de Dunn com múltiplas comparações (painel A) ou por ANOVA de uma via (painel B). Os valores de p global e os índices das estatísticas H e F estão apresentados em cada painel. Diferenças significativas entre os grupos são indicadas por ** $p < 0,01$. UL: limite superior de normalidade.

6.1.2 Dosagem de citocinas e quimiocinas no tecido renal

Observou-se uma redução significativa nos níveis de IL-6 (Fig. 14A) no grupo T em comparação ao grupo C ($p = 0,0175$). Os níveis de IL-4 (Fig. 14B) não apresentaram variações estatísticas entre os grupos, embora tenha sido notada uma tendência de elevação no grupo A+T ($p = 0,0775$).

Em relação à citocina anti-inflamatória IL-10 (Fig. 14C), houve uma redução no grupo T em comparação ao grupo A+T apenas no pós-teste, não obtendo significância global ($p = 0,0567$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os níveis teciduais de TNF- α (Fig. 14D) e IFN- γ (Fig. 14E) ($p > 0,05$).

Figura 14 – Níveis teciduais de citocinas (ELISA) no homogenato renal dos animais

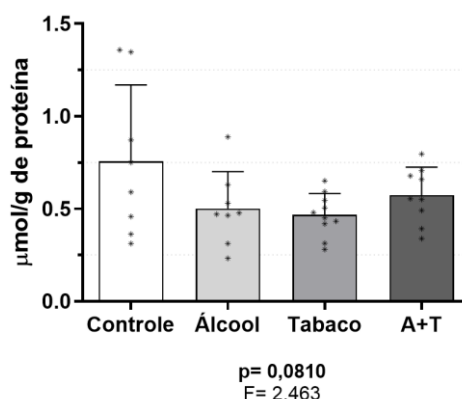


Fonte: Elaborada pela autora, 2026. (A) IL-6; (B) IL-4; (C) IL-10; (D) TNF- α ; (E) IFN- γ dos animais pertencentes aos grupos Controle (n=8), Álcool (n=8), Tabaco (n=11) e a associação Álcool + Tabaco (A+T) (n=9). Os dados estão expressos em box-plot (mediana e quartis) ou média $\pm$ erro padrão, conforme a distribuição. As análises estatísticas foram realizadas por ANOVA seguida de pós-teste de Tukey com múltiplas comparações ou pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn com múltiplas comparações (painel C). Diferenças significativas são indicadas por * $p < 0,05$.

6.1.3 Dosagem de peroxidação lipídica

A análise estatística (Fig. 15) não revelou diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,0810$).

Figura 15 – Avaliação da peroxidação lipídica tecidual (TBARS) nos grupos experimentais



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: Os dados representam a concentração de malondialdeído em $\mu\text{mol/g}$ de proteína e estão expressos em média $\pm$ desvio padrão. Os grupos experimentais analisados foram: Controle (n=8), Álcool (n=8), Tabaco (n=11) e a associação Álcool + Tabaco (A+T) (n=9). A análise estatística foi realizada por meio da ANOVA de uma via.

6.1.4 Análise histopatológica renal

A análise por microscopia de luz do grupo C revelou parênquima renal preservado, com estruturas íntegras e sem qualquer evidência de degeneração ou necrose celular. Ademais, os glomérulos mantiveram-se completamente intactos, não sendo identificada nenhuma alteração em nenhum dos grupos expostos (Álcool, Tabaco e A+T).

A incidência de lesões histopatológicas (Tabela 3) evidenciou a presença de infiltrado inflamatório mononuclear em 100% dos animais do grupo A e 81,8% do grupo T, com diferença estatística entre os grupos A e T quando comparado com o grupo C ($p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente) (Fig. 16A). No grupo da associação (A+T), a incidência foi de 50%. Essa alteração é ilustrada na Fig. 15D, onde se observa um intenso e difuso infiltrado de células mononucleares no interstício renal, acompanhado de desorganização da arquitetura tubular.

Embora a fibrose tubular tenha apresentado escores mais elevados no grupo A (37,5%), não foi observado diferença estatística significativa na comparação global ($p = 0,3148$) (Fig. 16B). Contudo, a coloração de Picro-Sírius sob luz polarizada (Fig. 15E) permitiu identificar focos de deposição de colágeno (birrefringência amarela-esverdeada) circundando os túbulos renais, evidenciando o início do processo de cicatrização fibrótica.

Quanto à atrofia tubular (Fig. 16C), também observou-se maior porcentagem (62,6%) no grupo A e um aumento significativo no escore quando comparado ao grupo C e ao grupo T ($p = 0,0167$ e $p = 0,0429$, respectivamente). A morfologia da lesão é caracterizada pelo achatamento do epitélio tubular e dilatação do lúmen (Fig. 16F).

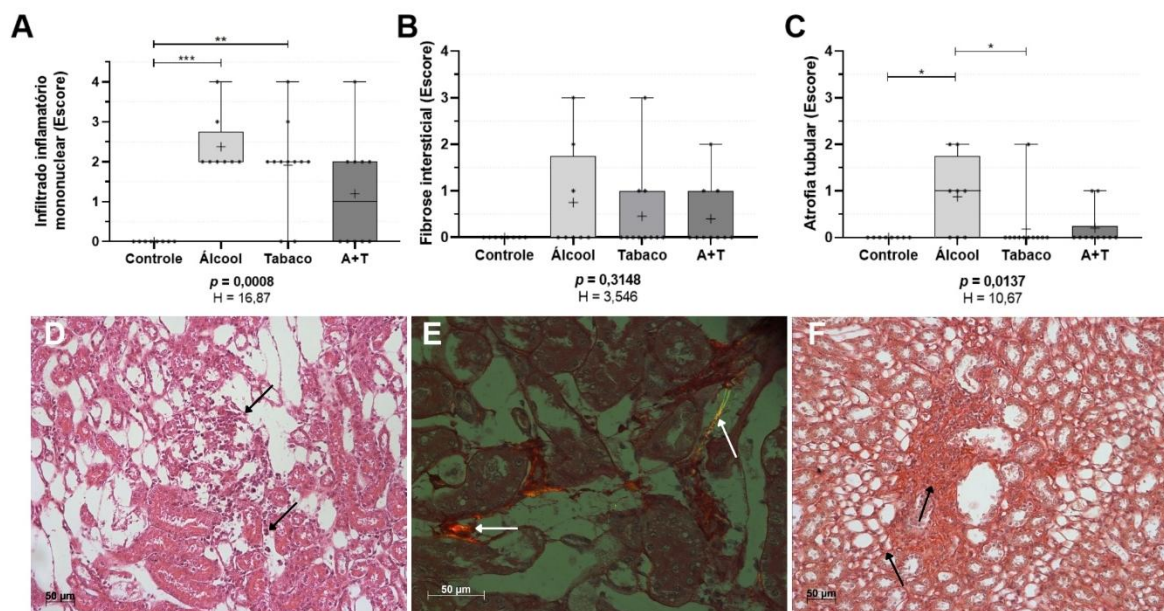
Tabela 3 – Incidência de lesões histopatológicas renais nos grupos experimentais

	Controle (n=8)	Álcool (n=8)	Tabaco (n=11)	A+T (n=10)	<i>p</i>
Infiltrado inflamatório mononuclear n (%)	0 (0%)	8 (100%)	9 (81,8%)	5 (50,0%)	0,0002
Fibrose intersticial n (%)	0 (0%)	3 (37,5%)	3 (27,3%)	3 (30,0%)	0,3140
Atrofia tubular n (%)	0 (0%)	5 (62,6%)	1 (9,1%)	2 (20,0%)	0,0110
Cilindros hialinos n (%)	5 (62,6%)	6 (75,0%)	11 (100%)	8 (80,0%)	0,2063
Calcinose n (%)	1 (12,1%)	1 (12,1%)	1 (9,1%)	4 (40,0%)	0,2594

Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%). Valor *p* referente ao teste Qui-quadrado de Pearson ($p < 0,05$). n: número de casos.

Figura 16 – Análise histopatológica quantitativa e qualitativa do tecido renal



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: Os gráficos (A–C) representam os escores (0 a 4) atribuídos para cada parâmetro histopatológico analisado: A) Infiltrado inflamatório; B) Atrofia tubular; C) Fibrose, nos diferentes grupos experimentais: Controle, Álcool, Tabaco e Álcool + Tabaco (A+T). Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. A linha horizontal no interior das caixas representa a mediana, o símbolo (+) indica a média aritmética e os pontos individuais representam a distribuição dos animais em cada grupo. A análise estatística foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn com múltiplas comparações. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** p

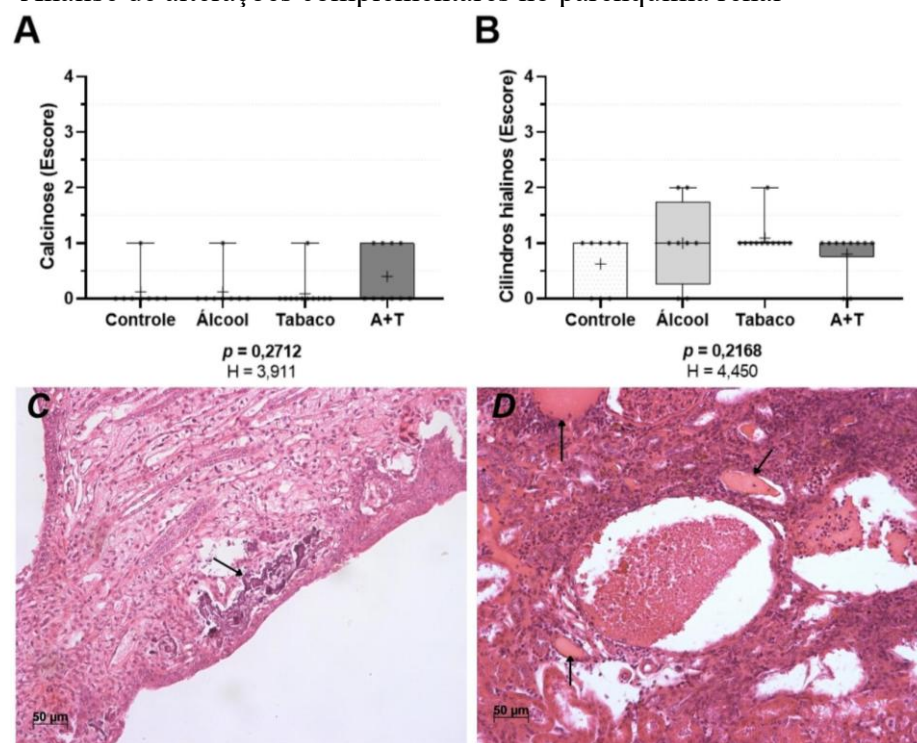
< 0,001. Fotomicrografias (D–F) representativas do parênquima renal evidenciando: (D) infiltrado inflamatório intersticial (20x); (E) fibrose intersticial (40x); (F) atrofia tubular (20x). Barra de escala: 50 μ m.

Embora não tenham atingido significância estatística, outras alterações como cilindros hialinos e calcinose foram observadas nos grupos tratados e no grupo controle (Tabela 3).

O escore de Calcinose (Fig. 17A) demonstrou uma maior pontuação no grupo A+T, mas sem significância global ($p = 0,2712$). Os depósitos de material mineralizado (basofílicos) foram identificados no parênquima renal, sugerindo focos de calcificação distrófica decorrentes da lesão tecidual (Fig. 17D).

Por fim, a presença de Cilindros Hialinos (Fig. 17B) apresentou maior variabilidade no grupo A, embora sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,2168$). Morfologicamente, observou-se a presença de material proteico eosinofílico preenchendo o lúmen de túbulos dilatados (Fig. 17E).

Figura 17 – Análise de alterações complementares no parênquima renal



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

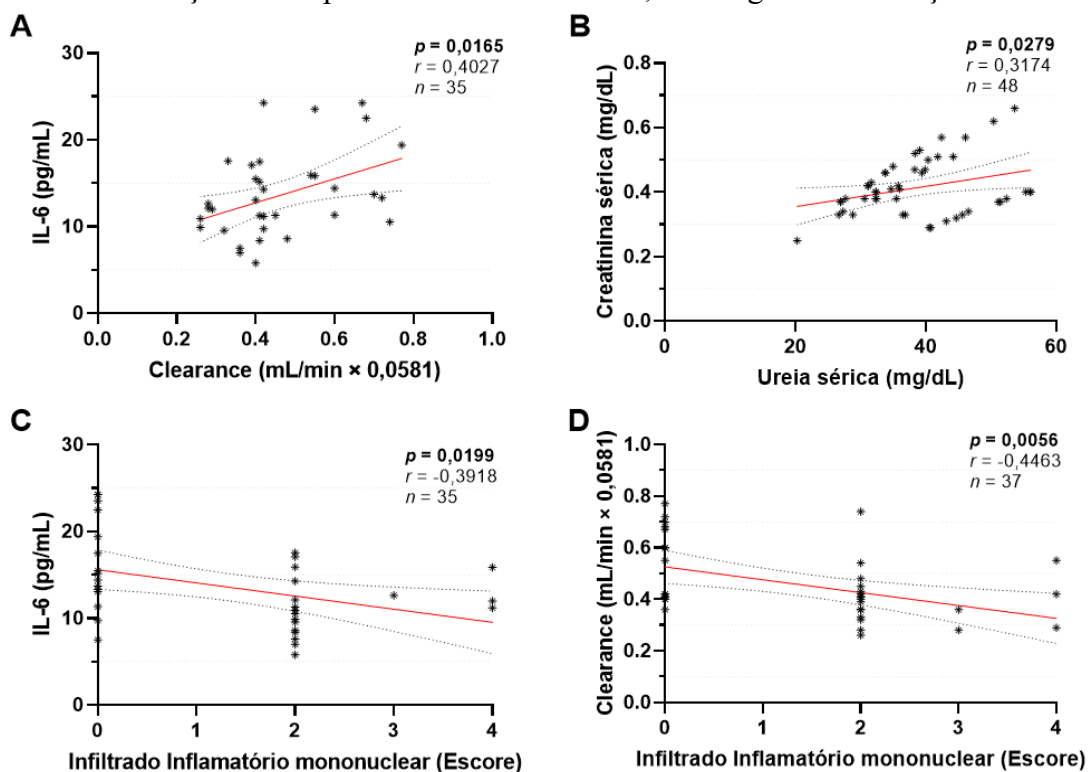
Notas: Os gráficos representam os escores (0 a 4) atribuídos para cada parâmetro histopatológico analisado: A) Calcinose; B) Cilindros hialinos, nos diferentes grupos experimentais: Controle, Álcool, Tabaco e Álcool + Tabaco (A+T). Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. A linha horizontal no interior das caixas representa a mediana, o símbolo (+) indica a média aritmética e os pontos individuais representam a distribuição dos animais em cada grupo. A análise estatística foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn com múltiplas comparações. Fotomicrografias (D-E) representativas do parênquima renal evidenciando: (D) Calcinose (20x); (E) Cilindros hialinos (20x). Barra de escala: 50 μ m.

6.1.5 Análise de correlação entre parâmetros bioquímicos e histopatológicos

Observou-se correlação positiva entre os níveis teciduais de IL-6 e o Clearance de Creatinina ($r = 0,4027$; $p = 0,0165$; Fig. 18A) e entre a Creatinina e a Ureia ($r = 0,3174$; $p = 0,0279$; Fig. 18B).

Ao correlacionar a morfologia com os dados bioquímicos, o Escore de Infiltrado Inflamatório demonstrou correlações negativas com a IL-6 tecidual ($r = -0,3918$; $p = 0,0199$; Fig. 18C) e com o Clearance de Creatinina ($r = -0,4463$; $p = 0,0056$; Fig. 18D).

Figura 18 - Correlações entre parâmetros inflamatórios, histológicos e de função renal



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: (A) IL-6 e Clearance; (B) Creatinina plasmática e Ureia plasmática; (C) IL-6 e Escore de infiltrado inflamatório; (D) Clearance e Escore de infiltrado inflamatório. Os dados foram analisados por correlação de Pearson (painel B) e Spearman (painéis A, C-D), sendo apresentados os coeficientes de correlação (r) e os respectivos valores de p . As linhas contínuas representam a regressão linear e as linhas pontilhadas indicam o intervalo de confiança de 95%.

6.2 PACIENTES HUMANOS

Após a caracterização dos danos renais e das correlações funcionais no modelo experimental, procedeu-se à análise dos dados clínicos e laboratoriais da amostra de pacientes humanos.

6.2.1 Caracterização epidemiológica e clínica da amostra

No que tange ao gênero (Tabela 4), observou-se uma predominância do sexo masculino ($p = 0,0009$) nos grupos Etilista (77,94%) e grupo Etilista e Tabagista (80,0%), enquanto o grupo Tabagista apresentou uma distribuição mais homogênea entre os sexos.

Quanto à idade (Tabela 4), o grupo Tabagista apresentou a maior média de idade ($53,1 \pm 13,4$ anos), sendo significativamente superior ao grupo Etilista ($43,4 \pm 14,0$ anos) ($p = 0,0006$).

Em relação às Comorbidades (Tabela 4), a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) demonstrou uma variação estatística entre os grupos ($p = 0,0230$). Destaca-se o grupo de consumo combinado que apresentou a maior prevalência de hipertensos (71,4%). Por outro lado, a prevalência de *Diabetes Mellitus* (DM) não apresentou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,3546$), mantendo-se entre 14,7% e 23,7% da amostra.

Tabela 4 - Caracterização epidemiológica dos grupos de estudo

	Grupo Etilista (n=68)	Grupo Tabagista (n=59)	Grupo Etilista e Tabagista (n=70)	p
Gênero, n (%)				
Feminino	15 (22,1%)	28 (47,5%)	14 (20,0%)	0,0009*
Masculino	53 (77,9%)	31 (52,5%)	56 (80,0%)	
Idade (anos)				
Média ± DP	43,4 ± 14,0 ^a	53,1 ± 13,4 ^b	47,8 ± 14,7	0,0006**
Comorbidades, n (%)				
Hipertensão Arterial	33 (48,5%)	35 (59,3%)	50 (71,4%)	0,0230*
Diabetes Mellitus	10 (14,7%)	14 (23,7%)	11 (15,7%)	0,3546
Perfil Etilico, n (%)				
Etilista ativo	60 (88,2%)	-	-	-
Ex-etilista	8 (11,8%)	-	-	-
Perfil Tabágico, n (%)				
Tabagista ativo	-	30 (50,8%)	-	-
Ex-tabagista	-	29 (49,2%)	-	-
Perfil combinado, n (%)				
Uso ativo de ambos	-	-	27 (38,6%)	-
Ex-usuário de ambos	-	-	19 (27,1%)	-
Tabagista ativo e Ex-etilista	-	-	4 (5,7%)	-
Etilista ativo e Ex-tabagista	-	-	20 (28,6%)	-

Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: n: número de casos; DP: desvio padrão. *: Teste Qui-quadrado. **: Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. Letras distintas na mesma linha indicam diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

6.2.2. Avaliação da função renal e perfil bioquímico

Na Tabela 5 observamos os parâmetros de função renal. É observado que a proteinúria de 24 horas apresentou níveis elevados em todos os grupos. O grupo Etilista e Tabagista expôs maior média de excreção proteica ($5.298,5 \pm 5.065,8$ mg/24h).

Os marcadores de filtração glomerular reforçam esse cenário de dano (Tabela 5). A Creatinina Plasmática manteve-se elevada em todos os grupos, com médias variando de 2,6 a 3,9 mg/dL. Consequentemente, o Clearance de Creatinina médio está reduzido, com os menores valores observados no grupo Etilista e Tabagista ($43,1 \pm 31,8$ mL/min).

A Ureia Plasmática apresentou valores acima da normalidade em todas as categorias, atingiu maior média no grupo da associação ($99,7 \pm 82,9$ mg/dL). Por fim, os níveis de Albumina Plasmática mantiveram-se constantes e discretamente reduzidos em todos os grupos (3,0 a 3,1 g/dL).

Tabela 5 – Caracterização clínico-laboratorial dos pacientes humanos

	Grupo Etilista (n=68)	Grupo Tabagista (n=59)	Grupo Etilista e Tabagista (n=70)
Proteinúria (mg/24h)			
Média $\pm$ DP	4.579,6 $\pm$ 4.769,0	4.837,6 $\pm$ 5.948,7	5.298,5 $\pm$ 5.065,8
Creatinina Sérica (mg/dL)			
Média $\pm$ DP	3,5 $\pm$ 4,8	2,6 $\pm$ 2,6	3,9 $\pm$ 4,1
Clearance de Creatinina (mL/min)			
Média $\pm$ DP	48,9 $\pm$ 41,9	59,7 $\pm$ 48,5	43,1 $\pm$ 31,8
Ureia Sérica (mg/dL)			
Média $\pm$ DP	79,0 $\pm$ 66,3	79,3 $\pm$ 47,6	99,7 $\pm$ 82,9
Albumina Sérica (g/dL)			
Média $\pm$ DP	3,0 $\pm$ 0,9	3,1 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 1,4

Fonte: Elaborada pela autora (2026).

Nota: Dados expressos em Média $\pm$ Desvio Padrão. Valores de Referência (VR): Proteinúria (< 150 mg/24h); Creatinina plasmática (0,70 a 1,30 mg/dL); Clearance de Creatinina (> 90 mL/min); Ureia plasmática (15 a 45 mg/dL); Albumina plasmática (3,5 a 5,2 g/dL). Os valores médios de clearance encontrados (43,1 a 59,7 mL/min) situam a maioria dos pacientes no Estágio 3 da Doença Renal Crônica (Filtração Glomerular entre 30-59 mL/min), conforme as diretrizes do KDIGO.

DP: desvio padrão; mg: miligramas; dL: decilitro; g: gramas; mL: mililitros; min: minuto; *n*: número de pacientes em cada grupo.

6.2.3. Achados histopatológicos em pacientes humanos

Diante da análise histopatológica (Tabela 6) o infiltrado inflamatório mononuclear e a fibrose foram as lesões mais frequentes, atingindo índices superiores a 84% em todas as categorias. O grupo Etilista e Tabagista apresentou maior incidência de infiltrado inflamatório mononuclear (90,0%), enquanto a fibrose foi mais prevalente no grupo Tabagista (93,9%). A atrofia tubular foi observada em 81,8% dos indivíduos que associavam álcool e tabaco.

Outras alterações, como a presença de cilindros hialinos, foram identificadas em aproximadamente um terço da amostra em cada grupo. Em contrapartida, a presença de calcinose apresenta a menor incidência, sendo menos frequente no grupo da associação (1,0%).

Tabela 6 – Incidência de alterações histopatológicas renais na amostra de pacientes humanos

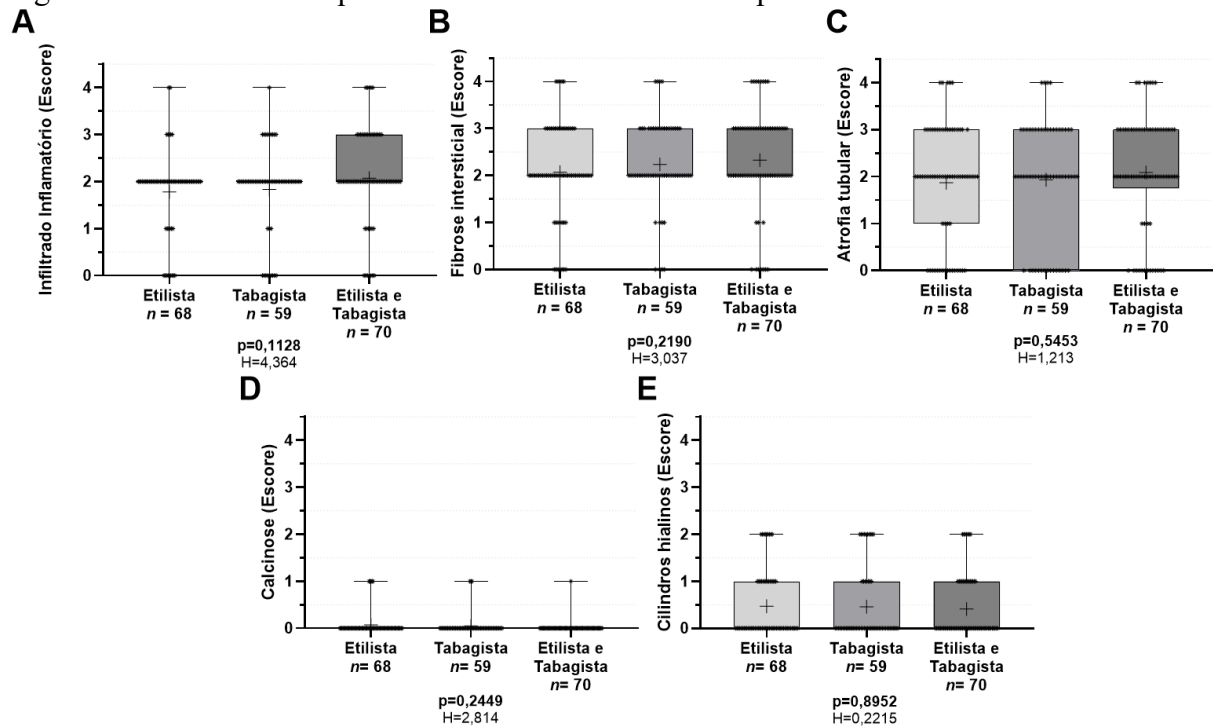
	Grupo Etilista (n=68)	Grupo Tabagista (n=59)	Grupo Etilista e Tabagista (n=70)
Fibrose intersticial n (%)	61 (89,9%)	55 (93,9%)	63 (90,0%)
Infiltrado inflamatório mononuclear n (%)	59 (86,8%)	50 (84,8%)	63 (90,0%)
Atrofia tubular n (%)	52 (76,7%)	44 (74,7%)	57 (81,8%)
Cilindros hialinos n (%)	23 (33,3%)	17 (28,3%)	23 (32,3%)
Calcinose n (%)	5 (7,0%)	3 (5,0%)	1 (1,0%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: Dados expressos em frequência absoluta (n) e em porcentagem (%).

A gradação semiquantitativa das lesões renais em humanos confirmou a cronicidade dos achados histopatológicos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os grupos para os escores de Infiltrado Inflamatório (Fig. 19A), Fibrose Tubular (Fig. 19B), Atrofia Tubular (Fig. 19C), Calcinose (Fig. 19D) e Cilindros Hialinos (Fig. 19E).

Figura 19 – Análise semiquantitativa das lesões renais em pacientes humanos



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

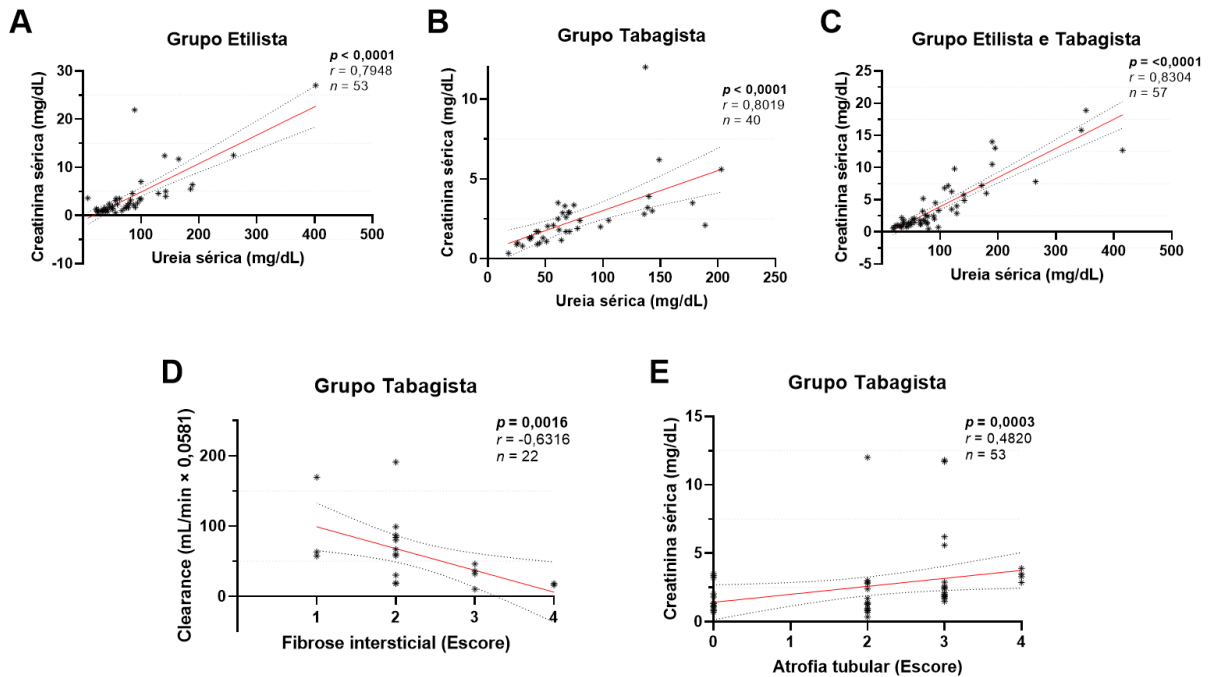
(A) Infiltrado inflamatório; (B) Fibrose tubular; (C) Atrofia tubular; (D) Calcínose; (E) Cilindros hialinos. Os dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. A linha horizontal no interior das caixas representa a mediana, o símbolo (+) indica a média aritmética e os pontos individuais representam a distribuição dos animais em cada grupo. A análise estatística foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Dunn com múltiplas comparações.

6.2.4. Análise de correlação em pacientes humanos

Inicialmente, observou-se uma correlação positiva entre a creatinina e a ureia sérica em todos os grupos estudados: Etilista ($r = 0,7948$; $p < 0,0001$; Fig. 20A), Tabagista ($r = 0,8019$; $p < 0,0001$; Fig. 20B) e Etilista e Tabagista ($r = 0,8304$; $p < 0,0001$; Fig. 20C).

Há correlação positiva entre a creatinina sérica e o escore de atrofia tubular ($r = 0,4820$; $p = 0,0003$; Fig. 20E) e correlação negativa entre o clearance de creatinina e o escore de fibrose ($r = -0,6316$; $p = 0,0016$; Fig. 20D).

Figura 20 – Correlações entre parâmetros bioquímicos, histológicos e função renal em pacientes humanos



Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

(A) Creatinina sérica e Ureia sérica no grupo Etilista; (B) Creatinina sérica e Ureia sérica no grupo Tabagista; (C) Creatinina sérica e Ureia sérica no grupo Etilista e Tabagista. (D) Escore de Fibrose intersticial e Clearance de creatinina no grupo Tabagista; (E) Escore de Atrofia tubular e Creatinina sérica no grupo Tabagista. Os dados foram analisados por correlação de Spearman, sendo apresentados os coeficientes de correlação (r) e os respectivos valores de p . As linhas contínuas representam a regressão linear e as linhas pontilhadas indicam o intervalo de confiança de 95%. r : coeficiente de correlação de Spearman; p : valor de significância estatística; n : número de amostras válidas por análise. $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6.2.5. Análise de regressão logística para preditores de lesão histológica e funcional renal

Para avaliar o impacto independente e combinado do etilismo, tabagismo e das comorbidades (HAS e DM) sobre os desfechos histopatológicos e funcionais, foram ajustados modelos de regressão logística ordinal e binomial. As análises foram conduzidas tanto para a amostra geral ($N = 197$) quanto de forma estratificada por sexo, compreendendo o subgrupo feminino ($n = 57$) e o subgrupo masculino ($n = 140$) (Tabela 7).

No modelo preditor para atrofia tubular, a análise da amostra geral revelou que a presença de HAS ($OR = 2,08$; $p = 0,008$) e de DM ($OR = 3,02$; $p = 0,003$) associou-se à escores mais elevados de lesão. Quando estratificado por sexo, observou-se um comportamento dimórfico: no subgrupo feminino, apenas o DM atuou como preditor significativo, elevando em quase cinco vezes as chances de maior gravidade de atrofia ($OR = 4,76$; $p = 0,016$). Em contrapartida, no subgrupo masculino, a HAS emergiu como o principal determinante para este desfecho, duplicando a chance de progressão da lesão tubular ($OR = 2,00$; $p = 0,033$). Os hábitos

de etilismo e tabagismo não demonstraram associação estatística direta com a atrofia em nenhuma das amostragens avaliadas.

Para o desfecho de fibrose intersticial, o padrão na amostra geral repetiu a dominância das comorbidades metabólicas e hemodinâmicas, com associações significativas para HAS (OR = 2,04; $p = 0,012$) e DM (OR = 2,66; $p = 0,007$). O subgrupo masculino confirmou a HAS como preditor isolado significativo para o remodelamento fibrótico (OR = 2,00; $p = 0,038$), enquanto nenhum dos preditores alcançou significância estatística isolada no subgrupo feminino.

Em relação ao infiltrado inflamatório mononuclear, as análises na amostra geral e no subgrupo masculino não apontaram preditores independentes significativos. Contudo, no subgrupo feminino, o etilismo aumentou as chances de escores mais elevados no parênquima renal (OR = 4,98; $p = 0,028$).

Por fim, a avaliação do desfecho funcional através da redução do clearance de creatinina (<60 mL/min) evidenciou que, na amostra geral, apenas a HAS atuou como preditor independente (OR = 2,53; $p = 0,014$). Nenhum preditor comportamental ou clínico atingiu significância isolada para o clearance quando os sexos foram analisados separadamente.

Tabela 7 – Preditores de lesão renal estrutural e funcional

Variável dependente	Grupo	Preditor	Estimativa	OR	IC 95% (OR)	<i>p</i>
Atrofia tubular (score 0-4)	Geral (<i>n</i> = 197)	Etilismo	0,19	1,29	0,67 - 2,45	0,532
		Tabagismo	0,25	1,22	0,65 - 2,28	0,443
		HAS	0,73	2,08	1,21 - 3,59	0,008
		DM	1,10	3,02	1,48 - 6,23	0,003
	Feminino (<i>n</i> = 57)	Etilismo	0,87	2,40	0,67 - 8,89	0,181
		Tabagismo	0,89	2,42	0,52 - 11,45	0,259
		HAS	0,69	1,99	0,66 - 6,19	0,224
		DM	1,56	4,76	1,40 - 17,99	0,016
	Masculino (<i>n</i> = 140)	Etilismo	0,04	1,04	0,46 - 2,35	0,933
		Tabagismo	0,06	1,06	0,53 - 2,11	0,869
		HAS	0,69	2,00	1,06 - 3,82	0,033
		DM	0,85	2,34	0,93 - 5,94	0,070
Fibrose intersticial	Geral (<i>n</i> = 197)	Etilismo	0,27	1,31	0,68 - 2,52	0,411
		Tabagismo	0,45	1,57	0,82 - 3,02	0,173
		HAS	0,71	2,04	1,17 - 3,58	0,012

(score 0-4)		DM	0,97	2,66	1,30 - 5,46	0,007
Feminino (n = 57)	Feminino (n = 57)	Etilismo	0,73	2,08	0,57 - 7,78	0,267
		Tabagismo	0,86	2,36	0,50 - 11,41	0,278
		HAS	0,69	2,00	0,65 - 6,39	0,232
		DM	1,18	3,26	0,96 - 11,87	0,063
	Masculino (n = 140)	Etilismo	0,11	1,11	0,50 - 2,51	0,796
		Tabagismo	0,37	1,44	0,71 - 2,96	0,316
		HAS	0,69	2,00	1,05 - 3,88	0,038
		DM	0,86	2,35	0,95 - 5,87	0,064
Infiltrado inflamatório mononuclear (score 0-4)	Geral (n = 197)	Etilismo	0,08	1,08	0,53 - 2,20	0,823
		Tabagismo	0,35	1,42	0,72 - 2,78	0,306
		HAS	0,40	1,49	0,83 - 2,68	0,175
		DM	-0,13	0,88	0,42 - 1,86	0,735
	Feminino (n = 57)	Etilismo	1,61	4,98	1,23 - 21,89	0,028
		Tabagismo	1,21	3,35	0,69 - 17,34	0,139
		HAS	-0,09	0,91	0,27 - 3,17	0,883
		DM	0,51	1,66	0,48 - 5,85	0,421
	Masculino (n = 140)	Etilismo	-0,19	0,83	0,34 - 2,01	0,676
		Tabagismo	0,25	1,28	0,61 - 2,72	0,513
		HAS	0,19	1,21	0,61 - 2,42	0,583
		DM	-0,47	0,62	0,24 - 1,65	0,334
	Geral (n = 197)	Etilismo	0,04	1,04	0,44 - 2,47	0,918
		Tabagismo	-0,62	0,53	0,24 - 1,17	0,120
		HAS	0,93	2,53	1,20 - 5,33	0,014
		DM	-0,05	0,94	0,39 - 2,24	0,898
Clearance de creatinina (<60 mL/min)	Feminino (n = 57)	Etilismo	0,08	1,08	0,19 - 6,06	0,930
		Tabagismo	-1,91	0,15	0,02 - 1,09	0,061
		HAS	1,65	5,18	0,90 - 29,79	0,065
		DM	-1,13	0,32	0,05 - 1,99	0,222
	Masculino (n = 140)	Etilismo	-0,15	0,87	0,31 - 2,45	0,785
		Tabagismo	-0,41	0,67	0,27 - 1,62	0,369
		HAS	0,77	2,17	0,92 - 5,10	0,076
		DM	0,27	1,31	0,46 - 3,73	0,611

Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: Os resultados foram obtidos por meio de modelos de Regressão Logística Ordinal (Infiltrado inflamatório, Fibrose e Atrofia tubular) e Binomial (Clearance). Estimativa: Coeficiente de regressão; OR: Odds Ratio (Razão de Chances); IC 95% (OR): Intervalo de Confiança de 95% para a Odds Ratio; R²CS: R-quadrado de McFadden (indica a proporção da variância explicada pelo modelo). Valor *p* inferior a 0,05 indica significância estatística. Abreviações: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus.

6.2.6 Achados glomerulares e diagnósticos histopatológicos clínicos

A esclerose total foi o achado morfológico mais frequente da amostragem, afetando 69,5% (n = 41) do grupo Tabagista, 67,6% (n = 46) do grupo Etilista e 57,1% (n = 40) do grupo de coexposição (Tabela 8). De maneira análoga, a esclerose segmentar exibiu alta distribuição quantitativa, acometendo mais da metade dos pacientes pertencentes aos grupos Tabagista (57,6%; n = 34) e Etilista (51,5%; n = 35), além de 40,0% (n = 28) do grupo Etilista e Tabagista.

Os achados relacionados à hiper celularidade e à expansão/aumento de matriz mesangial concentraram-se nos indivíduos expostos ao componente etílico. O grupo Etilista registrou as maiores taxas relativas dessas duas alterações, manifestando 38,2% (n = 26) de hiper celularidade e 35,3% (n = 24) de expansão de matriz, seguido pelo grupo Etilista e Tabagista, que apresentou índices de 34,3% (n = 24) e 30,0% (n = 21), respectivamente.

A presença de crescentes foi identificada com distribuições próximas entre os grupos Tabagista (16,9%; n = 10) e Etilista (14,7%; n = 10), reduzindo para 7,1% (n = 5) no grupo Etilista e Tabagista. O grupo Etilista e Tabagista apresentou isquemia glomerular em 34,3% (n = 24) dos pacientes, enquanto foi observado 22,0% (n = 13) no grupo Tabagista e 14,7% (n = 10) no Etilista.

Tabela 8 – Frequência absoluta dos achados histológicos glomerulares na amostra de pacientes humanos

	Grupo Etilista (n=68)	Grupo Tabagista (n=59)	Grupo Etilista e Tabagista (n=70)
Esclerose Total	46 (67,6%)	41 (69,5%)	40 (57,1%)
Esclerose segmentar	35 (51,5%)	34 (57,6%)	28 (40,0%)
Hipercelularidade	26 (38,2%)	19 (32,2%)	24 (34,3%)
Expansão/aumento de matriz	24 (35,3%)	20 (33,9%)	21 (30,0%)
Isquemia	10 (14,7%)	13 (22,0%)	24 (34,3%)
Crescentes	10 (14,7%)	10 (16,9%)	5 (7,1%)
Hialinose	6 (8,8%)	6 (10,2%)	7 (10,0%)
Fibrose periglomerular	3 (4,4%)	7 (11,9%)	4 (5,7%)
Sem alterações	0 (0,0%)	1 (1,7%)	3 (4,3%)

Fonte: Elaborada pela autora (2026).

Nota: Os dados representam a frequência absoluta (n) de ocorrência de cada alteração estrutural microscópica observada nas biópsias renais dos pacientes, distribuídos conforme o perfil de exposição. Um mesmo paciente pode apresentar mais de um achado histológico no fragmento analisado. As porcentagens foram calculadas em relação ao total de indivíduos pertencentes a cada subgrupo de exposição específico (n do grupo).

Os diagnósticos obtidos a partir dos laudos das biópsias renais dos pacientes humanos apresentam uma grande diversidade de glomerulopatias e lesões tubulointersticiais (Tabela 9).

No Grupo Etilista, o diagnóstico mais frequente foi a Nefropatia por IgA (22,0%). Já no Grupo Tabagista, observou-se a maior prevalência de Nefropatia Diabética (11,8%) e o maior índice de diagnósticos inconclusivos (33,9%) entre todos os grupos.

O Grupo Etilista e Tabagista apresentou um perfil diagnóstico marcado pela Nefropatia Membranosa (15,7%) e pela Nefropatia por IgA (15,7%). Além disso, este grupo apresentou a maior frequência de Nefroesclerose Hipertensiva (4,3%) e Nefrite Túbulo-Intersticial (5,7%) em comparação aos grupos de exposição isolada.

Tabela 9 – Distribuição dos Diagnósticos Histopatológicos Clínicos

Lesões renais	Grupo Etilista (n=68)	Grupo Tabagista (n=59)	Grupo Etilista e Tabagista (n=70)
Nefropatia por IgA n (%)	15 (22,0%)	6 (10,1%)	11 (15,7%)
Nefropatia Membranosa n (%)	5 (7,3%)	6 (10,1%)	11 (15,7%)
GESF ou GLM n (%)	7 (10,3%)	4 (6,8%)	5 (7,1%)
Glomerulonefrite Membranoproliferativa n (%)	7 (10,3%)	0 (0,0%)	6 (8,6%)
Nefrite túbulo intersticial n (%)	2 (2,9%)	3 (5,1%)	4 (5,7%)
Nefrite Lúpica n (%)	2 (2,9%)	2 (3,4%)	2 (2,8%)
Nefropatia Diabética n (%)	4 (5,9%)	7 (11,8%)	5 (7,1%)
Nefroesclerose Hipertensiva n (%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	3 (4,3%)
Amiloidose Renal n (%)	0 (0,0%)	3 (5,1%)	0 (0,0%)
Inconclusivo n (%)	15 (22,0%)	20 (33,9%)	13 (18,6%)
Outros n (%)	10 (14,7%)	8 (13,5%)	10 (14,3%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2026.

Notas: Dados expressos em frequência absoluta (n) e em porcentagem (%). GESF: Glomeruloesclerose Segmentar e Focal; GLM: Glomerulopatia de Lesões Mínimas.

7 DISCUSSÃO

A análise epidemiológica dos dados humanos revelou predominância masculina entre os grupos e a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) no grupo de coexposição. Esse perfil é consistente com estudos que demonstram maior consumo abusivo de álcool e maior frequência de coexposição álcool-tabaco entre homens, fatores associados ao aumento do risco de HAS e da doença renal crônica (DRC) (Oesterle; Hawkins; Hill, 2011; Teixidó-Compañó *et al.*, 2018). A elevada frequência da coexposição pode ser explicada por mecanismos neurobiológicos compartilhados entre álcool e tabaco, que favorecem o uso combinado dessas substâncias (Haass-Koffler *et al.*, 2021; Motschman; Tiffany, 2021).

Considerando que a senescência renal está fisiologicamente associada à redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) (Rex; Melk; Schmitt, 2023), a idade configura importante fator de confusão. Entretanto, o grupo Etilista e Tabagista, mesmo sendo relativamente mais jovem do que o grupo Tabagista, apresentou pior perfil funcional renal. Isso reforça a hipótese de efeito deletério sinérgico da coexposição, superando o impacto isolado do envelhecimento.

A maior prevalência de HAS no grupo Etilista e Tabagista está de acordo com evidências que associam o consumo de álcool e o tabagismo ao aumento do risco hipertensivo, efeito potencializado quando ambas as exposições ocorrem concomitantemente (Khan *et al.*, 2026; Li *et al.*, 2023; Singh *et al.*, 2022)

7.1 ALTERAÇÕES METABÓLICAS SISTÊMICAS ASSOCIADAS À EXPOSIÇÃO AO ÁLCOOL E AO TABACO

A avaliação do peso corporal constitui um importante indicador indireto de toxicidade sistêmica e alterações metabólicas em modelos experimentais.

A redução da ingestão hídrica observada nos grupos experimentais é consistente com estudos prévios em modelos de exposição ao álcool e ao tabaco (Gentry-Nielsen *et al.*, 2004; Montanari *et al.*, 2020). Esse efeito pode decorrer de alterações na regulação central da sede e da homeostase hidroeletrolítica, uma vez que o etanol inibe a secreção de vasopressina, favorecendo a desidratação relativa, enquanto a nicotina modula centros hipotalâmicos envolvidos no controle da ingestão hídrica (Clarke; Kumar, 1984; Mackus *et al.*, 2024).

Os grupos Tabaco (T) e Álcool + Tabaco (A+T) apresentaram menor ganho ponderal, refletindo o efeito anorexígeno atribuído a nicotina, mediado pela ativação de receptores

nicotínicos (nAChR) presentes no sistema nervoso central e pela modulação de circuitos hipotalâmicos envolvidos no controle da saciedade, como os neurônios pró-opiomelanocortina (McGovern; Benowitz, 2011; Mineur *et al.*, 2012; Moraes *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a nicotina interfere na regulação de circuitos orexigênicos, responsáveis por estimular o apetite (Calarco; Picciotto, 2019), e alguns estudos também apontam para a participação de vias relacionadas ao sistema de recompensa e a núcleos do tronco encefálico, explicando sintomas muitas vezes presentes, como náuseas e alterações cardiovasculares (Koob; Volkow, 2016; Saito *et al.*, 2025), contribuindo para a redução da ingestão alimentar.

Apesar dessa consistência, há divergências na literatura. Sood e colaboradores (2025) observaram aumento de peso em ratos *Wistar* machos expostos à fumaça de 2 cigarros/dia, sugerindo que diferenças na dose, duração e padrão de exposição influenciam os efeitos metabólicos do tabagismo (Sood *et al.*, 2025).

Em protocolos de ingestão voluntária (*ad libitum*), o consumo de etanol fornece o que a literatura define como 'calorias vazias' (MCCLAIN *et al.*, 2021), substratos energéticos desprovidos de aporte proteico e vitamínico essencial, e da interferência na absorção de nutrientes (Butts *et al.*, 2023). Seu consumo está associado a desregulação metabólica, estresse oxidativo e alterações hormonais, fatores que podem comprometer o equilíbrio energético (Acierno *et al.*, 2025; Tayie; Beck, 2016).

A modulação do apetite pelo etanol é dependente da dose e da via de administração. A concentração plasmática de álcool e a taxa de absorção são determinantes para a resposta orexígena ou anorexígena. As elevações plasmáticas rápidas decorrentes de métodos como gavagem ou a injeção intraperitoneal, induzem respostas fisiológicas distintas daquelas observadas na ingestão voluntária (Nelson *et al.*, 2016). No sistema nervoso central, essa ingestão promove um desajuste nos mecanismos de sinalização de saciedade, levando à redução compensatória do consumo de ração sólida e ao comprometimento do estado nutricional global (Quadir *et al.*, 2020).

Os achados são consistentes com estudos experimentais prévios, Gentry-Nielsen e colaboradores (2004) mostraram que a fumaça do cigarro reduz o ganho ponderal principalmente pelo aumento do gasto energético, e não apenas pela diminuição da ingestão alimentar, reforçando o papel do tabagismo como importante modulador do balanço energético (Gentry-Nielsen *et al.*, 2004). Esses resultados reforçam o papel do tabagismo como modulador central do balanço energético e demonstram redução do ganho de peso potencializada pela associação com o álcool (Bandiera *et al.*, 2020; Magnani *et al.*, 2012).

Evidências indicam que o etanol e os componentes da fumaça do tabaco podem interagir em nível metabólico e farmacocinético, uma vez que ambas as exposições modulam enzimas do sistema citocromo P450 envolvidas na biotransformação de xenobióticos (Florek *et al.*, 2015). A exposição à fumaça do tabaco pode induzir isoenzimas como CYP1A1, CYP1A2 e CYP2A6, enquanto o etanol ativa, entre outras vias, a CYP2E1, modificando potencialmente a metabolização e a disponibilidade sistêmica de seus respectivos compostos (Florek *et al.*, 2015). Essa interação pode alterar a concentração e o tempo de permanência dos xenobióticos no organismo, contribuindo para diferenças na magnitude e na duração de seus efeitos sistêmicos.

Em ratos, a exposição ao álcool alterou a eliminação de nornicotina e cotinina, caracterizando o etanol como modificador da farmacocinética da nicotina (Kasprzyk *et al.*, 2022). Esses achados são interessantes para modelos de coexposição, pois indicam que os efeitos observados não resultam apenas da soma das ações individuais, podendo também refletir alterações na disponibilidade, metabolização e eliminação dos compostos envolvidos.

Em conjunto, a restrição hídrica, a hiperatividade simpática induzida pela nicotina e o estresse oxidativo associado ao etanol podem contribuir para a redução da reserva funcional renal e o desenvolvimento precoce de lesão tubular.

7.2 REPERCUSSÕES FUNCIONAIS RENAIIS DA COEXPOSIÇÃO AO ÁLCOOL E AO TABAGISMO

O aumento da creatinina sérica nos grupos A e A+T associado à redução do clearance de creatinina em todos os grupos tratados constituem marcadores indiretos de redução da TFG (Xia *et al.*, 2017). Entretanto, a interpretação desses marcadores deve considerar suas limitações.

Em análise de regressão, Fu e colaboradores (2022) observaram, em adultos jovens, uma associação inversa significativa entre a TFG e os níveis séricos de cotinina, um biomarcador confiável de exposição ao tabaco, indicando que maior carga tabágica se associa a pior função renal (Fu *et al.*, 2022). Corroborando esses resultados, outros estudos também demonstraram aumento da creatinina sérica tanto em fumantes ativos (Aslam *et al.*, 2025) quanto em indivíduos expostos passivamente à fumaça do cigarro (Eid *et al.*, 2022), reforçando a associação entre a exposição ao tabaco e a redução da função renal.

Um estudo de base populacional demonstrou que, após ajuste para fatores de confusão, não houve associação significativa entre ingestão alcoólica e risco de DRC em homens.

Entretanto, nas mulheres, o consumo elevado (≥ 46 g/dia) manteve-se como fator de risco independente, estando associado a um aumento de 62% no risco de redução da TFG (Tanaka *et al.*, 2022).

Por outro lado, outros estudos observaram aumento da TFG de forma dose-dependente com o consumo de álcool em ambos os sexos (Cirillo *et al.*, 2022; Park; Lee; Yoon, 2019; Sato *et al.*, 2014). Esse aparente aumento pode refletir um estado de hiperfiltração glomerular, caracterizado por aumento inicial da TFG, frequentemente descrito como uma resposta adaptativa inicial a insultos hemodinâmicos e metabólicos, com potencial associação à progressão de dano renal a longo prazo (Lin *et al.*, 2017).

O tabagismo contribui diretamente para o dano renal por meio da exposição ao cádmio (Cd), cuja concentração urinária apresenta relação dose-resposta com a redução da TFG. Além disso, o Cd promove lesão tubular, atrofia e fibrose renal, efeitos que tendem a se agravar com o tempo de exposição (Satarug; Vesey; Gobe, 2023).

Além disso, o tabagismo pode contribuir para o dano renal por meio da indução de resistência à insulina e alterações hemodinâmicas glomerulares. Esse processo pode desencadear hiperfiltração glomerular, que, embora represente uma resposta compensatória inicial, favorece sobrecarga funcional e progressão de lesão renal ao longo do tempo (Maeda *et al.*, 2011).

Estudos prévios demonstram que o consumo elevado de álcool está associado a maior risco de proteinúria e lesão glomerular (Uehara *et al.*, 2016), enquanto o tabagismo apresenta associação dose-dependente com aumento da incidência de proteinúria, tanto em relação à exposição diária quanto cumulativa ao cigarro (Maeda *et al.*, 2011).

Os podócitos possuem capacidade metabólica própria para processar o etanol por meio da enzima álcool desidrogenase (ADH). Em condições de baixa exposição ao etanol, essas células produzem o eicosanoide 20-HETE, via enzimas CYP450 hidroxilases, e a ADH converte esse composto em seu metabólito ativo (20-COOH-AA), que exerce efeito protetor sobre o citoesqueleto de actina dos podócitos (Mccarthy *et al.*, 2015).

Entretanto, em altas concentrações, o etanol inibe enzimas protetoras, incluindo ADH e CYP450 hidroxilases, além de induzir a CYP2E1, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e promovendo estresse oxidativo. Como consequência, ocorre lesão podocitária, aumento da permeabilidade glomerular à albumina e consequentemente causa proteinúria (Mccarthy *et al.*, 2015).

A proteinúria corrobora com evidências moleculares descritas por Samadi e colaboradores (2018), que demonstraram mecanismos associados à chamada “nefropatia

etanólica”, caracterizada pela redução de proteínas podocitárias, como nefrina e podocina, e pelo aumento da atividade de MMP-2 e MMP-9, enzimas envolvidas na degradação da matriz extracelular e na desorganização da barreira de filtração glomerular (Samadi *et al.*, 2018). Esse conjunto de alterações favorece o aumento da permeabilidade glomerular e a perda da seletividade da barreira de filtração.

Considerando a intensidade da proteinúria observada no grupo de coexposição, é possível que mecanismos podocitários, oxidativos e tubulointersticiais estejam potencializados pela ação combinada do etanol e dos componentes da fumaça do cigarro, favorecendo dano renal mais pronunciado do que aquele induzido pelas exposições isoladas.

O aumento concomitante da creatinina urinária (UCr) no grupo A+T também deve ser interpretado com cautela, uma vez que esse parâmetro é amplamente influenciado pela concentração urinária e pelo estado de hidratação, sendo frequentemente utilizado como fator de correção da variabilidade urinária. Além disso, fatores de variabilidade biológica, como idade, sexo, etnia e massa muscular, podem influenciar diretamente seus níveis (Raynor *et al.*, 2023).

Nesse contexto, os valores elevados de UCr observados no grupo A e A+T podem estar relacionados à menor diurese apresentada pelos animais, refletindo menor volume urinário disponível para sua diluição. Ainda assim, sua elevação em associação à proteinúria e à redução do clearance de creatinina reforça a presença de comprometimento funcional renal nos animais expostos simultaneamente ao álcool e ao tabaco.

De forma aparentemente paradoxal, a ureia sérica foi reduzida em todos os grupos tratados (Álcool, Tabaco e A+T). Embora a ureia seja classicamente utilizada como marcador indireto da função renal, sua redução em modelos de exposição crônica ao etanol pode refletir alterações metabólicas hepáticas e nutricionais, e não necessariamente preservação da função renal.

Em nosso modelo, essa interpretação é reforçada pelo perfil das aminotransferases hepáticas. Houve um aumento da Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO)/Aspartato Aminotransferase (AST) nos grupos expostos ao álcool e à coexposição, sem alteração significativa da Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP)/Alanina Aminotransferase (ALT), compatível com disfunção metabólica hepatocelular e comprometimento mitocondrial funcional, descrito em modelos experimentais de toxicidade alcoólica precoce (Holmuhamedov *et al.*, 2012).

O metabolismo do etanol compromete a função mitocondrial por meio do fechamento da VDAC (canal aniônico dependente de voltagem), proteína responsável pela troca de

metabólitos entre mitocôndria e citoplasma. Esse efeito é mediado principalmente pelo acetaldeído, cujo acúmulo reduz a permeabilidade da membrana mitocondrial externa e compromete processos metabólicos essenciais, incluindo a ureagênese (Holmuhamedov *et al.*, 2012).

Corroborando esse mecanismo, Leung e colaboradores (2012) observaram, em modelo murino de exposição crônica ao etanol, redução da ureia sérica, evidenciando comprometimento funcional do ciclo da ureia mesmo na ausência de alterações estruturais hepáticas intensas (Leung *et al.*, 2012). De forma semelhante, Glavind e colaboradores (2016) demonstraram redução significativa da capacidade de síntese de ureia em pacientes com hepatite alcoólica (Glavind *et al.*, 2016).

Além do componente hepático, a redução da ureia também pode refletir alterações nutricionais secundárias ao tabagismo por meio do efeito anorexígeno, que reduz a ingestão alimentar e favorece o balanço energético negativo (Tomoda *et al.*, 2012). Assim, a redução da ureia plasmática parece refletir predominantemente um estado de comprometimento metabólico hepático associado à restrição nutricional relativa, e não preservação funcional renal.

A análise das proteínas plasmáticas revelou padrões distintos de resposta às exposições. A albumina apresentou aumento no grupo T, possivelmente relacionado, ao menos em parte, a um estado de hemoconcentração decorrente de desidratação relativa, hipótese compatível com a redução da ingestão hídrica observada nos grupos expostos e sustentada por evidências de que a fumaça do cigarro promove alterações sistêmicas capazes de modificar o volume plasmático (Ahmed *et al.*, 2024).

Em contraste, a elevação da fração globulínica nos grupos A e A+T não permite distinguir diretamente suas subfrações, esse aumento sugere ativação sistêmica de proteínas inflamatórias e/ou imunológicas em resposta à exposição ao etanol.

O metabolismo do etanol gera metabólitos altamente reativos, como o acetaldeído, capazes de formar adutos proteicos imunogênicos. Niemelä e colaboradores (2023) demonstraram que pacientes com doença hepática associada ao álcool apresentam aumento significativo de anticorpos IgA dirigidos contra adutos de acetaldeído e transglutaminase tecidual, indicando ativação imune precoce mesmo na ausência de dano hepático clinicamente relevante. Esses anticorpos correlacionaram-se com elevação de mediadores pró-inflamatórios, incluindo IL-6, IL-8 e TNF- α , além de marcadores de fibrogênese e progressão da doença (Niemelä *et al.*, 2023).

De forma complementar, Rajcic e colaboradores (2025) demonstraram que o acetaldeído e produtos da peroxidação lipídica podem originar adutos híbridos malondialdeído-

acetaldeído (MAA), altamente imunogênicos, capazes de estimular produção sistêmica de imunoglobulinas e ativação do sistema complemento. Esse processo favorece a amplificação inflamatória e intensificação da lesão tecidual, sendo coerente com a elevação concomitante das transaminases observada nos grupos expostos ao etanol (Rajcic *et al.*, 2025).

Dessa forma, a elevação das globulinas pode representar um indicativo indireto de ativação imunometabólica sistêmica capaz de potencializar a resposta inflamatória local e contribuir para a progressão do dano tubular observado neste estudo. Assim, enquanto o tabagismo isolado parece exercer efeitos predominantemente hemodinâmicos, à exposição ao etanol está relacionada a uma resposta inflamatória sistêmica, amplificada na coexposição.

A análise dos dados clínico-laboratoriais dos pacientes demonstrou tendência à maior comprometimento funcional renal, evidenciada por níveis elevados de proteinúria em faixa nefrótica (>3 g/24h), aumento de creatinina e ureia séricas e valores médios de clearance de creatinina compatíveis com o estágio 3 da DRC, caracterizado por TFG_e entre 30 e 59 mL/min/1,73 m² (KDIGO, 2024).

Esse aspecto é particularmente relevante em estudos observacionais envolvendo populações humanas, nos quais múltiplos fatores de confusão, incluindo idade, comorbidades cardiovasculares, perfil metabólico, uso de medicamentos e heterogeneidade do padrão de exposição às substâncias, podem influenciar substancialmente os desfechos clínico-laboratoriais.

Apesar dessas limitações, há convergência com evidências epidemiológicas. Estudos populacionais demonstram associação entre tabagismo e maior risco de proteinúria, redução progressiva da TFG_e e aumento da incidência de DRC, frequentemente com relação dose-resposta (Jo *et al.*, 2020; Xia *et al.*, 2017).

Em relação ao etanol, a literatura apresenta resultados mais heterogêneos. Alguns estudos observacionais sugerem que o consumo leve a moderado pode associar-se a menor declínio da TFG_e, enquanto o consumo pesado apresenta associação com maior risco de proteinúria e progressão da lesão renal (Yamamoto *et al.*, 2023). Esse efeito possivelmente reflete diferenças relacionadas à dose, padrão de consumo, susceptibilidade individual e presença de lesão renal prévia.

Corroborando essa interpretação, Joo e colaboradores (2020) demonstraram que o consumo regular associado a episódios de ingestão excessiva aumenta aproximadamente 2 vezes o risco de progressão da DRC, particularmente em indivíduos com proteinúria e comprometimento funcional renal pré-existente. Sugerindo que o etanol atua como fator

agravante em rins previamente vulneráveis, potencializando insultos glomerulares e acelerando o declínio funcional (Joo *et al.*, 2020).

Sob essa perspectiva, a tendência a elevada proteinúria e menor clearance observada no grupo de coexposição reflete interação deletéria entre os efeitos hemodinâmicos, oxidativos e inflamatórios induzidos pelo tabagismo e a sobrecarga metabólica associada ao etanol.

7.3 CITOCINAS RENAIIS E ESTRESSE OXIDATIVO LOCAL

Contrariamente ao esperado em modelos de lesão aguda, observou-se níveis inferiores de citocinas inflamatórias nos grupos expostos ao Álcool e ao Tabaco.

A redução da IL-6 observada no grupo T é compatível com mecanismos imunomodulatórios mediados pela nicotina. Estudos experimentais demonstram que a ativação do receptor nicotínico $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) em células imunes promove um desvio fenotípico da linhagem Th1 para Th2, modulando negativamente vias associadas ao NF- κ B, reduzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, incluindo IL-6, TNF- α e IL-17 (Nizri *et al.*, 2009). Esse mecanismo pode favorecer a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 em detrimento de mediadores pró-inflamatórios como o TNF- α (Rehani *et al.*, 2008).

Resultados semelhantes foram observados em modelos experimentais de inflamação intestinal, nos quais a nicotina promoveu aumento da expressão de $\alpha 7$ nAChR e redução significativa da secreção de IL-6 e IL-1 β por macrófagos (Okada; Matsuo, 2023). De modo análogo, estudos em modelos de lesão renal aguda demonstraram que a ativação dessa via colinérgica exerce efeito renoprotetor por modulação sistêmica da resposta inflamatória, reduzindo TNF- α e atenuando o dano tecidual (Nakamura *et al.*, 2023).

Esses resultados sustentam a hipótese de que, em condições de exposição relativamente moderada, a nicotina possa induzir modulação inflamatória local no tecido renal, justificando a redução de IL-6 observada. Contudo, esse aparente efeito anti-inflamatório não implica proteção funcional efetiva, uma vez que a proteinúria e a redução do clearance de creatinina indicam persistência de insultos hemodinâmicos e oxidativos capazes de sobrepor-se à sinalização colinérgica compensatória.

A IL-10, por sua vez, constitui uma das principais citocinas reguladoras da homeostase inflamatória renal. Seu aparente aumento no grupo de associação sugere uma resposta compensatória do tecido renal frente ao maior insulto inflamatório potencialmente associado à coexposição álcool-tabaco. Sua ação ocorre por meio da inibição da ativação de macrófagos e

outras células apresentadoras de antígeno, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e MCP-1, limitando a amplificação da resposta inflamatória e contribuindo para preservação estrutural do parênquima renal (Wei *et al.*, 2022).

Além disso, há evidências de que a IL-10 atenua o estresse oxidativo induzido pelo álcool por meio da modulação da atividade da NADPH oxidase e da manutenção de níveis fisiológicos de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), importante para processos celulares renais basais (Silva *et al.*, 2020).

Paralelamente às alterações imunológicas observadas, a avaliação da peroxidação lipídica tecidual renal, no momento da coleta, não demonstrou aumento. Esse resultado difere de padrões descritos em modelos experimentais de nefrotoxicidade induzida por etanol ou nicotina, nos quais se observa aumento significativo refletindo intensificação da peroxidação lipídica e lesão tecidual, frequentemente acompanhadas por redução das defesas antioxidantes endógenas (Alatawi *et al.*, 2025; Das *et al.*, 2021).

A estabilidade observada nos níveis de TBARS no presente estudo pode refletir a ativação eficiente de mecanismos compensatórios antioxidantes renais. O rim possui sistemas altamente especializados de defesa contra espécies reativas de oxigênio (EROs), incluindo enzimas antioxidantes e sistemas tamponantes intracelulares capazes de limitar a propagação da peroxidação lipídica e preservar a integridade celular frente a insultos oxidativos moderados (Ratliff *et al.*, 2016).

Corroborando essa hipótese, Dinu, Nechifor e Movileanu (2006) demonstraram, em homogenato renal de animais submetidos à exposição crônica ao etanol, manutenção dos níveis basais de peroxidação lipídica mesmo diante de alterações metabólicas compatíveis com estresse oxidativo compensado. Os autores observaram aumento inicial da atividade da álcool desidrogenase (ADH), consumo de glutathiona reduzida (GSH) e ativação compensatória de enzimas antioxidantes, incluindo catalase, glutathiona peroxidase, glutathiona redutase e glicose-6-fosfato desidrogenase (Dinu; Nechifor; Movileanu, 2006).

Nesse contexto, a ausência de elevação significativa de TBARS no presente modelo não exclui a ocorrência de estresse oxidativo renal, mas pode indicar que, durante a janela experimental avaliada, os mecanismos antioxidantes intrarrenais foram suficientes para conter a propagação da peroxidação lipídica mensurável. Essa interpretação é particularmente consistente quando integrada aos achados inflamatórios locais.

Entretanto, a ausência de avaliação sistêmica de estresse oxidativo, particularmente em amostras séricas, bem como a ausência de biomarcadores adicionais como atividade de

superóxido dismutase (SOD) ou níveis de GSH, limita uma compreensão mais abrangente do impacto redox global induzido pelas exposições.

7.4 HISTOPATOLOGIA RENAL

A quantificação de citocinas em homogenato tecidual representa uma medida pontual e dependente da janela temporal de coleta, podendo não coincidir com picos transitórios de liberação inflamatória. Em contrapartida, o infiltrado histológico representa um registro morfológico mais duradouro da agressão inflamatória prévia. Dessa forma, a presença de infiltrado intersticial mononuclear observada reflete a fase inflamatória subaguda ou resposta residual a insultos prévios desencadeados pela exposição contínua ao etanol e aos componentes da fumaça do cigarro.

Estudos em modelos experimentais de exposição ao etanol, demonstraram associação com infiltração leucocitária, aumento do escore inflamatório renal, edema medular, perda de microvilosidades e necrose tubular, frequentemente acompanhados pela formação de cilindros hialinos (Ferreira *et al.*, 2025). Esses achados reforçam o potencial nefrotóxico do etanol como indutor de inflamação e remodelamento estrutural renal.

Latchoumycandane, Nagy e McIntyre (2014) propuseram que o etanol ocasiona lesão renal principalmente por recrutamento e ativação de células inflamatórias no tecido renal. Esse processo tem sido associado ao aumento do influxo de leucócitos ativados, especialmente neutrófilos, evidenciado por maior expressão de marcadores como CD64 e CD18 (Latchoumycandane; Nagy; McIntyre, 2014). Essas células liberam mieloperoxidase (MPO), cuja atividade está associada à geração de ácido hipocloroso (HOCl), potente oxidante capaz de comprometer a integridade da barreira de filtração glomerular e favorecer a albuminúria (Latchoumycandane; Nagy; McIntyre, 2014).

Mecanicamente, uma outra hipótese envolve a ativação do receptor do fator ativador de plaquetas (PTAFR) por produtos derivados da oxidação lipídica. A literatura sugere que a ativação sustentada dessa via favorece o recrutamento leucocitário, amplifica a produção de MPO e estimula mediadores fibrogênicos, incluindo TGF- β , colágeno tipo IV e α -SMA, contribuindo para a progressão do dano túbulo-intersticial (Cigremis *et al.*, 2006; Latchoumycandane; Nagy; McIntyre, 2015).

Além disso, revisões recentes demonstram que células epiteliais tubulares submetidas à lesão persistente podem adquirir um fenótipo maladaptativo pró-inflamatório e pró-fibrótico,

frequentemente descrito como “transição epitélio-mesenquimal parcial”. Nesse processo, passam a secretar quimiocinas e citocinas capazes de recrutar células inflamatórias, perpetuar a inflamação intersticial e favorecer remodelamento fibrótico progressivo, contribuindo diretamente para perda funcional renal (Liu *et al.*, 2018).

Embora a fibrose intersticial não tenha apresentado diferença estatística, a deposição focal de colágeno observada ao Picrosirius, associada à atrofia tubular e à redução do clearance de creatinina, sugere remodelamento estrutural inicial decorrente da lesão tubular repetida.

A progressão da fibrose intersticial renal é impulsionada pela comunicação disfuncional entre células epiteliais tubulares lesionadas e o compartimento intersticial. Após lesão inicial, essas células passam a expressar de forma sustentada moléculas de dano, como a Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), que, embora inicialmente exerça função reparadora por facilitar a depuração celular, quando persistentemente ativada favorece inflamação crônica, atrofia tubular e perda funcional progressiva (Humphreys, 2018).

Sob exposição contínua a agentes nefrotóxicos, como etanol e componentes da fumaça do cigarro, células tubulares podem evoluir, em contextos persistentes de lesão, para um estado de senescência celular. Esse fenótipo é caracterizado pela liberação sustentada de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, incluindo TGF- β , capazes de amplificar o dano tecidual e favorecer a expansão da fibrose intersticial (Humphreys, 2018).

Mecanismos descritos incluem que vias clássicas do desenvolvimento embrionário, como Wnt/ β -catenina, *Hedgehog* e *Notch*, podem ser reativadas de forma patológica, promovendo desdiferenciação tubular, ativação de fibroblastos residentes e pericitos em miofibroblastos produtores de matriz extracelular. Nesse contexto, predomina o conceito de transição epitélio-mesenquimal parcial, no qual células epiteliais não se convertem diretamente em miofibroblastos, mas passam a secretar mediadores que sustentam a fibrogênese e aceleram a progressão da DRC (Humphreys, 2018; Latchoumycandane; Nagy; McIntyre, 2015; Liu *et al.*, 2018).

A atrofia tubular, observada com maior frequência no grupo A, alinha-se à literatura que a reconhece como um dos principais preditores histológicos de declínio da TFG e progressão para cronicidade. Essa alteração é descrita como consequência de lesões repetidas ao epitélio tubular, envolvendo apoptose celular, senescência epitelial persistente e rarefação capilar peritubular, processos que favorecem hipóxia tecidual, perpetuação inflamatória e ativação de vias pró-fibróticas, particularmente mediadas por TGF- β (Liu *et al.*, 2018; Schelling, 2016).

A literatura demonstra que a persistência de lesão tubular está intimamente relacionada à manutenção de circuitos imunoinflamatórios capazes de impedir a regeneração epitelial completa e favorecer a atrofia tubular (Xu *et al.*, 2022). Entretanto, os focos de atrofia tubular observados apresentaram, em sua maioria, escores baixos (0–2), sugerindo que o processo lesional se encontra em estágio inicial e ainda não consolidado em remodelamento estrutural irreversível. Esse perfil é compatível com um estado de lesão precoce, no qual mecanismos adaptativos e reparativos ainda podem estar parcialmente preservados, limitando a progressão imediata para dano fibrótico avançado.

A nefrocalcinose, é descrita como uma alteração espontânea relativamente frequente em ratas *Wistar*, particularmente em fêmeas, sendo classicamente associada à predisposição da linhagem e a desequilíbrios no metabolismo de cálcio e fósforo relacionados à composição da dieta (Matsuzaki *et al.*, 2007; Ritskes-Hoitinga; Lemmens; Beynen, 1989; Peter; Burek; Zwieten, 1986). Sua patogênese envolve interação complexa entre insultos metabólicos, alterações no transporte epitelial tubular e falhas nos mecanismos endógenos de inibição da cristalização (Dickson; Sayer, 2020; Shavit; Jaeger; Unwin, 2015).

A presença de cilindros hialinos nos túbulos renais constitui achado relativamente comum em ratos *Wistar*, sendo sua morfologia determinada principalmente pela concentração de uromodulina, proteína produzida pelas células da alça espessa de Henle (Dvanajscak; Cossey; Larsen, 2020). Embora cilindros urinários possam ser observados em condições fisiológicas, o aumento de sua densidade constitui importante marcador de lesão intrarrenal. Apesar de sua relevância clínica, a formação, composição e persistência dessas estruturas ainda permanecem parcialmente esclarecidos (Nanamatsu *et al.*, 2026).

Em conjunto, essas respostas reforçam a hipótese de que, mesmo em fases iniciais de exposição, o etanol e os componentes da fumaça do cigarro sejam capazes de desencadear alterações túbulo-intersticiais precoces, caracterizadas por infiltrado inflamatório, disfunção funcional e sinais discretos de remodelamento tecidual.

7.5 ANÁLISE INTEGRADA DAS CORRELAÇÕES

As análises de correlação integraram parâmetros bioquímicos, inflamatórios e histopatológicos, permitindo avaliar as interações biológicas induzidas pela exposição ao álcool e ao tabaco. As correlações foram realizadas utilizando o conjunto total de animais, aumentando

o poder estatístico, embora essa abordagem não permita distinguir completamente associações intrínsecas daquelas influenciadas pelas diferenças entre os grupos experimentais.

A correlação positiva entre os níveis renais de IL-6 e o clearance de creatinina, associada à relação inversa entre infiltrado inflamatório mononuclear, IL-6 e função renal, sugere que a redução local de IL-6 não refletiu melhora funcional. Esses achados indicam que, neste modelo experimental, a IL-6 pode exercer funções regulatórias e adaptativas, além do seu papel clássico como citocina pró-inflamatória.

Estudos demonstram que a lesão tubular desencadeia um complexo diálogo molecular entre células epiteliais tubulares (TECs) e macrófagos infiltrados, determinante para a regeneração adaptativa ou progressão fibrótica. Após a lesão, TECs lesadas passam a secretar fatores, como o fator estimulador de colônias-1 (CSF-1), capazes de modular o recrutamento e a polarização de macrófagos com perfil pró-resolução, enquanto essas células liberam mediadores bioativos, incluindo IL-1, IL-6, IL-10 e TGF- β 1, coordenando a depuração de detritos celulares, reorganização estrutural e resolução inflamatória local (Zhang *et al.*, 2012; Zhang; Widdop; Ricardo, 2024).

Essa interpretação é compatível com a natureza pleiotrópica da IL-6, cuja atuação depende da fase temporal da resposta tecidual, podendo participar não apenas da resposta inflamatória inicial, mas também de mecanismos adaptativos associados à sobrevivência epitelial e ao reparo tubular.

Na avaliação clínica humana, a forte correlação positiva observada entre a creatinina plasmática e a ureia plasmática em todos os grupos estudados é um resultado consistente com a fisiologia renal humana. Ambos os marcadores são produtos de resíduos nitrogenados que são eliminados predominantemente pelos rins, e seu aumento concomitante no plasma é um indicador confiável de redução da TFGe (Brookes; Power, 2022).

O consumo excessivo de álcool compromete a capacidade de filtração glomerular, favorecendo a retenção de escórias nitrogenadas e o aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia (Yokus *et al.*, 2026). De forma semelhante, fumantes ativos apresentam concentrações séricas mais elevadas desses marcadores em comparação a não fumantes e fumantes passivos, indicando que o tabagismo também contribui para o comprometimento da função renal (Eid *et al.*, 2022).

A associação entre atrofia tubular e elevação da creatinina no grupo Tabagista evidencia perda progressiva da massa nefronal funcional e comprometimento da filtração glomerular (Eid *et al.*, 2022). A correlação negativa entre o clearance de creatinina e o escore de fibrose intersticial reforça que a exposição tabágica está associada ao remodelamento fibrótico renal,

compatível com mecanismos mediados por estresse oxidativo e ativação de vias pró-fibróticas que promovem proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno (Drummond *et al.*, 2016).

A presença de infiltrado inflamatório mononuclear, no modelo animal, associada à redução funcional discreta, sem elevação expressiva de TBARS e acompanhada por alterações moduladoras em IL-6 e IL-10, sugere que os rins dos animais se encontravam possivelmente em um estado compatível com lesão tubular subaguda acompanhada por ativação simultânea de mecanismos adaptativos de reparo. A baixa intensidade dos focos atróficos e fibróticos reforça a hipótese de que parte destas alterações possa corresponder a um estágio inicial potencialmente reversível, no qual mecanismos adaptativos e reparativos ainda se encontram parcialmente preservados.

7.6 HIPERTENSÃO, DIABETES E DANO ESTRUTURAL

Os resultados da análise estratificada e dos modelos multivariados consolidam a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o *diabetes mellitus* (DM) como os principais determinantes da progressão estrutural da DRC. Foi observado um padrão de dimorfismo sexual: no sexo feminino, o DM constituiu o principal preditor de atrofia tubular, ao passo que, no sexo masculino, a HAS associou-se à atrofia e à fibrose intersticial. Em contraste, o etilismo e o tabagismo não apresentaram associação direta com esses desfechos estruturais.

Apesar disso, o etilismo mostrou-se um importante preditor do infiltrado inflamatório mononuclear exclusivamente no grupo feminino, aumentando aproximadamente cinco vezes a chance de lesões inflamatórias mais graves. Esse achado é compatível com evidências experimentais que demonstram que o etanol promove lesão túbulo-intersticial por meio da intensificação das respostas inflamatórias e oxidativas renais, caracterizadas por aumento da expressão de NF- κ B, iNOS, TNF- α e IL-6, redução de IL-10 e necrose tubular (Sadat Hosseini *et al.*, 2025; Tsai *et al.*, 2017).

Essa maior susceptibilidade feminina também encontra respaldo em modelos murinos, nos quais o etanol agravou a lesão renal aguda exclusivamente em fêmeas, efeito atribuído ao maior acúmulo de acetaldeído decorrente da menor atividade da enzima aldeído desidrogenase (ALDH) (Zhan *et al.*, 2024).

Revisões em humanos descrevem um "paradoxo risco-severidade", no qual mulheres apresentam maior susceptibilidade aos efeitos deletérios do álcool, mesmo com menor exposição, fenômeno atribuído, em parte, à maior exposição tecidual ao etanol e ao acetaldeído

por unidade de dose ingerida (White *et al.*, 2020). Porém, as evidências em humanos permanecem heterogêneas e dependente da etiologia da lesão renal (Carrero *et al.*, 2018).

A fibrose intersticial e atrofia tubular (FIAT) é reconhecida como um dos marcadores morfológicos de progressão da DRC em indivíduos diabéticos, estando intimamente relacionada ao tempo de exposição à hiperglicemia, ao controle glicêmico inadequado e ao acúmulo progressivo de lesões túbulo-intersticiais e glomerulares (Gopichand *et al.*, 2024).

A progressão da lesão renal associada ao DM envolve ativação persistente de vias pró-fibróticas, particularmente mediadas por TGF- β , produtos finais de glicação avançada (AGEs), estresse oxidativo e ativação sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esses estímulos favorecem ativação fibroblástica e transições fenotípicas patológicas, como a transição epitélio-mesenquimal e endotélio-mesenquimal, promovendo expansão progressiva da matriz extracelular e remodelamento túbulo-intersticial (Tuleta; Frangogiannis, 2021).

Adicionalmente, evidências recentes demonstram que a desregulação da homeostase mitocondrial tubular exerce papel central nesse processo, envolvendo alterações na bioenergética celular, aumento do estresse oxidativo, desequilíbrio entre fusão e fissão mitocondrial, falhas na mitofagia e comprometimento dos mecanismos de controle de qualidade proteica. Em conjunto, essas alterações favorecem inflamação persistente, redução da capacidade reparativa tubular e progressão para FIAT (Yao *et al.*, 2022).

Paralelamente, a proteinúria contribui para perpetuar esse ciclo ao sobrecarregar células epiteliais tubulares e ativar vias inflamatórias intracelulares, particularmente mediadas por NF- κ B, intensificando a secreção de citocinas pró-fibróticas. À medida que a FIAT se estabelece, ocorre perda progressiva da capacidade de reabsorção proteica, agravando o dano tubular e sustentando um ciclo autoperpetuante de progressão da lesão renal (Tuleta; Frangogiannis, 2021).

De forma semelhante, a HAS apresentou associação significativa com maiores escores de FIAT, independentemente da exposição ao álcool e ao tabaco. A nefroesclerose hipertensiva caracteriza-se por redução progressiva do fluxo sanguíneo renal, isquemia glomerular, perda podocitária, glomeruloesclerose e hipóxia túbulo-intersticial, culminando em atrofia tubular e fibrose progressiva.

Nesse contexto, destaca-se o papel central do SRAA intrarrenal. A angiotensina II atua como mediadora inflamatória e pró-fibrótica, estimulando deposição de matriz extracelular, reduzindo sua degradação e induzindo a expressão de mediadores como TGF- β , amplificando ativação fibroblástica, recrutamento inflamatório e remodelamento fibrótico. O TGF- β , por sua vez, reforça a interação entre inflamação, estresse oxidativo e desorganização da arquitetura

túbulo-intersticial, consolidando a fibrose como via final comum da lesão renal hipertensiva (Maranduca *et al.*, 2023; Mezzano; Ruiz-Ortega; Egido, 2001).

A FIAT constitui determinante central da redução sustentada da TFG_e, refletindo perda irreversível de néfrons funcionais (Quinn *et al.*, 2021). Consistentemente, a HAS mostrou associação independente com a redução do clearance de creatinina, indicando que o estresse hemodinâmico crônico favorece a progressão da lesão estrutural para a disfunção renal.

Nesta amostra, a presença de infiltrado intersticial mononuclear não sofreu influência detectável adicional de HAS ou DM, podendo refletir processos associados à exposição ou a estágios prévios da lesão renal. Esse resultado dialoga diretamente com o modelo experimental, no qual álcool e tabaco induziram infiltrado inflamatório precoce mesmo na ausência de comorbidades sistêmicas estabelecidas.

A elevada prevalência de fibrose túbulo-intersticial (>90%) sugere efeito de saturação histopatológica, reduzindo a sensibilidade para detectar diferenças relacionadas às exposições isoladas. Esses achados sugerem a interpretação de que álcool e tabaco atuam como estímulos iniciais de sensibilização renal, enquanto a consolidação do remodelamento fibrótico parece depender da coexistência de fatores clínicos capazes de sustentar e amplificar a lesão túbulo-intersticial.

7.7 ACHADOS GLOMERULARES E DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS CLÍNICOS

Entre os mecanismos descritos na progressão da glomeruloesclerose, destaca-se a sinalização Notch, que constitui mecanismo reconhecido de perpetuação da lesão podocitária, perda da integridade da barreira de filtração e aumento da proteinúria, favorecendo colapso estrutural progressivo do glomérulo. Clinicamente, níveis elevados de ativação da via Notch correlacionam-se diretamente com maior gravidade da glomeruloesclerose e redução da TFG em nefropatias como doença renal diabética, Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GESF) (Yuan; Tang; Zhang, 2022).

Embora o grupo tabagista tenha apresentado maior frequência de glomeruloesclerose, essa distribuição deve ser interpretada com cautela, pois o grupo também concentrou maior proporção de indivíduos diabéticos. O tabaco pode contribuir para a esclerose glomerular através de mecanismos como estresse oxidativo, inflamação crônica e ativação do SRAA. O tabagismo induz lesão renal, em parte, pela ação direta da nicotina sobre o glomérulo. Além

disso, o estudo de Ataka e colaboradores (2023) demonstrou que a glomerulosclerose global aumentou com o maior número de maços-ano em uma coorte sem DRC (Ataka *et al.*, 2023).

A lesão vascular aumenta a endotelina-1, reduz o fluxo plasmático renal e provoca hipóxia e isquemia crônica, favorecendo a glomeruloesclerose. Paralelamente, a nicotina ativa receptores em células mesangiais e endoteliais, desencadeando estresse oxidativo, aumento de TGF- β , proliferação celular e deposição de matriz extracelular, com expansão mesangial e fibrose progressiva. Esse processo é intensificado pela presença de HAS ou nefropatia prévias, acelerando a perda funcional renal e a progressão para insuficiência renal crônica (Salvatore *et al.*, 2015).

O grupo Tabagista também apresentou maior percentual de indivíduos diabéticos. Esses pacientes podem estar apresentando alterações similares à Doença Renal Diabética. A hiperglicemia induz respostas celulares complexas, nas quais podócitos ativam vias apoptóticas e perdem receptores de insulina, comprometendo a integridade da barreira de filtração e favorecendo a proteinúria (Huang; Fu; Ma, 2023).

Em paralelo, as células mesangiais entram em estado proliferativo, com aumento da síntese proteica e intensa produção de matriz extracelular, achado compatível com a expansão mesangial observada no grupo Tabagista. As células endoteliais aumentam transportadores de glicose e componentes relacionados ao TGF- β , favorecendo remodelamento vascular, enquanto macrófagos inflamatórios amplificam a lesão via TNF- α . O resultado é angiogênese aberrante, expansão mesangial e progressão para glomeruloesclerose (Huang; Fu; Ma, 2023).

Outra doença renal que se destacou foi a Nefropatia por IgA (IgAN), diagnosticada em 22% dos Etilistas. Estudos de randomização mendeliana conduzidos por Li e colaboradores (2024) e Li e colaboradores (2025) demonstraram que o consumo frequente de álcool constitui fator causal independente para o desenvolvimento de nefropatia por IgA, reforçando a relevância clínica desse eixo patogênico (Li *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2025).

Takada e colaboradores (2017) relataram casos de pacientes com cirrose alcoólica e *shunt* portossistêmico que desenvolveram depósitos renais maciços de IgA, com padrão histológico incomum, caracterizado por depósitos eletrodensos extensos em padrão *wire-loop* e edema endotelial, compatíveis com IgAN secundária (Takada *et al.*, 2017).

Na IgAN, a deposição mesangial de imunocomplexos de IgA anômala, ativa diretamente as células mesangiais. Inicialmente, há participação do endotélio no recrutamento leucocitário; posteriormente, o mesângio assume papel central, propagando sinais para podócitos, endotélio e túbulos proximais por interações ligante-receptor específicas, como SLIT3–ROBO e osteopontina–S1PR1. Essa comunicação cruzada dissemina o dano glomerular

para o compartimento tubulointersticial, promovendo fibrose secundária e perda funcional progressiva (Huang; Fu; Ma, 2023). Esse mecanismo pode ter contribuído para o perfil proliferativo e expansivo mesangial observado no grupo etilista, potencialmente favorecendo a progressão esclerótica.

Em humanos, a hiper celularidade mesangial e a expansão da matriz são características proeminentes da IgAN, descrita particularmente em contextos de hepatopatia associada ao etanol (Kaartinen *et al.*, 2009). O metabolismo do etanol gera acetaldeído, que forma adutos proteicos capazes de induzir produção de anticorpos IgA, incluindo autoanticorpos anti-transglutaminase tecidual (anti-tTG), associados à quebra de tolerância imunológica. Paralelamente, alterações de glicosilação, como dessialilação proteica, reforçam a formação de complexos imunes potencialmente nefritogênicos (Niemelä *et al.*, 2023).

Esse processo é acompanhado por elevação sustentada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-8, com insuficiência relativa de mediadores regulatórios, como IL-10, perpetuando inflamação sistêmica. Além disso, a ativação inflamatória favorece desregulação da matriz extracelular, com redução da degradação de colágeno e aumento da atividade fibrótica, contribuindo para remodelamento tecidual e progressão da lesão crônica (Niemelä *et al.*, 2023). A maior frequência dessas alterações nos grupos com exposição ao álcool sugere possível participação relevante do etanol na modulação da resposta imune e na patogênese da IgAN em humanos.

A formação de crescentes é consequência de diversos mecanismos patológicos subjacentes, e foram identificadas de forma idêntica entre os grupos de exposição isolada, indicando uma resposta inflamatória intensa que pode levar à perda rápida da função renal (Anguiano; Kain; Anders, 2020).

O achado de isquemia glomerular revelou um comportamento cumulativo no grupo Etilista e Tabagista. A combinação de vasoconstrição neuro-humoral, microambiente pró-inflamatório sustentado, oclusão mecânica por leucócitos/coágulos e compressão por edema intersticial anula a microcirculação local, sendo um fator chave na progressão da doença renal (Bonventre; Yang, 2011).

A nicotina, induz vasoconstrição renal e disfunção endotelial, comprometendo o fluxo sanguíneo e promovendo a isquemia (Arany *et al.*, 2011; Gündoğdu, Y.; Anaforoğlu, 2022). O álcool, por sua vez, pode contribuir para alterações hemodinâmicas e desidratação, que podem agravar a isquemia (Mackus *et al.*, 2024). A combinação de álcool e tabaco exerce efeito aditivo, exacerbando a lesão isquêmica e o colapso capilar glomerular.

Nos grupos de indivíduos tabagistas e naqueles com uso combinado de álcool e tabaco, houve maior frequência de Glomerulopatia Membranosa e lesões decorrentes de HAS. O tabaco, por meio da nicotina e do estresse oxidativo sistêmico, induz uma disfunção endotelial severa e vasoconstrição persistente (Scharf *et al.*, 2022).

A maior frequência de glomerulopatia membranosa no grupo Tabagista é compatível com estudos que demonstram associação dose-dependente entre tabagismo e pior evolução dessa nefropatia. O estresse oxidativo, a proliferação mesangial, o aumento da matriz extracelular, a elevação da endotelina-1 e a redução do fluxo plasmático renal constituem mecanismos que favorecem a progressão da lesão renal em fumantes (Yamaguchi *et al.*, 2014).

A vasoconstrição e a disfunção endotelial induzidas pelo tabaco contribuem significativamente para o desenvolvimento e agravamento da HAS (Cao *et al.*, 2024). A HAS, por sua vez, impõe uma sobrecarga hemodinâmica crônica aos rins, com aumento das lesões de nefroesclerose, como a arteriolosclerose hialina e a glomeruloesclerose segmentar e focal (Zhang *et al.*, 2024). A associação entre tabagismo, hipertensão e declínio da TFG em pacientes humanos é bem documentada, reforçando o papel do tabaco como um fator de risco para a doença renal vascular e glomerular.

Os achados sugerem possível associação entre etilismo crônico e maior frequência de nefropatia por IgA, compatível com mecanismos descritos envolvendo o eixo intestino–fígado–rim. Por outro lado, o tabagismo, isolado ou em combinação com o álcool, associou-se predominantemente a um perfil histopatológico mais vascular e glomerular, com maior frequência de glomerulopatia membranosa e lesões hipertensivas. Em conjunto, esses padrões sugerem vias fisiopatológicas parcialmente distintas, reforçando a importância de considerar os diferentes impactos dessas exposições na patogênese das doenças renais humanas.

7.8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVA

O presente estudo apresenta limitações metodológicas inerentes à natureza translacional e retrospectiva de parte de seu delineamento, as quais devem ser consideradas na interpretação integrada dos achados.

7.8.1 Limitações do estudo

Na avaliação clínica humana, o delineamento retrospectivo limitou a padronização dos dados clínicos, uma vez que informações sobre intensidade e duração das exposições,

comorbidades, tratamento e outras nefrotoxinas não estavam disponíveis para todos os indivíduos. Consequentemente, a análise das relações dose–resposta e da temporalidade entre exposição e dano renal ficou parcialmente comprometida.

É fundamental reconhecer que, em populações humanas, o etilismo e o tabagismo raramente ocorrem como fatores isolados. Frequentemente, coexistem com outras comorbidades e hábitos de vida que constituem, por si só, importantes fatores de risco para DRC e proteinúria.

Aspectos socioeconômicos também merecem consideração, uma vez que condições socioeconômicas desfavoráveis se associam a menor acesso aos serviços de saúde, diagnóstico tardio de comorbidades, menor adesão terapêutica e maior prevalência de hábitos de vida deletérios.

No modelo experimental, embora a exposição controlada tenha permitido avaliação isolada dos efeitos do álcool e do tabaco em condições livres de comorbidades sistêmicas estabelecidas, os resultados devem ser interpretados como representativos de uma fase inicial de sensibilização renal, e não como modelo completo de DRC.

A ausência de avaliação complementar de biomarcadores mecanísticos mais específicos, incluindo *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), cistatina C, atividade de mieloperoxidase, quantificação direta de espécies oxidantes e mensuração ampliada de sistemas antioxidantes endógenos, limita a confirmação direta de vias moleculares inferidas a partir das alterações funcionais, inflamatórias e histopatológicas observadas.

De forma semelhante, a análise de estresse oxidativo restrita à quantificação tecidual de TBARS não permite excluir alterações redox sistêmicas ou adaptações compensatórias envolvendo outras vias antioxidantes não mensuradas, como superóxido dismutase, catalase, glutatona reduzida e glutatona peroxidase.

A análise integrada entre modelo experimental e dados humanos exige cautela interpretativa, pois reflete diferentes escalas temporais e graus de complexidade biológica.

7.8.2 Perspectivas futuras

Os achados deste estudo evidenciam a necessidade de investigações adicionais sobre os mecanismos que conectam a lesão túbulo-intersticial precoce induzida pelo álcool e tabaco à progressão para fibrose intersticial e atrofia tubular. A investigação de vias moleculares

associadas à transição epitélio-mesenquimal, por meio da análise de marcadores como E-caderina, vimentina e TGF- β , poderá esclarecer eventos iniciais da fibrogênese renal.

A incorporação de biomarcadores precoces de lesão tubular, como NGAL e KIM-1, poderá aprimorar a detecção subclínica da lesão renal induzida por essas exposições. Finalmente, a ampliação de estudos translacionais em populações brasileiras e latino-americanas torna-se essencial para melhor caracterização epidemiológica e para o desenvolvimento de estratégias preventivas capazes de interromper precocemente a progressão para doença renal crônica.

8 CONCLUSÃO

Nossos achados sugerem que a exposição ao álcool e ao tabaco está associada a alterações renais precoces caracterizadas por disfunção funcional, inflamação túbulo-intersticial e sinais iniciais de remodelamento estrutural, evidenciando um estado inicial de vulnerabilização do parênquima renal. Entretanto, na amostra clínica, o impacto isolado dessas exposições não se manteve independente após ajuste multivariado, enquanto a hipertensão arterial sistêmica e o *diabetes mellitus* emergiram como os principais determinantes da fibrose túbulo-intersticial, atrofia tubular e declínio funcional.

Em conjunto, esses resultados sustentam um modelo translacional no qual álcool e tabaco atuam como fatores iniciais de sensibilização renal, enquanto a progressão para doença renal crônica estruturalmente estabelecida depende da coexistência de comorbidades metabólicas e hemodinâmicas capazes de perpetuar e amplificar o dano túbulo-intersticial.

A identificação precoce da exposição ao álcool e ao tabaco, associada ao controle rigoroso de comorbidades metabólicas e hemodinâmicas, pode contribuir para reduzir a progressão do dano renal crônico.

REFERÊNCIAS

- ACIERNO, C.; BARLETTA, F.; CATURANO, A. *et al.* Alcohol Consumption and Liver Metabolism in the Era of MASLD: Integrating Nutritional and Pathophysiological Insights. *Nutrients*, [s. l.], v. 17, n. 13, p. 2229, jul. 2025.
- ADAMS, S. Psychopharmacology of Tobacco and Alcohol Comorbidity: a Review of Current Evidence. *Current Addiction Reports*, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 25-34, 2017.
- ADEWALE, A.; IFUDU, O. Kidney injury, fluid, electrolyte and acid-base abnormalities in alcoholics. *Nigerian Medical Journal*, [s. l.], v. 55, n. 2, p. 93-98, 2014.
- AHMED, I. A.; MOHAMMED, M. A.; HASSAN, H. M. *et al.* Relationship between tobacco smoking and hematological indices among Sudanese smokers. *Journal of Health, Population and Nutrition*, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 5, jan. 2024.
- ALATAWI, A.; MAODAA, S.; ALARIFI, S. *et al.* Protective Effects of Teucrium Polium Leaf Ethanol Extract Against Nicotine-Induced Nephrotoxicity in Mice. *Physiological Research*, [s. l.], v. 74, n. 4, p. 623-633, ago. 2025.
- ANGUIANO, L.; KAIN, R.; ANDERS, H. J. The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 302-309, maio 2020.
- ARANY, I.; GRIFONI, S.; CLARK, J. S. *et al.* Chronic nicotine exposure exacerbates acute renal ischemic injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, [s. l.], v. 301, n. 1, p. F125-F133, jul. 2011.
- ASLAM, M. A.; IQBAL, H.; ILYAS, K. *et al.* Metabolomic Insights into Smoking-Induced Metabolic Dysfunctions: A Comprehensive Analysis of Lipid and Amino Acid Metabolomes. *Metabolites*, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 96, 2025.
- ATAKA, E.; MATSUKUMA, Y.; UEKI, K. *et al.* Cumulative smoking dose is associated with subclinical renal injury: a pathological study in subjects without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, [s. l.], v. 38, n. 12, p. 2799–2808, dez. 2023.
- AUDRAIN-MCGOVERN, J.; BENOWITZ, N. L. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [s. l.], v. 90, n. 1, p. 164-168, jul. 2011.
- BAI, J.; SHI, F.; MA, Y. *et al.* The Global Burden of Type 2 Diabetes Attributable to Tobacco: A Secondary Analysis From the Global Burden of Disease Study 2019. *Frontiers in Endocrinology*, Lausanne, v. 13, p. 905367, 2022.
- BANDIERA, S.; PULCINELLI, R. R.; HUF, F. *et al.* Hepatic and renal damage by alcohol and cigarette smoking in rats. *Toxicology Research*, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 209-219, 2021.
- BHARGAVA, P.; SCHNELLMANN, R. G. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nature Reviews Nephrology*, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 629-646, 2017.

BONVENTRE, J. V.; YANG, L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *The Journal of Clinical Investigation*, [s. l.], v. 121, n. 11, p. 4210-4221, nov. 2011.

BRAUN, F.; HOMEYER, I.; ALACHKAR, N.; HUBER, T. B. Immune-mediated entities of (primary) focal segmental glomerulosclerosis. *Cell and Tissue Research*, [s. l.], v. 385, n. 2, p. 423-434, aug. 2021.

BROOKES, E. M.; POWER, D. A. Elevated serum urea-to-creatinine ratio is associated with adverse inpatient clinical outcomes in non-end stage chronic kidney disease. *Scientific Reports*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 20827, dez. 2022.

BUTTS, M.; SUNDARAM, V. L.; MURUGHIYAN, U. *et al.* The Influence of Alcohol Consumption on Intestinal Nutrient Absorption: A Comprehensive Review. *Nutrients*, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 1571, mar. 2023.

CALARCO, C. A.; PICCIOTTO, M. R. Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in the Hypothalamus: Mechanisms Related to Nicotine's Effects on Food Intake. *Nicotine & Tobacco Research*, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 152-163, fev. 2020.

CAMPAGNA, D.; ALAMO, A.; DI PINO, A. *et al.* Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, [s. l.], v. 11, p. 85, 2019.

CAO, S.; LIU, J.; HUO, Y. *et al.* Secondhand smoking increased the possibility of hypertension with a significant time and frequency dose-response relationship. *Scientific Reports*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 24950, out. 2024.

CARRERO, J. J.; HECKING, M.; CHESNAYE, N. C. *et al.* Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 151-164, mar. 2018.

CECCHINI, M.; FILIPPINI, T.; WHELTON, P. K. *et al.* Alcohol Intake and Risk of Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Nonexperimental Cohort Studies. *Hypertension*, [s. l.], v. 81, n. 8, p. 1701-1715, 2024.

CIGREMIS, Y.; TURKOZ, Y.; TUZCU, M. *et al.* The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the formation of peroxynitrite, level of nitric oxide, xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in rat kidney. *Molecular and Cellular Biochemistry*, [s. l.], v. 291, n. 1-2, p. 127-138, out. 2006.

CIRILLO, M.; BILANCIO, G.; SECONDULFO, C. *et al.* Relation of Alcohol Intake to Kidney Function and Mortality Observational, Population-Based, Cohort Study. *Nutrients*, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1297, mar. 2022.

CLARKE, P. B.; KUMAR, R. Some effects of nicotine on food and water intake in undeprived rats. *British Journal of Pharmacology*, [s. l.], v. 82, n. 1, p. 233-239, maio 1984.

COLLI NETO, J. A.; ZEN JÚNIOR, J. H.; DEL NEGRO, A. *et al.* Modelo experimental de tabagismo para indução de neoplasia da bexiga urinária. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, Rio de Janeiro, v. 41, n. 1, p. 56-60, jan./fev. 2014.

CSAK, T.; BERNSTEIN, D. Hepatorenal Syndrome Pathophysiology. *Clinics in Liver Disease*, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 165-179, 2022.

DAI, X.; GAKIDOU, E.; LOPEZ, A. D. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: Strengthening the evidence base for policy action. *Tobacco Control*, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 129–137, 2022.

DAS, M.; BASU, S.; BANERJEE, B. *et al.* Renoprotective effect of Capsicum annum against ethanol-induced oxidative stress and renal apoptosis. *Journal of Food Biochemistry*, [s. l.], v. 45, n. 3, p. e13325, mar. 2021.

DAVIDOVA, S.; MILUSHEV, V.; SATCHANSKA, G. The Mechanisms of Cadmium Toxicity in Living Organisms. *Toxics*, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 875, 2024.

DELANAYE, P.; CAVALIER, E.; POTTEL, H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*, [s. l.], v. 136, n. 4, p. 302-308, 2017.

DICKSON, F. J.; SAYER, J. A. Nephrocalcinosis: A Review of Monogenic Causes and Insights They Provide into This Heterogeneous Condition. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 369, jan. 2020.

DINU, D.; NECHIFOR, M. T.; MOVILEANU, L. Ethanol-induced alterations of the antioxidant defense system in rat kidney. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 386-395, dez. 2005.

DRUMMOND, C. A.; CROTTY ALEXANDER, L. E.; HALLER, S. T. *et al.* Cigarette smoking causes epigenetic changes associated with cardiorenal fibrosis. *Physiological Genomics*, [s. l.], v. 48, n. 12, p. 950-960, dez. 2016.

DURLACH, V.; VERGÈS, B.; AL-SALAMEH, A. *et al.* Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement. *Diabetes & Metabolism*, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 101370, nov. 2022.

DVANAJSKAK, Z.; COSSEY, L. N.; LARSEN, C. P. A practical approach to the pathology of renal intratubular casts. *Seminars in Diagnostic Pathology*, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 127-134, maio 2020.

DZIEGIEL, M.; MACIEJOWSKA, A.; MISIAK, M. *et al.* Nicotinism vs. Glomerulopathies-Smoking as a Risk Factor for Primary Glomerulopathies. *Antioxidants*, [s. l.], v. 14, n. 10, p. 1233, 2025.

EADON, M. T.; LAMPE, S.; BAIG, M. M. *et al.* Clinical, histopathologic and molecular features of idiopathic and diabetic nodular mesangial sclerosis in humans. *Nephrology Dialysis Transplantation*, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 72-84, 2022.

EID, H. A.; MOAZEN, E. M.; ELHUSSINI, M. *et al.* The Influence of Smoking on Renal Functions Among Apparently Healthy Smokers. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, [s. l.], v. 15, p. 2969-2978, 2022.

- EMMA, R.; CARUSO, M.; CAMPAGNA, D. *et al.* The Impact of Tobacco Cigarettes, Vaping Products and Tobacco Heating Products on Oxidative Stress. *Antioxidants*, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 1829, 2022.
- FAN, Z.; YUN, J.; YU, S. *et al.* Alcohol Consumption Can be a “Double-Edged Sword” for Chronic Kidney Disease Patients. *Medical Science Monitor*, [s. l.], v. 25, p. 7059-7072, 2019.
- FENG, H.; LI, Z.; ZHENG, R. The global burden of chronic respiratory diseases attributable to tobacco from 1990 to 2021: a global burden of disease study 2021. *BMC Public Health*, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 456, 2025.
- FERREIRA, J. L.; BRANDÃO-BEZERRA, L.; DE OLIVEIRA, R. M. F. *et al.* The synergistic impact of ethanol consumption and *Schistosoma mansoni* infection on renal histopathology in mice. *Acta Tropica*, [s. l.], v. 270, p. 107775, out. 2025.
- FILHO, G. B. *Bogliolo - Patologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. *E-book*. p. 539. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738378/>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- FLOREK, E.; KULZA, M.; PIEKOSZEWSKI, W. *et al.* Influence of tobacco smoke exposure on pharmacokinetics of ethyl alcohol in alcohol preferring and non-preferring rats. *Pharmacological Reports*, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 921-927, out. 2015.
- FOGO, A. B.; LUSCO, M. A.; NAJAFIAN, B.; ALPERS, C. E. AJKD Atlas of Renal Pathology: Kidney Transplant Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy. *American Journal of Kidney Diseases*, [s. l.], v. 69, n. 5, p. e23-e24, may 2017.
- FORESTO-NETO, O.; MENEZES-SILVA, L.; LEITE, J. A. *et al.* Immunology of Kidney Disease. *Annual Review of Immunology*, [s. l.], v. 42, n. 34, p. 207–233, 2024.
- FRANCIS, A.; HARHAY, M. N.; ONG, A. C. M. *et al.* Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nature Reviews Nephrology*, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 473-485, 2024.
- FU, Y. C.; XU, Z. L.; ZHAO, M. Y. *et al.* The Association Between Smoking and Renal Function in People Over 20 Years Old. *Frontiers in Medicine*, Lausanne, v. 9, p. 870278, 2022.
- GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, [s. l.], v. 395, n. 10225, p. 709–733, 2020.
- GEMINI (Versão Large Language Model). **Geração e modificação de elementos visuais e esquemas ilustrativos.**
- GENCHI, G.; SINICROPI, M. S.; LAURIA, G. *et al.* The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [s. l.], v. 17, n. 11, p. 3782, 2020.

GENTRY-NIELSEN, M. J.; TOP, E. V.; SNITILY, M. U. *et al.* A Rat Model to Determine the Biomedical Consequences of Concurrent Ethanol Ingestion and Cigarette Smoke Exposure. ***Alcoholism: Clinical and Experimental Research***, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1120-1128, jul. 2004.

GLAVIND, E.; AAGAARD, N.; GRØNBÆK, H. *et al.* Alcoholic Hepatitis Markedly Decreases the Capacity for Urea Synthesis. ***PLoS One***, [s. l.], v. 11, n. 6, p. e0158388, jun. 2016.

GOPICHAND, S.; RAJANNA, S.; MUKHERJEE, T. *et al.* Predictive Ability of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Scoring in Determining the Severity of Diabetic Kidney Disease: A Cross-sectional Study. ***Journal of Clinical and Diagnostic Research***, [s. l.], v. 18, n. 5, p. BC01-BC05, maio 2024.

GÜNDOĞDU, Y.; ANAFOROĞLU, İ. Effects of Smoking on Diabetic Nephropathy. ***Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare***, [s. l.], v. 3, p. 826383, 2022.

HAASS-KOFFLER, C. L.; SOUZA, R. D.; WILMOTT, J. P. *et al.* A Combined Alcohol and Smoking Cue-Reactivity Paradigm in People Who Drink Heavily and Smoke Cigarettes: Preliminary Findings. ***Alcohol and Alcoholism***, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 47-56, jan. 2021.

HALL, J. E.; HALL, M. E. ***Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia***. 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023. *E-book*. p. 155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595159518/>. Acesso em: 11 jun. 2025.

HERZENBERG, A. M.; HOLDEN, J. K.; SINGH, S. *et al.* Idiopathic nodular glomerulosclerosis. ***American Journal of Kidney Diseases***, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 560-564, 1999.

HO, H.; SHIRAKAWA, H. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. ***Cells***, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 88, 2022.

HOLMUHAMEDOV, E. L.; CZERNY, C.; BEESON, C. C. *et al.* Ethanol suppresses ureagenesis in rat hepatocytes: role of acetaldehyde. ***Journal of Biological Chemistry***, [s. l.], v. 287, n. 10, p. 7692-7700, mar. 2012.

HOMMOS, M. S.; ZENG, C.; LIU, Z.; TROOST, J. P. *et al.* Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. ***Kidney International***, [s. l.], v. 93, n. 5, p. 1175-1182, may 2018.

HUANG, R.; FU, P.; MA, L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines. ***Signal Transduction and Targeted Therapy***, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 129, mar. 2023.

HUGHES, R. N. Sex still matters: has the prevalence of male-only studies of drug effects on rodent behaviour changed during the past decade? ***Behavioural Pharmacology***, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 95-99, fev. 2019.

HUMPHREYS, B. D. Mechanisms of Renal Fibrosis. ***Annual Review of Physiology***, [s. l.], v. 80, p. 309-326, fev. 2018.

INOUE, Y.; WATANABE, D.; MIYACHI, M. L-shaped relationship between water deficit and prevalence of chronic kidney disease among adults in the USA: National Health and Nutrition Examination Survey. *British Journal of Nutrition*, [s. l.], v. 135, n. 1, p. 1-12, nov. 2025.

IRAZABAL, M. V.; TORRES, V. E. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. *Cells*, [s. l.], v. 9, n. 6, p. 1342, 2020.

JAGER, K. J.; KOVESDY, C.; LANGHAM, R. *et al.* A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Amsterdam, v. 34, n. 11, p. 1803–1805, 2019.

JAIMES, E. A.; ZHOU, M. S.; SIDDIQUI, M. *et al.* Nicotine, smoking, podocytes, and diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, [s. l.], v. 320, n. 3, p. F442-F453, 2021.

JEW, M. H.; HSU, C. L. Alcohol, the gut microbiome, and liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, [s. l.], v. 38, n. 8, p. 1205-1210, 2023.

JO, W.; LEE, S.; JOO, Y. S. *et al.* Association of smoking with incident CKD risk in the general population: A community-based cohort study. *PLoS One*, [s. l.], v. 15, n. 8, p. e0238111, ago. 2020.

JOO, Y. S.; KOH, H.; NAM, K. H. *et al.* Alcohol Consumption and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From the Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 293-305, fev. 2020.

KAARTINEN, K.; NIEMELÄ, O.; SYRJÄNEN, J. *et al.* IgA immune responses against acetaldehyde adducts and biomarkers of alcohol consumption in patients with IgA glomerulonephritis. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, [s. l.], v. 33, n. 7, p. 1231-1237, jul. 2009.

KASPRZYK, J.; PIEKOSZEWSKI, W.; TEZYK, A. *et al.* Effects of excessive alcohol drinking on nicotine biotransformation in rats. *Scientific Reports*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 11066, jun. 2022.

KHAN, S.; KAMIL, A.; KHALID, N. *et al.* Temporal trends and projections in Hypertension with Substance Use-related mortality, 1999-2035: Insights from the CDC WONDER database. *Clinical Research in Cardiology*, [s. l.], 26 jan. 2026.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, [s. l.], v. 105, n. 4S, p. S117–S314, 2024.

KNOTT, C.; BELL, S.; BRITTON, A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*, [s. l.], v. 38, n. 9, p. 1804-1812, set. 2015.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, [s. l.], v. 3, n. 8, p. 760-773, ago. 2016.

KOZMA, R. L.; ALVES, E. M.; BARBOSA-DE-OLIVEIRA, V. A. *et al.* A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 40, n. 1, p. 46-54, jan./fev. 2014.

LAN, X.; LEDERMAN, R.; ENG, J. M. *et al.* Nicotine Induces Podocyte Apoptosis through Increasing Oxidative Stress. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 11, n. 12, p. e0167071, 2016.

LANG, S. M.; SCHIFFL, H. Smoking status, cadmium, and chronic kidney disease. *Renal Replacement Therapy*, [s. l.], v. 10, n. 17, p. 1-7, 2024.

LATCHOUMYCANDANE, C.; NAGY, L. E.; MCINTYRE, T. M. Chronic ethanol ingestion induces oxidative kidney injury through taurine-inhibitable inflammation. *Free Radical Biology and Medicine*, [s. l.], v. 69, p. 403-416, abr. 2014.

LATCHOUMYCANDANE, C.; NAGY, L. E.; MCINTYRE, T. M. Myeloperoxidase formation of PAF receptor ligands induces PAF receptor-dependent kidney injury during ethanol consumption. *Free Radical Biology & Medicine*, [s. l.], v. 86, p. 179-190, 2015.

LEE, Y. J.; CHO, S.; KIM, S. R. Effect of alcohol consumption on kidney function: population-based cohort study. *Scientific Reports*, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 2381, 2021.

LEUNG, T.; LU, Y.; YAN, W. *et al.* Argininosuccinate synthase conditions the response to acute and chronic ethanol-induced liver injury in mice. *Hepatology*, [s. l.], v. 55, n. 5, p. 1590-1599, maio 2012.

LI, C.; WANG, Y.; WANG, S. *et al.* Smoke Exposure Reduces the Protective Effect of Physical Activity on Hypertension: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2018. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 2532, jan. 2023.

LI, C.; WEN, Q.; ZHANG, Y. *et al.* Causal associations between environmental factors and risk of IgA nephropathy and membranous nephropathy: a bidirectional Mendelian randomization and mediation analysis. *Renal Failure*, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 2486620, 2025.

LI, X. H.; YU, F. F.; ZHOU, Y. H. *et al.* Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [s. l.], v. 103, n. 3, p. 818-829, mar. 2016.

LI, Y.; WAN, S.; LIU, J. *et al.* Causal relationship between dietary intake and IgA Nephropathy: a Mendelian randomization study. *Frontiers in Nutrition*, [s. l.], v. 11, p. 1400907, 2024.

LI, P.; LI, X.; LI, G. *et al.* The association between smoking and the occurrence of hyperuricemia: A retrospective cohort study. *Tobacco Induced Diseases*, [s. l.], v. 23, p. 1-10, 2025.

- LIN, M.; SU, Q.; HUANG, H. *et al.* Alcohol consumption and the risk for renal hyperfiltration in the general Chinese population. ***European Journal of Clinical Nutrition***, [s. l.], v. 71, n. 4, p. 500-505, abr. 2017.
- LIU, B. C.; TANG, T. T.; LV, L. L. *et al.* Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. ***Kidney International***, [s. l.], v. 93, n. 3, p. 568-579, mar. 2018.
- LIU, F.; LIU, Y.; SUN, X. *et al.* Race- and sex-specific association between alcohol consumption and hypertension in 22 cohort studies: A systematic review and meta-analysis. ***Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases***, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 1249-1259, 2020.
- LIU, H.; XIANG, X.; SHI, C. *et al.* Oxidative stress and inflammation in renal fibrosis: Novel molecular mechanisms and therapeutic targets. ***Chemico-Biological Interactions***, [s. l.], v. 421, p. 111784, 2025.
- LONGHITANO, E.; CALABRESE, V.; CASUSCELLI, C.; DI CARLO, S.; MALTESE, S. *et al.* Proteinuria and Progression of Renal Damage: The Main Pathogenetic Mechanisms and Pharmacological Approach. ***Medicina***, Kaunas, v. 60, n. 11, p. 1821, nov. 2024.
- LU, Z.; NI, W.; WU, Y.; ZHAI, B. *et al.* Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. ***Frontiers in Medicine***, Lausanne, v. 12, p. 1560222, apr. 2025.
- MACKUS, M.; STOCK, A. K.; GARSSSEN, J. *et al.* Alcohol hangover versus dehydration revisited: The effect of drinking water to prevent or alleviate the alcohol hangover. ***Alcohol***, [s. l.], v. 121, p. 9-18, 2024.
- MAEDA, I.; HAYASHI, T.; SATO, K. K. *et al.* Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. ***Clinical Journal of the American Society of Nephrology***, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 2462-2469, out. 2011.
- MAGNANI, K. L.; CATANEO, D. C.; CAPELOZZI, V. L. *et al.* Lung morphology and growth of rats exposed to tobacco smoke and alcohol. ***Acta Cirúrgica Brasileira***, São Paulo, v. 27, n. 10, p. 681-687, out. 2012.
- MAKRIS, K.; SPANOU, L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. ***The Clinical Biochemist Reviews***, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 85-98, may 2016.
- MARANDUCA, M. A.; CLIM, A.; PINZARIU, A. C. *et al.* Role of arterial hypertension and angiotensin II in chronic kidney disease (Review). ***Experimental and Therapeutic Medicine***, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 153, abr. 2023.
- MARK, P.; STAFFORD, L.; GRAMS, M. *et al.* Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. ***The Lancet***, [s. l.], v. 406, p. 2461-2482, 2025.
- MARKOWITZ, G. S.; LIN, J.; VALERI, A. M. *et al.* Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. ***Human Pathology***, [s. l.], v. 33, n. 8, p. 826-835, 2002.

MATOS-SOUSA, J. M.; SOUZA-MONTEIRO, D.; DOS SANTOS, V. R. N. *et al.* High-intensity ethanol binge drinking accentuates bone damage in induced apical periodontitis in rats. *Heliyon*, [s. l.], v. 10, n. 22, p. e40163, nov. 2024.

MATSUZAKI, H.; KATSUMATA, S.; UEHARA, M. *et al.* High-phosphorus diet induces osteopontin expression of renal tubules in rats. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 179-183, nov. 2007.

MCCARTHY, E. T.; ZHOU, J.; ECKERT, R. *et al.* Ethanol at low concentrations protects glomerular podocytes through alcohol dehydrogenase and 20-HETE. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, [s. l.], v. 116-117, p. 88-98, jan./mar. 2015.

MCCLAIN, C. J.; RIOS, C. D.; CONDON, S. *et al.* Malnutrition and Alcohol-Associated Hepatitis. *Clinics in Liver Disease*, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 557-570, ago. 2021.

MEZZANO, S. A.; RUIZ-ORTEGA, M.; EGIDO, J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension*, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 635-638, set. 2001.

MICHAUD, S. A.; PĚTROŠOVÁ, H.; JACKSON, A. M. *et al.* Process and Workflow for Preparation of Disparate Mouse Tissues for Proteomic Analysis. *Journal of Proteome Research*, [s. l.], v. 20, n. 1, 5 nov. 2020.

MINEUR, Y. S.; ABIZAID, A.; RAO, Y. *et al.* Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science*, Washington, DC, v. 332, n. 6035, p. 1330-1332, jun. 2011.

MONMA, Cristiane Akina *et al.* Estudo piloto: análise do fígado de ratos submetidos ao alcoolismo crônico experimental e tratados com Morinda citrifolia (noni). *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, Ananindeua, v. 6, n. 4, p. 11-18, dez. 2015.

MONTANARI, C.; SECCI, M. E.; DRISKELL, A. *et al.* Chronic nicotine increases alcohol self-administration in adult male Wistar rats. *Psychopharmacology*, Berlim, v. 238, n. 1, p. 201-213, jan. 2021.

MORAES, C. A.; BREDASTELLA, M.; CARVALHO, C. A. F. Morphofunctional study on the effects of passive smoking in kidneys of rats. *Einstein*, São Paulo, v. 19, p. eAO6000, nov. 2021.

MOTSCHMAN, C. A.; TIFFANY, S. T. Combined smoking and alcohol cues: Effects on craving, drug-seeking, and consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, [s. l.], v. 45, n. 9, p. 1864-1876, set. 2021.

NAKAMURA, Y.; MATSUMOTO, H.; WU, C. H. *et al.* Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors signaling boosts cell-cell interactions in macrophages effecting anti-inflammatory and organ protection. *Communications Biology*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 666, jun. 2023.

NANAMATSU, A.; SABO, A. R.; BARWINSKA, D. *et al.* Refining the Composition and Significance of Human Kidney Intratubular Casts Using Spatial Protein Imaging. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 822-832, jan. 2026.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8. ed. Washington, DC: National Academies Press, 2011. Disponível em: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/12910/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals-eighth>. Acesso em: 19 nov. 2025.

NELSON, N. G.; SUHAIDI, F. A.; DEANGELIS, R. S. *et al.* Appetite and weight gain suppression effects of alcohol depend on the route and pattern of administration in Long Evans rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, [s. l.], v. 238, p. 173738, maio 2024.

NERBASS, F. B.; LIMA, H. N.; ZAWADZKI, B. *et al.* Censo Brasileiro de Diálise 2024. *Brazilian Journal of Nephrology*, [s. l.], v. 48, n. 1, p. e20250112, fev. 2026.

NIEMELÄ, O.; BLOIGU, A.; BLOIGU, R. *et al.* Patterns of IgA Autoantibody Generation, Inflammatory Responses and Extracellular Matrix Metabolism in Patients with Alcohol Use Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], v. 24, n. 17, p. 13124, ago. 2023.

NISHAD, R.; TAHASEEN, V.; KAVVURI, R. *et al.* Advanced-Glycation End-Products Induce Podocyte Injury and Contribute to Proteinuria. *Frontiers in Medicine*, Lausanne, v. 8, p. 685447, 2021.

NIZRI, E.; IRONY-TUR-SINAI, M.; LORY, O. *et al.* Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory System by Nicotine Attenuates Neuroinflammation via Suppression of Th1 and Th17 Responses. *The Journal of Immunology*, [s. l.], v. 183, n. 10, p. 6681-6688, nov. 2009.

OESTERLE, S.; HAWKINS, J. D.; HILL, K. G. Men's and women's pathways to adulthood and associated substance misuse. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 763-773, set. 2011.

OKADA, K.; MATSUO, K. Nicotine Exerts a Stronger Immunosuppressive Effect Than Its Structural Analogs and Regulates Experimental Colitis in Rats. *Biomedicines*, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 922, mar. 2023.

OZBEK, E. Induction of oxidative stress in kidney. *International Journal of Nephrology*, [s. l.], v. 2012, p. 465897, 2012.

PAN, C. S.; JU, T. R.; LEE, C. C. *et al.* Alcohol use disorder tied to development of chronic kidney disease: A nationwide database analysis. *PLoS One*, [s. l.], v. 13, n. 9, p. e0203410, 2018.

PARK, M.; LEE, S. M.; YOON, H. J. Association between alcohol intake and measures of incident CKD: An analysis of nationwide health screening data. *PLoS One*, [s. l.], v. 14, n. 9, p. e0222123, 2019.

PAZ-GRANIEL, I.; KOSE, J.; DUQUENNE, P. *et al.* Alcohol, Smoking, and Their Synergy as Risk Factors for Incident Type 2 Diabetes. *American Journal of Preventive Medicine*, [s. l.], v. 69, n. 5, p. 108011, nov. 2025.

PETER, C. P.; BUREK, J. D.; VAN ZWIETEN, M. J. Spontaneous nephropathies in rats. *Toxicologic Pathology*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 91-100, jan. 1986.

PLATCHEK, M.; LU, Q.; TRAN, H. *et al.* Comparative Analysis of Multiple Immunoassays for Cytokine Profiling in Drug Discovery. ***SLAS Discovery***, [s. l.], v. 25, n. 10, p. 1197-1213, dez. 2020.

POSE, E.; PIANO, S.; JUANOLA, A. *et al.* Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. ***Gastroenterology***, [s. l.], v. 166, n. 4, p. 588-604, 2024.

PRIDDY, B. M.; CARMACK, S. A.; THOMAS, L. C. *et al.* Sex, strain, and estrous cycle influences on alcohol drinking in rats. ***Pharmacology Biochemistry and Behavior***, [s. l.], v. 152, p. 61-67, jan. 2017.

QUADIR, S. G.; ROHL, C. D.; ZEABI, A. *et al.* Effect of different standard rodent diets on ethanol intake and associated allodynia in male mice. ***Alcohol***, [s. l.], v. 87, p. 17-23, set. 2020.

QUINN, G. Z.; ABEDINI, A.; LIU, H. *et al.* Renal Histologic Analysis Provides Complementary Information to Kidney Function Measurement for Patients with Early Diabetic or Hypertensive Disease. ***Journal of the American Society of Nephrology***, [s. l.], v. 32, n. 11, p. 2863-2876, nov. 2021.

RAJCIC, D.; DA SILVA, B. P.; BARANOVSKYI, T. *et al.* IgM Antibodies Targeting Malondialdehyde Promote Complement-Mediated Liver Injury in Alcohol-Related Liver Disease. ***Liver International***, [s. l.], v. 45, n. 10, p. e70356, out. 2025.

RANGARAJAN, S.; REZONZEW, G.; CHUMLEY, P. *et al.* COX-2-derived prostaglandins as mediators of the deleterious effects of nicotine in chronic kidney disease. ***American Journal of Physiology-Renal Physiology***, [s. l.], v. 318, n. 2, p. F475-F485, 2020.

RATLIFF, B. B.; ABDULMAHDI, W.; PAWAR, R. *et al.* Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. ***Antioxidants & Redox Signaling***, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 119-146, jul. 2016.

RAYNOR, A.; RAULET-BUSSIAN, C.; ROBERT-MERCIER, T. *et al.* Clinically relevant urine creatinine underestimation in the low concentration range on the Siemens Dimension Vista®. ***Clinical Biochemistry***, [s. l.], v. 111, p. 87-90, jan. 2023.

REHANI, K.; SCOTT, D. A.; RENAUD, D. *et al.* Cotinine-induced convergence of the cholinergic and PI3 kinase-dependent anti-inflammatory pathways in innate immune cells. ***Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research***, [s. l.], v. 1783, n. 3, p. 375-382, mar. 2008.

REX, N.; MELK, A.; SCHMITT, R. Cellular senescence and kidney aging. ***Clinical Science***, London, v. 137, n. 24, p. 1805-1821, dez. 2023.

RITSKES-HOITINGA, J.; LEMMENS, A. G.; BEYNEN, A. C. Nutrition and kidney calcification in rats. ***Laboratory Animals***, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 313-318, out. 1989.

RONCO, C.; BELLOMO, R.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury. ***The Lancet***, [s. l.], v. 394, n. 10212, p. 1949-1964, nov. 2019.

SADAT HOSSEINI, N.; SHIRAZPOUR, S.; SEPEHRI, G. *et al.* High-intensity interval training alleviates ethanol-induced renal damage: A study on inflammation, oxidative stress, and histopathological changes in rats. ***Drug and Alcohol Dependence Reports***, [s. l.], v. 14, p. 100320, mar. 2025.

SAITO, R.; YAMAMOTO, Y.; FUKANO, R. *et al.* Acute effects of peripherally administered nicotine on food intake via the central anorectic peptide nesfatin-1/nucleobindin-2 in adult male rats. ***Peptides***, [s. l.], v. 189, p. 171409, 2025.

SATARUG, S.; VESEY, D. A.; GOBE, G. C. Cadmium-Induced Proteinuria: Mechanistic Insights from Dose-Effect Analyses. ***International Journal of Molecular Sciences***, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 1893, jan. 2023.

SATO, K. K.; HAYASHI, T.; UEHARA, S. *et al.* Drinking pattern and risk of chronic kidney disease: the kansai healthcare study. ***American Journal of Nephrology***, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 516-522, 2014.

SALVATORE, S. P.; TROXELL, M. L.; HECOX, D.; SPERLING, K. R.; SESHAN, S. V. Smoking-related glomerulopathy: expanding the morphologic spectrum. ***American Journal of Nephrology***, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 66-72, 2015.

SAMADI, M.; SHIRPOOR, A.; AFSHARI, A. T. *et al.* Chronic ethanol ingestion induces glomerular filtration barrier proteins genes expression alteration and increases matrix metalloproteinases activity in the kidney of rats. ***Interventional Medicine and Applied Science***, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 171-177, set. 2018.

SCHAEFFNER, E.; RITZ, E. Alcohol and kidney damage: a Janus-faced relationship. ***Kidney International***, [s. l.], v. 81, n. 9, p. 816-818, maio 2012.

SCHAEFER, H. R.; DENNIS, S.; FITZPATRICK, S. Cadmium: Mitigation strategies to reduce dietary exposure. ***Journal of Food Science***, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 260-267, 2020.

SCHARF, P.; RIZZETTO, F.; XAVIER, L. F. *et al.* Xenobiotics Delivered by Electronic Nicotine Delivery Systems: Potential Cellular and Molecular Mechanisms on the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease. ***International Journal of Molecular Sciences***, [s. l.], v. 23, n. 18, p. 10293, set. 2022.

SCHELLING, J. R. Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression. ***Pediatric Nephrology***, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 693-706, may 2016.

SHAVIT, L.; JAEGER, P.; UNWIN, R. J. What is nephrocalcinosis? ***Kidney International***, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 35-43, jul. 2015.

SILVA, C. B. P.; GÓMEZ, J. P. S.; DO VALE, G. T. *et al.* Interleukin-10 limits the initial steps of the cardiorenal damage induced by ethanol consumption. ***Life Sciences***, [s. l.], v. 242, p. 117239, fev. 2020.

SIMON, L.; SOUZA-SMITH, F. M.; MOLINA, P. E. Alcohol-Associated Tissue Injury: Current Views on Pathophysiological Mechanisms. ***Annual Review of Physiology***, [s. l.], v. 84, p. 87-112, 2022.

SINGH, P. K.; DUBEY, R.; SINGH, L. *et al.* Mixed Effect of Alcohol, Smoking, and Smokeless Tobacco Use on Hypertension among Adult Population in India: A Nationally Representative Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 3239, 2022.

SOLEIMANI, F.; DOBARADARAN, S.; DE-LA-TORRE, G. E. *et al.* Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: A comprehensive systematic review. *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 813, p. 152667, 2022.

SOOD, R.; TEWARI, D.; WARSI, M. H. *et al.* Behavioral and neurochemical alterations induced by long-term exposure to tobacco heating system emissions in rats. *Frontiers in Pharmacology*, Lausanne, v. 16, p. 1705059, 2025.

STÄRKEL, P.; LECLERCQ, S.; TIMARY, P. *et al.* Intestinal dysbiosis and permeability: the yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Clinical Science*, [s. l.], v. 132, n. 2, p. 199–212, 2018.

STAVNSBJERG, C.; JØRGENSEN, J. S.; ENGEL, T. B. *et al.* Matrix effect in tumor lysates – Does it affect your cytokine ELISA and multiplex analyses? *Journal of Immunological Methods*, [s. l.], v. 499, p. 113165, jan. 2022.

TAKADA, D.; SUMIDA, K.; SEKINE, A. *et al.* IgA nephropathy featuring massive wire loop-like deposits in two patients with alcoholic cirrhosis. *BMC Nephrology*, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 362, 2017.

TANAKA, A.; YAMAGUCHI, M.; ISHIMOTO, T. *et al.* Association of alcohol consumption with the incidence of proteinuria and chronic kidney disease: a retrospective cohort study in Japan. *Nutrition Journal*, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 31, maio 2022.

TALUKDER, M. A.; JOHNSON, W. M.; VARADHARAJ, S. *et al.* Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, [s. l.], v. 300, n. 1, p. H388-H396, 2011.

TAYIE, F. A.; BECK, G. L. Alcoholic beverage consumption contributes to caloric and moisture intakes and body weight status. *Nutrition*, [s. l.], v. 32, n. 7-8, p. 799-805, jul./ago. 2016.

TEIXIDÓ-COMPAÑÓ, E.; ESPELT, A.; SORDO, L. *et al.* Differences between men and women in substance use: the role of educational level and employment status. *Gaceta Sanitaria*, Barcelona, v. 32, n. 1, p. 41-47, jan./fev. 2018.

TIAN, Z.; LIANG, M. Renal metabolism and hypertension. *Nature Communications*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 963, feb. 2021. g

TIRAPELLI, C. R.; LEGROS, E.; BROCHU, I. *et al.* Chronic ethanol intake modulates vascular levels of endothelin-1 receptor and enhances the pressor response to endothelin-1 in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*, [s. l.], v. 154, n. 5, p. 971-981, 2008.

TRAIWANATHAM, S.; JANTARAPOOTIRAT, M.; THAMMAVARANUCUPT, K.; SUPPADUNGSUK, S.; SRIPHRAPRADANG, C. Impact of Different Glomerular Filtration Rate Equations on Metformin Eligibility in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 2493, mar. 2026.

TOMODA, K.; KUBO, K.; NISHII, Y. *et al.* Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 131-138, fev. 2012.

TSAL, J. P.; LEE, C. J.; SUBEQ, Y. M. *et al.* Acute Alcohol Intoxication Exacerbates Rhabdomyolysis-Induced Acute Renal Failure in Rats. *International Journal of Medical Sciences*, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 680-689, jun. 2017.

TULETA, I.; FRANGOIANNIS, N. G. Diabetic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, [s. l.], v. 1867, n. 4, p. 166044, abr. 2021.

UEHARA, S.; HAYASHI, T.; KOGAWA SATO, K. *et al.* Relationship Between Alcohol Drinking Pattern and Risk of Proteinuria: The Kansai Healthcare Study. *Journal of Epidemiology*, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 464-470, set. 2016.

VARGA, Z. V.; MATYAS, C.; PALOCZI, J.; PACHER, P. Alcohol Misuse and Kidney Injury: Epidemiological Evidence and Potential Mechanisms. *Alcohol Research: Current Reviews*, [s. l.], v. 38, n. 2, p. 283-288, 2017.

VERPLAETSE, T. L.; MCKEE, S. A. An overview of alcohol and tobacco/nicotine interactions in the human laboratory. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 186-196, mar. 2017.

WANG, S.; QIN, A.; PEI, G. *et al.* Cigarette smoking may accelerate the progression of IgA nephropathy. *BMC Nephrology*, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 239, 2021.

WEI, W.; ZHAO, Y.; ZHANG, Y. *et al.* The role of IL-10 in kidney disease. *International Immunopharmacology*, [s. l.], v. 108, p. 108917, jul. 2022.

WEN, Y.; PARIKH, C. R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, [s. l.], v. 58, n. 5, p. 354-368, ago. 2021.

WHITE, A. M. Gender Differences in the Epidemiology of Alcohol Use and Related Harms in the United States. *Alcohol Research: Current Reviews*, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 01, out. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders*. Geneva: World Health Organization, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death**. Genebra: WHO, 7 Aug. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 6 jun. 2025.

WU, X.; ZHAO, L.; LI, K. *et al.* The Role of NLRP3 Inflammasome in IgA Nephropathy. *Medicina*, Kaunas, v. 59, n. 1, p. 82, 2022.

XIA, J.; WANG, L.; MA, Z. *et al.* Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 475-487, 2017.

XU, L.; GUO, J.; MOLEDINA, D. G. *et al.* Immune-mediated tubule atrophy promotes acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Nature Communications*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 4892, ago. 2022.

YAMAGUCHI, M.; ANDO, M.; YAMAMOTO, R. *et al.* Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*, [s. l.], v. 9, n. 6, p. e100835, jun. 2014.

YAMAMOTO, R.; LI, Q. Y.; OTSUKI, N. *et al.* A Dose-Dependent Association between Alcohol Consumption and Incidence of Proteinuria and Low Glomerular Filtration Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 1592, 2023.

YAO, L.; LIANG, X.; QIAO, Y. *et al.* Mitochondrial dysfunction in diabetic tubulopathy. *Metabolism*, [s. l.], v. 131, p. 155195, jun. 2022.

YOKUS, B.; MACCIONI, L.; FU, L. *et al.* The Link between Alcohol Consumption and Kidney Injury. *The American Journal of Pathology*, [s. l.], v. 196, n. 1, p. 78-91, jan. 2026.

YUAN, Q.; TANG, B.; ZHANG, C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 182, jun. 2022.

ZELMANOVITZ, T.; GERCHMAN, F.; BALTHAZAR, A. P. *et al.* Diabetic nephropathy. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 10, 2009.

ZHAN, Z.; CHEN, J.; ZHOU, H. *et al.* Chronic alcohol consumption aggravates acute kidney injury through integrin β 1/JNK signaling. *Redox Biology*, [s. l.], v. 77, p. 103386, nov. 2024.

ZHANG, M. Z.; YAO, B.; YANG, S. *et al.* CSF-1 signaling mediates recovery from acute kidney injury. *The Journal of Clinical Investigation*, [s. l.], v. 122, n. 12, p. 4519-4532, dez. 2012.

ZHANG, T.; WIDDOP, R. E.; RICARDO, S. D. Transition from acute kidney injury to chronic kidney disease: mechanisms, models, and biomarkers. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, [s. l.], v. 327, n. 5, p. F788-F805, nov. 2024.

ZHANG, W. R.; PARIKH, C. R. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annual Review of Physiology*, [s. l.], v. 81, p. 309-333, feb. 2019.

ZHANG, Y.; ARZAGHI, H.; MA, Z. *et al.* Epigenetics of Hypertensive Nephropathy. *Biomedicines*, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 2622, nov. 2024.

ZHANG, Y.; YU, C.; LI, X. Kidney Aging and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], v. 25, n. 12, p. 6585, jun. 2024.

ZHU, H.; LI, L.; LIU, S. *et al.* Smoking and diabetic nephropathy: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 442-450, 2025.

ANEXO A - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo das doenças renais diagnosticadas no Centro de Pesquisa em Rim da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Pesquisador: JULIANA REIS MACHADO E SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61450322.8.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.609.537

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1996337.pdf, de 11/08/2022) e do Projeto Detalhado (Projeto.docx, de 11/08/2022).

Segundo os pesquisadores:

"INTRODUÇÃO: Os néfrons são as unidades funcionais do rim e o ser humano saudável possui aproximadamente 1 milhão de néfrons. Cada néfron é composto por um glomérulo e um sistema tubular que é dividido em túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e ducto coletor. Esse sistema é responsável por secretar resíduos e reabsorver água, íons, aminoácidos e glicose (KAYE; GOLDBERG, 1982). O glomérulo é formado por um tufo de capilares, como se fosse um novelo de lã, e possui na sua composição quatro células: as células endoteliais glomerulares (CEGs), as células epiteliais viscerais - os podócitos-, as células mesangiais (CMs) e células epiteliais parietais (CEPs). As CMs e sua matriz mesangial formam o mesângio, o qual é responsável por manter a estrutura da vasculatura do glomérulo. As CEPs formam um envoltório chamado de cápsula de Bowman, onde o filtrado urinário é coletado e posteriormente eliminado por meio dos túbulos. Os podócitos e as CEGs possuem uma matriz extracelular em comum, sendo denominada de membrana basal glomerular (MBG). A principal função do glomérulo é filtrar

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 5.609.537

seletivamente o sangue, que entra pela arteríola aferente e sai pela arteríola eferente, e isso ocorre por meio da Barreira de Filtração Glomerular (BFG), composta por três camadas distintas: o endotélio capilar fenestrado, a MBG e os podócitos (SCOTT; QUAGGIN, 2015). Caso a BFG não esteja funcionando adequadamente, ocorre a perda de proteínas na urina, que é conhecida como proteinúria (KODNER, 2016). As glomerulopatias, doenças que acometem os glomerúlos, são responsáveis por 20% das doenças renais crônicas, que são consideradas grande problema de saúde pública e possui uma prevalência global de 9,1%, o que representa aproximadamente 700 milhões de casos (COCKWELL; FISHER, 2020). Além disso, é a causa mais frequente de doença renal crônica em estágio terminal, que cursa com necessidade de terapia de substituição renal, seja por meio de diálise ou por transplante renal (COCKWELL; FISHER, 2020). Em relação a apresentação clínica as doenças renais podem ser divididas em: proteinúria isolada; síndrome nefrótica; hematúria isolada; síndrome nefrítica; insuficiência renal.

A proteinúria, definida como perda de proteína na urina, geralmente é um sinal de permeabilidade aumentada do glomérulo. Pode ser assintomática ou sintomática, sendo considerada assintomática quando a perda varia de 1 a 3g/24h. Níveis mais elevados levam a edema e síndrome nefrótica. A síndrome nefrótica é caracterizada por proteinúria > 3,5 g/25h, seguida de hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipidúria (POLITANO; COLBERT; HAMIDUZZAMAN, 2020). A hematúria é presença de hemácias na urina e significa inflamação glomerular. Pode se apresentar de forma microscópica ou macroscópica, sendo considerada sintomática quando macroscópica. Pode ocorrer de forma isolada ou combinada com insuficiência renal aguda, causando a síndrome nefrítica. Dessa forma, a síndrome nefrítica é caracterizada por hematúria, proteinúria, creatinina elevada, hipertensão e edema (LAMBA; NAM; CONTRACTOR; KIM, 2020).

A insuficiência renal pode ser de forma aguda ou crônica. A insuficiência renal aguda é definida como um aumento na creatinina sérica ou uma diminuição na produção de urina ao longo de horas a dias tendo como base os valores de creatinina nos 6 meses anteriores. Pode se dar por causa subjacente como pré-renal, renal intrínseca - causada por alguma doença renal - ou pós-renal (JACOB; DANNENHOFFER; RUTTER, 2020). A insuficiência renal crônica é caracterizada como anormalidades função renal presentes por mais de 3 meses com repercussões para a saúde. É definida por taxa de filtração glomerular estimada menor que 60 mL/min/1,73m² ou alteração em um ou mais marcadores de disfunção renal, incluindo albuminúria. Pode ocorrer como consequência de 2 mecanismos, sendo um gatilho inicial e um mecanismo de perpetuação. O estímulo inicial pode ser um problema renal inicial, um problema inflamatório ou imunológico e esse dano renal é então perpetuado pelo processo de hiperfiltração e hipertrofia dos néfrons

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 5.609.537

remanescentes (CHARLES; FERRIS, 2020).

Em relação a etiopatogênese das doenças renais, elas podem ser divididas de acordo com o principal mecanismo de lesão, sendo: alteração primária no podócito; alteração na membrana basal; doenças imunomediadas; relacionadas com doenças metabólicas e glomerulopatias rapidamente progressivas que levam a insuficiência renal aguda.

As podocitopatias são o grupo de doenças glomerulares que levam a síndrome nefrótica devido à lesão ou disfunção dos podócitos (SINGH; SINGH; DINDA, 2015). As podocitopatias primárias são a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e a doença de lesões mínimas (DLM), que morfológicamente apresentam em comum, o apagamento dos pedicelos observado na microscopia eletrônica (BARISONI; SCHNAPER; KOPP, 2007). As podocitopatias hereditárias constituem em um grupo de doenças raras cuja etiologia envolve a mutação em alguma proteína que faz parte da composição dos podócitos ou do diafragma slit (BIERZYNSKA; SODERQUEST; KOZIELL, 2014). As alterações morfológicas encontradas em biópsias renais podem variar, pois dependerá da proteína mutada, mas de maneira geral pode cursar com alterações morfológicas compatíveis com doença de lesão mínima, esclerose mesangial difusa e GESF (BÜSCHER; KRANZ; BÜSCHER; HILDEBRANDT et al., 2010).

As glomerulopatias cuja alteração é na membrana basal glomerular, incluem a síndrome de Alport e a doença da membrana fina. A síndrome de Alport é uma doença renal hereditária caracterizada por anormalidades estruturais e disfunção na MBG, bem como nas membranas basais de outros tecidos como olho e ouvido, o que faz com que os pacientes com síndrome de Alport frequentemente apresentem perda progressiva da função renal, perda auditiva neurossensorial e anormalidades oculares variáveis (SAVIGE, 2014). Na síndrome de Alport, mutações nos genes COL4A3, COL4A4 ou COL4A5, que resultam em lamelação e irregularidades da espessura da MBG observadas na MET, culminando clinicamente em hematúria e proteinúria. A doença da membrana basal fina é uma doença autossômica dominante e causa mais comum de hematúria persistente em crianças, definida como hematúria familiar benigna. Nessa doença ocorre mutações nos genes COL4A3 e COL4A4 das cadeias de colágeno tipo IV, o que resulta em uma diminuição da espessura da MBG (<200 µm). Na MET é observada uma MBG fina de forma difusa, sem o aparecimento de lamelações que são encontradas na síndrome de Alport (TRYGGVASON; PATRAKKA, 2006).

As principais glomerulopatias imunomediadas são a nefropatia por IgA, a glomerulopatia membranosa, a nefrite lúpica e as glomerulopatias com C3 dominante.

A nefropatia por IgA é uma doença renal primária mais comum do mundo caracterizada pela deposição de IgA no mesângio glomerular. A doença pode ocorrer em qualquer idade, mas atinge

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 5.609.537

mais adultos jovens na faixa etária dos 20 e 40 anos. Ela é caracterizada por ter progressão clínica lenta, no entanto 20-40% dos casos evoluem para doença renal terminal (GHARAVI; YAN; SCOLARI; SCHENA et al., 2000). Sua manifestação clínica frequente é a hematúria macroscópica, no entanto, ela pode variar desde de anormalidades urinárias assintomáticas como hematúria microscópica com ou sem proteinúria, até anormalidades bem evidentes como síndrome nefrótica ou insuficiência renal progressiva (PATRAPORNPIST; AVILA-CASADO; REICH, 2021).

A glomerulopatia membranosa (GM) é caracterizada morfológicamente pela presença de imunoglobulina G (IgG) e fator do complemento C3, sob a forma de depósitos granulares acima da membrana basal glomerular (MBG), na região subepitelial (BECK; SALANT, 2010). Na MET são visualizados depósitos amorfos, elétron-densos, nas regiões subepiteliais e intramembranosa (HOGAN; MOHAN; APPEL, 2014). Classicamente é uma doença que cursa com proteinúria, sendo que em 80% dos casos encontra-se na faixa nefrótica. Hipertensão arterial (10-20% a 30-50%) e insuficiência renal (10-20%) ao diagnóstico estão presentes em graus variados, porém são menos frequentes e hematúria pode ocorrer em 30-50% dos pacientes (PONTICELLI; GLASSOCK, 2014). Cerca de 80% dos casos de GM são do tipo primário (GMP), ou seja, que não tem associação com nenhuma doença identificável, enquanto que os demais casos apresentam etiologia definida tais como infecções, medicamentos, neoplasias (10% dos casos) ou doenças autoimunes, sendo definidos como GM secundária (GMS) (LARSEN; MESSIAS; SILVA; MESSIAS et al., 2013).

A nefrite lúpica (NL), que é uma das manifestações orgânica mais graves do lúpus eritematoso sistêmico (LES), acomete cerca de 50% dos pacientes com LES, em média dentro de 5 anos do diagnóstico (ANDERS; SAXENA; ZHAO; PARODIS et al., 2020), normalmente desenvolve em pacientes com LES com idade mais jovem e foi a 3ª causa mais comum de glomerulopatias na faixa etária pediátrica em um centro de diagnóstico em Minas Gerais (ROCHA; CARMINATI; MACHADO; LATERZA et al., 2013). Apesar da evolução do conhecimento e melhores opções de tratamento, a NL continua sendo uma causa substancial de morbidade e morte entre pacientes com LES (BERNATSKY; BOIVIN; JOSEPH; MANZI et al., 2006) e de 10% a 30% dos pacientes evoluem para insuficiência renal, necessitando de terapia de substituição renal (PARIKH; ALMAANI; BRODSKY; ROVIN, 2020). A apresentação clínica e os achados laboratoriais para NL podem diferir, variando de NL "silenciosa" (resultados normais de urinálise, função renal normal e ausência de proteinúria em pacientes assintomáticos) a proteinúria grave e síndrome nefrótica (mais de 3,5 g de proteína por dia) ou síndrome nefrítica, que pode resultar em insuficiência renal aguda. No entanto, os pacientes mais comumente apresentam proteinúria leve e/ou hematúria e, em alguns casos, leucocitúria (ANDERS; SAXENA; ZHAO; PARODIS et al., 2020).

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 5.609.537

As glomerulopatias com C3 dominante são um conjunto de doenças renais raras caracterizadas pela por marcação na IF de C3 isoladamente ou predominante (predominância superior a pelo menos duas ordens de grandeza em relação a qualquer outro marcador). São subdivididas em glomerulonefrite difusa aguda, glomerulopatia por C3 e doença do depósito denso. Sua etiopatogênese ainda não completamente compreendida. Acredita-se decorrer de uma disfunção em diversos pontos da via alternativa do complemento. Pode estar associada à presença de mutações e variantes nos genes do complemento e fatores (H, I e B) e à presença de fator nefrítico C3 ou outros autoanticorpos. A apresentação clínica é extremamente heterogênea, podendo associar-se à história de infecção prévia, à presença de gamopatias monoclonais e a doenças autoimunes. Os principais achados são hematúria (87,7%), proteinúria de faixa nefrótica (42,1%) ou Síndrome Nefrótica (17,5%), acometimento da função renal e queda da dosagem de C3 (44,6%) de C4 (12%). Na biópsia renal, são observados padrões membranoproliferativo e mesangioproliferativo na ML. Na IF, há deposição glomerular isolada de C3 com forte marcação (2+/3+) ou predominante de C3 (2+/3+), com marcação de 1+ para imunoglobulinas (45,1%) e cadeias leves. Já na ME, são observados depósitos elétron-densos em “fita” ou amorfos, podendo ser subepiteliais, subendoteliais, transmembranosos e/ou mesangiais (SMITH; APPEL; BLOM; COOK et al., 2019).

Dentro das alterações metabólicas que causam repercussões renais estão a nefropatia diabética e as doenças relacionadas com o metabolismo lipídico como a deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase e doença de Fabry.

A nefropatia diabética (ND) é definida como uma síndrome caracterizada por lesões glomerulares e alterações laboratoriais como excesso de albumina na urina e diminuição da taxa de filtração glomerular (MCFARLANE; CHERNEY; GILBERT; SENIOR et al., 2018). É a causa mais frequente de doença renal terminal na maioria dos países, sendo que os mecanismos ainda permanecem obscuros. Morfologicamente, na microscopia de luz são frequentemente visualizados: o espessamento da membrana basal glomerular, a expansão mesangial, expansão da matriz mesangial de forma gradual e difusa que evolui para lesões nodulares a hialinose das arteríolas e capilares glomerulares e a expansão fibrótica do interstício. Na IF, pode ser observado marcação linear difusa (ou pseudolinear) de IgG na membrana basal do capilar glomerular, como também na membrana basal dos túbulos e depósitos inespecíficos de IgM e C3 nas lesões de esclerose segmentar (glomérulo) e hialinose arteriolar. Na MET é observado espessamento ultraestrutural difuso da MBG, mais evidente na lâmina densa, sendo essa alteração a única observada nas fases iniciais da doença, perda de podócitos e apagamento de pedicelos (FIORETTO; MAUER, 2007).

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 5.609.537

A deficiência de lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) é uma doença renal autossômica recessiva muito rara causada por deficiência completa ou parcial de LCAT que causa defeito na formação de éster de colesterol mediado por LCAT levando a falha em secretar LCAT ativo no plasma e depósitos de colesterol não esterificado nos rins, fígado e córnea. Clinicamente cursa com opacidades da córnea e catarata, anemia hemolítica, proteinúria que pode começar na infância e insuficiência renal na 4ª década. Morfologicamente, na ML há expansão mesangial acompanhada hiperplasia e células espumosas, espessamento da alça capilar com espículas, vacúolos e duplicação e atrofia tubular, fibrose intersticial e células espumosas. A IF é negativa e na MET há depósitos de lipídeos como resíduo granular arredondado e material denso lamelar em na MBG e no mesângio (PAVANELLO; CALABRESI, 2020).

A doença de Fabry é uma doença de depósito lisossomal causada por deficiência genética na enzima - galactosidase A (Gal), levando ao acúmulo de globotriaosilceramida (Gb3) em muitos tipos de células, que afeta rim, coração, glândula sudorípara e nervos. É uma doença recessiva ligada ao X. Os sintomas e sinais variam com a mutação e consequente nível funcional de Gal (mais grave com deleção) e Gb3 se acumula nas células endoteliais e musculares lisas, podócitos, túbulos distais e muitas outras células. Cursa com perda da função renal, sendo que 0,3% dos pacientes evoluem para diálise e mulheres variam de assintomáticas à insuficiência renal. Na ML pode se observar lesões semelhante a GESF e o citoplasma podócitos expandido com aspecto pálido e rendilhado devido aos depósitos de lipídios perdidos no processamento histológico além de atrofia tubular e fibrose intersticial com fibroblastos xantomizados. A IF geralmente é negativa mas pode cursar com depósitos inespecíficos de IgM e C3. Na MET, onde é observada a característica diagnóstica dessa doença, há depósitos lipídicos elétron-densos laminados em podócitos, células endoteliais, células mesangiais, células musculares lisas, túbulos distais e fibroblastos intersticiais (BERNARDES; FORESTO; KIRSZTAJN, 2020).

A Glomerulonefrite (GN) crescêntica ou Glomerulonefrite rapidamente progressiva é caracterizada pela formação de uma lesão grave e típica denominada crescente, que ocorre em mais de 50% dos glomerúlos. Esta lesão se forma a partir da proliferação e diferenciação de células parietais e viscerais que se acumulam no espaço de Bowman circundando e comprimindo o tufo glomerular. Como consequência clínica, há perda de função renal rápida em um curto período (dias ou semanas), cilindros hemáticos, eritrócitos dismórficos, hematúria e proteinúria (SMEETS; UHLIG; FUSS; MOOREN et al., 2009). A GN crescêntica é classificada em 3 categorias: A tipo I é denominada GN anti membrana basal glomerular, corresponde a 10% dos casos e na análise pela imunofluorescência é caracterizada por depósitos imunes com aspecto linear (JENNETTE, 2003). A

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 5.609.537

tipo II varia entre 15 a 20% dos casos e na análise pela imunofluorescência é caracterizada por depósitos imunes com aspecto granular devido a depósitos de imunocomplexos circulantes na membrana basal glomerular. Este tipo de GN crescêntica é secundário a diferentes doenças associadas a formação de imunocomplexos como GN aguda pós-infecciosa (MORONI; POZZI; QUAGLINI; SEGAGNI et al., 2002), Nefropatia IgA (YU; CHIANG, 2014), Nefrite Lúpica (BORCHERS; LEIBUSHOR; NAGUWA; CHEEMA et al., 2012), Púrpura de Henoch–Schonlein (KAWASAKI; SUZUKI; MURAI; TAKAHASHI et al., 2004), Cryoglobulinemia (TSUBOI; ICHINOSE; KAWAMURA; JOH et al., 2010), Nefropatia Diabética (NASR; D'AGATI; SAID; STOKES et al., 2008), GN membranoproliferativa mediada por imuno-complexo (KORZETS; BERNHEIM, 1987) e amiloidose (MORONI; BANFI; MACCARIO; MEREGHETTI et al., 1996). A tipo III corresponde a 60-80% dos casos e é caracterizada na imunofluorescência por ausência de depósitos imunes nos glomérulos, sendo denominada GN Pauci-immune. A maioria dos pacientes apresentam vasculite sistêmica e anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) aumentados. Esta vasculite associada a ANCA pode ser subdividida em: poliangiite microscópica, granulomatose com poliangiite (Wegener) e granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss) (JENNETTE; FALK; BACON; BASU et al., 2013).

Qualquer doença renal pode evoluir para doença renal terminal que cursa com necessidade de terapia de substituição, sendo o transplante renal uma das alternativas. No entanto, pode ocorrer doenças no enxerto renal que incluem: necrose tubular aguda devido a isquemia que o enxerto sofre; doença proveniente do doador; qualquer doença renal que possa acometer o rim; doença renal recorrente que retorna no rim transplantado; doença “de novo” que é diferente da doença que levou a perda da função renal do rim nativo; e doenças específicas do transplante que são as rejeições que podem se dar por mecanismo celular ou mecanismo humoral (LIM; SHINGDE; WONG, 2019; SHRESTHA, 2017)."

"CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Biópsias de pacientes que apresentarem as três amostras (Microscopia de luz, Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica de Transmissão) completas para análise;
- Registro completo das informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Biópsias de pacientes que não apresentarem as três amostras (Microscopia de luz,

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



Continuação do Parecer: 5.609.537

Imunofluorescência e Microscopia Eletrônica de Transmissão) completas para análise;

- Registro incompleto das informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas."

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores:

"Objetivo Geral: Estudar o perfil clínico, epidemiológico, morfológico e molecular das doenças renais afim de elucidar características que possam auxiliar no melhor entendimento da patogênese, assertividade no diagnóstico e prognóstico com vista a uma terapêutica mais racional."

"Objetivos Específicos:

1. Avaliar o perfil clínico e epidemiológico das doenças renais diagnosticadas no Centro de Pesquisa em Rim – CePRim da UFTM;
2. Avaliar o perfil morfológico das doenças renais por meio da morfometria digital;
3. Avaliar o perfil molecular das doenças renais por diferentes técnicas utilizadas em Patologia molecular."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

"O material no qual será realizada a pesquisa é proveniente de biópsias renais solicitadas e realizadas pelo médico e encaminhadas ao serviço do CePRim para análise e diagnóstico. Dessa forma, para o paciente não haverá riscos adicionais, a não ser aos que já estaria exposto no momento da coleta de material para o diagnóstico. Essa pesquisa não traz desconfortos e o único risco potencial é de perda da confidencialidade, porém o risco de perda da confidencialidade será minimizado com a identificação dos pacientes e de suas respectivas biópsias apenas por letras e números, sem divulgação de nomes e registros dos pacientes, mantendo assim, o sigilo e a privacidade.

Em relação aos benefícios da pesquisa espera-se que o maior conhecimento científico sobre a elucidação dos mecanismos envolvidos na patogênese das doenças renais auxilie em uma terapêutica mais adequada que contribua para uma evolução mais lenta da doença e melhor

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 5.609.537

prognóstico para o paciente."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores propõem realizar um estudo "no Centro de Pesquisa em Rim - CePRim, situado no setor de Patologia Geral, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais. Serão utilizadas biópsias renais diagnosticadas no Centro de Pesquisa em Rim - CePRim da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) no período 2012 a 2022.

O grupo controle será composto por fragmentos de necropsia de rim de pacientes cuja causa de morte não foi relacionada a doença renal ou doença infecciosa."

Equipe de pesquisadores vinculada na Plataforma Brasil: Profa Dra Juliana Reis Machado (Responsável Principal) e pesquisadores assistentes descritos no projeto original.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e Norma Operacional 001/2013, o Colegiado do CEP-UFTM manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O CEP-UFTM informa que de acordo com as orientações da CONEP, o pesquisador deve notificar na página da Plataforma Brasil, o início do projeto. A partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestrais), assim como também é obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	11/08/2022		Aceito

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br



Continuação do Parecer: 5.609.537

Básicas do Projeto	ETO_1996337.pdf	10:12:40		Aceito
Outros	Autorizacao.pdf	11/08/2022 10:11:27	JULIANA REIS MACHADO E SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JustificativaausenciaTCLE.pdf	11/08/2022 10:10:20	JULIANA REIS MACHADO E SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	11/08/2022 08:47:08	JULIANA REIS MACHADO E SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	11/08/2022 08:46:41	JULIANA REIS MACHADO E SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERABA, 28 de Agosto de 2022

Assinado por:
Alessandra Cavalcanti de Albuquerque e Souza
 (Coordenador(a))

Endereço: Av. Getúlio Guaritá, nº 159, Casa das Comissões

Bairro: Abadia

CEP: 38.025-440

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6803

E-mail: cep@uftm.edu.br

ANEXO B - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



Ministério da Educação
Universidade Federal do Triângulo Mineiro
CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

Av. Getúlio Guaritá, 159 (atrás do prédio do DRCA) - Bairro Abadia - Uberaba - MG
 CEP: 38025-440 - Telefone: (34) 3700-6802 - E-mail: ceua@uftm.edu.br

DECLARAÇÃO

Certificamos que o estudo "Resposta Imune no processo de consolidação e na qualidade do calo ósseo após fratura diafisária do fêmur de ratas expostas à inalação da fumaça do tabaco associada à ingestão crônica de álcool" registrado como o nº 414, sob a responsabilidade de Rodrigo César Rosa - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794 de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, em reunião de 09/06/2017.

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/08/2017 à 31/07/2019
Espécie/Linhagem/Raça	Ratas heterogênicos Wistar
Nº de Animais	80
Peso/idade	200 gramas / 8 semanas
Gênero	Fêmeas
Origem	Biotério Central da Prefeitura do Campus de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Aldo Rogelis Aquiles Rodrigues

Coordenador da CEUA

ANEXO C – ARTIGO

Title: Renal Alterations Associated with Chronic Alcohol and Tobacco Exposure: Translational Evidence from an Experimental Model and Human Kidney Biopsies

Running title: Alcohol and Tobacco Exposure and Renal Injury

Ana Laura Carvalho da Silva¹, Bruna Cunha Zaidan¹, Crislaine Aparecida da Silva¹, Gabrielle Pereira Rodrigues¹, Gabriela Terra Silva¹, Sanívia Aparecida de Lima Pereira², Régia Caroline Peixoto Lira¹, Marlene Antônia dos Reis¹, Rodrigo César Rosa³, Rafael Obata Trevisan¹, Juliana Reis Machado¹

¹Kidney Research Center (CePRim), Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil.

²University of Uberaba, Uberaba, MG, Brazil

³Department of Structural Biology, Institute of Biological and Natural Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil.

***Corresponding author:**

E-mail: juliana.patologiageral@gmail.com

Phone: 55 (34) ****-6450

ANEXO D - ARTIGO COMPLEMENTAR 1

Impact of Chronic Alcohol Consumption on Kidney Injury: A Narrative Review

ANA LAURA CARVALHO DA SILVA; RAISSA BERNARDES DA SILVA;
GABRIELA TERRA SILVA; ISABELA BARCELOS MACHADO; GLAUCIA
ELOISA MUNHOZ DE LION SIERVO; MARLENE ANTÔNIA DOS REIS; REGIA
CAROLINE PEIXOTO LIRA; RAFAEL OBATA TREVISAN; JULIANA REIS
MACHADO

AFILIAÇÃO:

1-KIDNEY RESEARCH CENTER, FEDERAL UNIVERSITY OF TRIÂNGULO
MINEIRO – UFTM, UBERABA, MINAS GERAIS, BRAZIL.

2-DIVISION OF GENERAL PATHOLOGY, FEDERAL UNIVERSITY OF
TRIÂNGULO MINEIRO, UBERABA, MINAS GERAIS, BRAZIL.

Corresponding author:

JULIANA REIS MACHADO E SILVA

E-mail address: juliana.machado@uftm.edu.br

ANEXO E - ARTIGO COMPLEMENTAR 2

Impact of Chronic Tobacco Consumption on Renal Injury: A Narrative Review

ANA LAURA CARVALHO DA SILVA; RAISSA BERNARDES DA SILVA; GABRIELA TERRA SILVA; ISABELA BARCELOS MACHADO; GLAUCIA ELOISA MUNHOZ DE LION SIERVO; MARLENE ANTÔNIA DOS REIS; REGIA CAROLINE PEIXOTO LIRA; RAFAEL OBATA TREVISAN; JULIANA REIS MACHADO

AFILIAÇÃO:

1-KIDNEY RESEARCH CENTER, FEDERAL UNIVERSITY OF TRIÂNGULO MINEIRO – UFTM, UBERABA, MINAS GERAIS, BRAZIL.

2-DIVISION OF GENERAL PATHOLOGY, FEDERAL UNIVERSITY OF TRIÂNGULO MINEIRO, UBERABA, MINAS GERAIS, BRAZIL.

Corresponding author:

JULIANA REIS MACHADO E SILVA

E-mail address: juliana.machado@uftm.edu.br