



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Angela Teodósio da Silva

Efeito da suplementação oral com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E em marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica: ensaio clínico randomizado placebo controlado em pacientes submetidos à hemodiálise

Florianópolis

2021

Angela Teodósio da Silva

Efeito da suplementação oral com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E em marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica: ensaio clínico randomizado placebo controlado em pacientes submetidos à hemodiálise

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina em cumprimento a requisito para a obtenção do título de Doutora em Nutrição, linha de pesquisa Estudo dietético e bioquímico relacionado com o estado nutricional.

Orientadora: Prof. Elisabeth Wazlawik, Dra.

Co-orientador: Prof. Edson Luiz da Silva, Dr

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Angela Teodósio da

Efeito da suplementação oral com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E em marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica: ensaio clínico randomizado placebo controlado em pacientes submetidos à hemodiálise / Angela Teodósio da Silva ; orientadora, Elisabeth Wazlawik, coorientador, Edson Luiz da Silva, 2021.

245 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Suplementação nutricional. 3. Inflamação. 4. Impedância bioelétrica. 5. Diálise renal. I. Wazlawik, Elisabeth. II. Silva, Edson Luiz da . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. IV. Título.

Angela Teodósio da Silva

Efeito da suplementação oral com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E em marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica: ensaio clínico randomizado placebo controlado em pacientes submetidos à hemodiálise

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Cristina Martins, Dra.

Instituto Cristina Martins de Educação em Saúde

Prof. Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Dra.

Universidade Federal do Paraná

Prof. Sandra Soares Melo, Dra.

Centro Universitário Estácio de Sá

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutora em Nutrição

Prof. Ana Carolina Fernandes, Dra.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Elisabeth Wazlawik, Dra.

Orientadora

Florianópolis, 2021

Este trabalho é dedicado aos profissionais da saúde
que dedicam suas vidas ao cuidado de outras vidas.

AGRADECIMENTOS

Esta tese é uma obra de amor e dedicação. Sou muito grata a Deus e ao Divino Espírito Santo que me iluminaram durante toda a trajetória, me dando inesgotáveis fontes de motivação, luz, forças e saúde desde as primeiras ideias do projeto em 2016 até a escrita final dos manuscritos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, incluindo todo o corpo docente, direção e administração pela oportunidade de cursar o mestrado e o doutorado em Nutrição.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela concessão da bolsa de estudos.

A minha família por todo apoio, incentivo, amor, carinho e orações, especialmente a minha mãe Rosália, meu pai Carlos Roberto e meu irmão Augusto.

A todas as minhas amigas e amigos, especialmente à Schay, Ariela, Ana Carolina, Amanda, Paola, Hannah, Luciana, Alyne e ao Marcelo.

A todos os pacientes que conheci nesse período, especialmente aos pacientes que participaram da pesquisa na Unidade de Terapia Dialítica do HU-UFSC e os pacientes da Unidade de Rins do Hospital Governador Celso Ramos com os quais aprendi muito mais do que sobre nutrição e nefrologia, sem eles esse trabalho não seria possível.

A todos os meus professores, especialmente à professora Elisabeth Wazlawik que acreditou em mim e começou a me orientar ainda quando eu estava nas primeiras fases da graduação em Nutrição e me formou nutricionista e professora. Agradeço imensamente por todo apoio, compreensão e conhecimentos compartilhados, além de toda a dedicação e valiosas contribuições para esse projeto. Ao professor Edson Luiz da Silva por ser meu coorientador e auxiliar nas análises bioquímicas no Laboratório de Antioxidantes Lipídios e Aterosclerose da UFSC. Ao professor Jorge Dias de Mattos por suas excelentes aulas e por despertar em mim a necessidade de vivenciar a prática clínica. Ao professor Eduardo Monguilhott Dalmarco por me auxiliar com as análises dos marcadores inflamatórios no Laboratório de Imunologia. Às professoras Yara Maria Franco Moreno e Patrícia de Fragas Hinnig pela parceria na publicação do primeiro artigo da presente tese.

Às professoras Amanda Bagolin do Nascimento, Cristina Martins, Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, Sandra Soares Melo e Patrícia Faria di Pietro por aceitarem o convite em compor a banca.

Sou muito grata as minhas amigas da pós-graduação, especialmente a Cíntia, Ivana, Jéssica, Júlia, Tailane, Suene e aos queridos colegas do Grupo de Estudos em Nutrição em Nefrologia (GENN) Roberta, Aline, Mayara e Jhonatan, bem como a todos os membros do Grupo de Pesquisa em Avaliação do Estado Nutricional (GAEN). Agradeço também as alunas de graduação em nutrição Karla, Marina e Caroline, e alunas do curso de graduação em farmácia Bruna e Hanna que me ajudaram desde o processo de preparar as embalagens para colocar as intervenções, até nas avaliações nutricionais no hospital e na coleta e análise de sangue.

A todos os profissionais da saúde que me auxiliaram nesse trabalho: nutricionistas, médicos, enfermeiros, farmacêuticos e técnicos de enfermagem. Aos meus companheiros de estudos da biblioteca do HU, especialmente ao Saulo, à Mércia e à Maria, por todo apoio e incentivo.

À farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli) pela doação das vitaminas C, E e celulose microcristalina; à empresa Fumacense pela doação da farinha de arroz Risovita; e, à NutriCenter pela venda do suplemento de PSL com preço reduzido para a realização da pesquisa.

Enfim, a todos que contribuíram diretamente ou indiretamente para a elaboração dessa tese, muito obrigada!

E tudo quanto fizerdes, fazei-o de todo o coração, como ao Senhor, e não aos homens (Colossenses 3:23)

RESUMO

Introdução: A desnutrição é um dos distúrbios nutricionais mais prevalentes nos pacientes em hemodiálise (HD). Da mesma forma, a inflamação e a ingestão proteica insuficiente são comuns nessa população. **Objetivos:** Primeira etapa: Avaliar se o uso da impedância bioelétrica (*bioelectrical impedance analysis*- BIA) pode identificar o estado de hidratação em pacientes com diferentes situações clínicas e verificar a associação da hiper-hidratação com a mortalidade. Segunda etapa: avaliar marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica em pacientes submetidos à HD antes e após a suplementação com proteínas do soro do leite e vitaminas C e E. **Métodos:** Na primeira etapa foi realizada revisão sistemática e metanálise com 29 estudos. Na segunda etapa foi realizado ensaio clínico randomizado (ECR), placebo controlado, duplo-cego e a amostra foi randomizada em dois grupos. O grupo suplementação recebeu 20 g de proteínas do soro do leite, 250 mg de vitamina C e 600 UI de vitamina E, e o placebo recebeu 20 g de farinha de arroz e cápsulas de celulose microcristalina. Os dois grupos receberam as intervenções imediatamente após a sessão de HD, 3 vezes por semana, durante 8 semanas. Foram realizadas avaliações dos marcadores inflamatórios interleucina (IL) IL-12p70, IL-10, IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa, razão neutrófilo/linfócito e albumina sérica; do estado nutricional por diferentes indicadores; entre eles, a avaliação por meio dos parâmetros da BIA (resistência/altura, reatância/altura, impedância/altura; análise vetorial da impedância bioelétrica- *bioelectrical impedance vector analysis*- BIVA, ângulo de fase). Foram utilizados os testes Qui-quadrado, *t* de Student, Mann-Whitney, análise de variância para medidas repetidas de duas vias (*two-way* RM-ANOVA), *t* pareado, Wilcoxon, correlação de Spearman, testes T^2 de Hotelling e análise univariada (teste F). O nível de significância estatística foi de $P < 0,05$. **Resultados:** Na primeira etapa foi observada associação direta entre hiper-hidratação e mortalidade (OR: 4,38; IC 95 % 2,76 - 6,94), mesmo quando estratificada por condição clínica (OR 4,37; IC 95% 1,15 - 6,92) e equipamento de BIA (OR 4,37; IC 95 % 2,75 - 6,92). Na segunda etapa, finalizaram o estudo 23 pacientes e não foi encontrada diferença significativa nos marcadores inflamatórios e nutricionais na comparação entre os grupos após a intervenção. Em relação às mudanças relativas nos desfechos houve redução na IL-6 de 810,95 % no grupo suplementado e no placebo aumento de 732,8 %. Após a intervenção, o vetor médio da BIVA do grupo suplementado foi deslocado para região central dentro da elipse de 50 % e o vetor médio do grupo placebo foi deslocado da elipse de 95% para a elipse de 75 %. **Conclusão:** Na primeira etapa, o impacto prognóstico da hiper-hidratação pode ser devidamente avaliado pela BIA. Em relação ao ECR, a suplementação com proteínas do soro do leite e vitaminas C e E por oito semanas não promoveu alterações significativas nos marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da BIA intragrupos. No entanto, após a intervenção nutricional houve deslocamento dos vetores da BIVA, sugerindo mudanças na integridade da membrana celular e aumento na massa celular corporal dos pacientes.

Palavras - chave: Diálise renal. Suplementação nutricional. Inflamação. Estado nutricional. Impedância bioelétrica. Proteínas do soro do leite. Vitamina C. Vitamina E.

ABSTRACT

Background: Malnutrition is one of the most prevalent nutritional disorders in patients receiving haemodialysis (HD). Likewise, inflammation and insufficient protein intake are common in this population. **Aims:** First phase: to evaluate the use of bioelectrical impedance analysis (BIA) to identify hydration status in patients with different medical conditions and to verify the association of hyperhydration with mortality. Second phase: to evaluate inflammatory markers, nutritional parameters, and BIA parameters in HD patients before and after supplementation with whey proteins, and vitamins C and E. **Methods:** For the first phase, a systematic review and meta-analysis was performed with 29 studies. For the second phase a randomized clinical trial (RCT) double blind was performed, and the sample was randomised into two groups. Patients in the supplementation group received 20 g of whey protein, 250 mg of ascorbic acid, and 600 IU of vitamin E. In the placebo group, patients received 20 g of rice flour and microcrystalline cellulose capsules. Both groups received interventions immediately after the HD session, 3 times a week, for 8 weeks. The following inflammatory markers were evaluated: interleukin (IL) IL-12p70, tumour necrosis factor alpha (TNF- α), IL-10, IL-6, IL- 8, the *neutrophil-lymphocyte ratio*, and serum albumin. Evaluation of nutritional status was performed using different nutritional indicators, among them, BIA parameters (resistance/height, reactance/height, impedance/height, bioelectrical impedance vector analysis BIVA, and phase angle). For statistical analysis, the χ^2 test, Student's *t*-test, Mann - Whitney test, analysis of variance for repeated two-way measurements (two-way RM-ANOVA), paired *t* test, Wilcoxon, Spearman correlation, Hotelling's T^2 , and univariate analysis (F test) were performed. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** In the first phase, a direct association was observed between hyperhydration and mortality (OR 4.38; 95 % CI 2.76 – 6.94), even when stratified for medical condition (OR 4.37; 95 % CI 1.15 – 6.92) and BIA device (OR 4.37; 95 % CI 2.75 – 6.92). In the second phase, 23 patients completed the study and no significant differences were found in inflammatory markers and nutritional parameters when comparing the groups after the intervention. Regarding the relative changes in outcomes, there was a reduction in IL-6 of 810.95 % in the supplementation group and an increase of 73.,8 % in the placebo group. After the intervention, the mean vector of the BIVA of the supplementation group was shifted to the central region within the 50 % ellipse and the mean vector of the placebo group was shifted from the 95 % ellipse to the 75 % ellipse. **Conclusion:** In the first phase, the prognostic impact of hyperhydration may be properly assessed by BIA. Regarding the RCT, supplementation with whey proteins and vitamins C and E for eight weeks did not promote significant changes in inflammatory markers, nutritional parameters, and BIA parameters intragroup. However, after the nutritional intervention there was displacement of BIVA vectors, suggesting alterations in the integrity of the cell membrane and an increase in body cell mass in HD patients.

Keywords: Haemodialysis. Nutritional supplementation. Inflammation. Nutritional status. Bioelectrical impedance analysis. Whey protein. Ascorbic Acid. Vitamin E

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação gráfica da análise vetorial da bioimpedância elétrica	41
Figura 2. Elipses de confiança.....	42
Figura 3. Elipses de tolerância.....	42
Figura 4. Estrutura do ácido ascórbico.....	59
Figura 5. Formas naturais da vitamina E.....	68
Figura 6. Hipótese da ação das proteínas do soro do leite, vitaminas C e E na inibição da ativação do NF-kB	75
Figura 7. Termos utilizados para busca conforme critérios propostos pelo PRISMA	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para a definição de doença renal crônica.....	25
Quadro 2. Estratificação da doença renal crônica pela taxa de filtração glomerular e presença de albuminúria.	26
Quadro 3. Possíveis causas de inflamação em pacientes com doença renal crônica.....	32
Quadro 4. Principais componentes e características das proteínas do soro do leite.....	47
Quadro 5. Estudos que avaliaram a suplementação com proteínas do soro do leite em pacientes em hemodiálise com desfecho em marcadores inflamatórios e parâmetros do estado nutricional	55
Quadro 6. Ensaios clínicos randomizados com suplementação via oral de vitamina C que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise.....	67
Quadro 7. Ensaios clínicos randomizados com suplementação via oral de vitamina E que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise	71
Quadro 8. Critérios de elegibilidade conforme critérios propostos pelo PRISMA.	80
Quadro 9. Contribuição nutricional dos dois grupos de intervenção.	87
Quadro 10. Equação de estimativa de altura pela aferição da altura do joelho.....	91
Quadro 11. Pontuação para diagnóstico nutricional pela ASG de 7 pontos.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAL – Ácido alfa-lipóico
- AIDS– *Acquired immunodeficiency syndrome* (Síndrome da imunodeficiência adquirida)
- AMB –Área muscular do braço
- ASG – Avaliação subjetiva global
- ASG 7p – Avaliação subjetiva global de 7 pontos
- BCAA – *Branched-chain amino acids* (Aminoácidos de cadeia ramificada)
- BIA – *Bioelectrical impedance analysis* (Análise por impedância bioelétrica)
- BIVA – *Bioelectrical impedance vector analysis* (Análise vetorial da impedância bioelétrica)
- CAM – *Cell adhesion molecules* (moléculas de adesão celular)
- CB – Circunferência do braço
- CI – *Confidence interval* (intervalo de confiança);
- CMB – Circunferência muscular do braço
- C₆H₈O₆ – Ácido L-ascórbico
- DCT – Dobra cutânea tricipital
- DCV – Doenças cardiovasculares
- DM – *Diabetes mellitus*
- DNA – *Deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)
- DP – Diálise peritoneal
- DRC – Doença renal crônica
- DXA – *Dual energy X-ray absorptiometry* (Absorciometria por dupla emissão de raios X)
- DHA – *Docosahexaenoic Acid* (ácido docosahexaenoico)
- DHAA– *Dehydroascorbic acid* (ácido dehidroascórbico)
- DRI – *Dietary Reference Intake* (Ingestão dietética de referência)
- ECR – Ensaio clínico randomizado
- eIF4E – *Eukaryotic translation initiation factor 4 E* (Fator de iniciação eucariótico 4E)
- eIF4G – *Eukaryotic translation initiation factor 4 G* (Fator de iniciação eucariótico 4G)
- eIF4F – *Eukaryotic translation initiation factor 4 F* (Fator de iniciação eucariótico 4F)
- EMAP – Espessura do músculo adutor do polegar
- EROs –Espécies Reativas de Oxigênio
- EPA – *Eicosapentaenoic Acid* (Ácido Eicosapentaenoico)

H – *Height* (Altura)

HD – Hemodiálise

HIV – *Human immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência adquirida)

HR – *Hazard ratio* (Razão de risco)

HU – Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (Universidade Federal de Santa Catarina)

ICAM1 – *Intercellular adhesion molecule-1* (Molécula de adesão intercelular-1)

VCAM1 – *vascular cell adhesion molecule 1* (molécula de adesão celular vascular -1)

IC 95% – Intervalo de confiança de 95%

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IG – Imunoglobulina

IGF-1 – *Insulin Growth Factor 1* (fator de crescimento semelhante a insulina 1)

IL – Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

LES – Lupus eritematoso sistêmico

L-AA – *L-ascorbic acid* (ácido L-ascórbico)

MCC – Massa celular corporal

MICS – *Malnutrition-inflammation complex syndrome*

MIS – *Malnutrition-inflammation score* (Escore de desnutrição-inflamação)

mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin* (Alvo da Rapamicina em Mamíferos)

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido

NKF-KDIGO - *National Kidney Foundation- Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

NKF-KDOQI – *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

NF-κB – *Nuclear factor kappa B* (Fator nuclear kappa B)

nPCR – *Normalized catabolic rate* (Taxa de catabolismo proteico normalizada)

NRS 2002 – *Nutritional risk screening 2002* (Rastreamento de risco nutricional 2002)

OR- *Odds ratio* (Razão de odds)

PAPP-A -*Pregnancy associated plasma protein-A* (proteína A plasmática associada à gravidez)

PCR – Proteína C- reativa

PEW – *Protein-energy wasting* (desnutrição energético proteica)

PNA – *Protein nitrogen appearance* (Equivalente proteico de aparecimento de nitrogênio)

PSL- Proteínas do soro do leite

R – Resistência

RDA – *Recommended Dietary Allowances* (Ingestão dietética recomendada)

RDI – Razão de densidade de incidência

R/H – Resistência/altura

RM - ANOVA – *Repeated measures*- ANOVA (Análise de Variância de medidas repetidas)

RNAm – Ácido ribonucleico mensageiro

RNL – Razão neutrófilo/linfócito

RXc – Resistência- reatância

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

TACO –Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor alpha* (Fator de necrose tumoral α)

TFG – Taxa de filtração glomerular

TX – Transplante

TRS – Terapia renal substitutiva

UL – *Tolerable Upper Intake Level* (Limite de Ingestão Máxima Tolerável)

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

UPS – *Ubiquitin- proteasome system* (sistema ubiquitina-proteassoma)

VCAM1 – *vascular cell adhesion molecule 1* (molécula de adesão celular vascular -1)

Xc – Reatância

Xc/H – Reatância/altura

Z – Impedância

Z/H – Impedância/altura

4E-BP1 – *Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1*(Proteína ligadora 1 do fator de iniciação eucariótico 4E)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	19
1.2	JUSTIFICATIVA	21
1.3	RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO	22
2	REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA E HEMODIÁLISE	23
2.2	ESTADO INFLAMATÓRIO DE PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE	29
2.3	ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE 35	
2.3.1	Avaliação do estado nutricional	37
2.3.1.1	<i>Indicadores antropométricos.....</i>	<i>37</i>
2.3.1.2	<i>Avaliação subjetiva global de 7 pontos</i>	<i>38</i>
2.4	IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA	39
2.5	INGESTÃO PROTEICA E CALÓRICA DE PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE.....	44
2.6	REQUERIMENTOS DE PROTEÍNA EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE	45
2.6.1	Proteínas do soro do leite	46
2.6.1.1	<i>Definição e composição nutricional.....</i>	<i>46</i>
2.6.1.2	<i>Proteínas do soro do leite e síntese de proteína muscular.....</i>	<i>48</i>
2.6.1.3	<i>Proteínas do soro do leite e inflamação</i>	<i>51</i>
2.6.1.4	<i>Suplementação de proteínas do soro do leite em pacientes submetidos à hemodiálise.....</i>	<i>53</i>
2.7	VITAMINA C	58
2.7.1	Vitamina C e estresse oxidativo.....	62
2.7.2	Vitamina C e inflamação.....	63
2.7.3	Vitamina C em pacientes submetidos à hemodiálise.....	64
2.8	VITAMINA E.....	68
2.9	EFEITO SINÉRGICO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE COM VITAMINAS C E E NA HEMODIÁLISE	75
3	OBJETIVOS	77
3.1	OBJETIVO GERAL	77
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	77
4	HIPÓTESES.....	78
4.1	HIPÓTESE ETAPA1	78
4.2	HIPÓTESE ETAPA 2	78

5	MÉTODOS.....	79
5.1	ETAPA 1	79
5.1.1	Delineamento do estudo	79
5.1.2	Seleção dos estudos	79
5.1.3	Extração dos dados e análise da qualidade	81
5.2	ETAPA 2	82
5.2.1	Delineamento do estudo	82
5.2.2	População do estudo	83
5.2.3	Determinação do tamanho da amostra.....	83
5.2.3.1	<i>Tamanho de amostra calculado de acordo com o desfecho IL-6.....</i>	83
5.2.3.2	<i>Tamanho de amostra calculado de acordo com o desfecho resistência</i>	84
5.2.4	Randomização	84
5.3	PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE	84
5.4	FARINHA DE ARROZ.....	85
5.5	VITAMINA C	86
5.6	VITAMINA E.....	86
5.7	PROTOCOLO DA PESQUISA	86
5.8	INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS	88
5.8.1	Caracterização clínica dos indivíduos.....	88
5.8.2	Monitoramento de efeitos colaterais	88
5.9	ANÁLISES BIOQUÍMICAS	89
5.9.1	Coleta e preparo de material biológico.....	89
5.9.2	Marcadores inflamatórios.....	89
5.9.3	Albumina sérica	90
5.9.4	Parâmetros bioquímicos.....	90
5.9.5	Razão neutrófilo/linfócito.....	90
5.10	AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL.....	90
5.10.1	Índice de massa corporal	90
5.10.2	Dobra cutânea tricipital	91
5.10.3	Circunferência muscular do braço.....	92
5.10.4	Área muscular do braço	92
5.10.5	Espessura do músculo adutor do polegar.....	93
5.10.6	Avaliação subjetiva global de 7 pontos	93
5.11	Impedância Bioelétrica	94
5.11.1	Parâmetros da impedância bioelétrica	95
5.11.2	Análise vetorial da impedância bioelétrica	95
5.11.3	Ângulo de fase	95

5.11.4	Porcentagem de Massa de Gordura.....	95
5.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	96
5.13	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	97
6	RESULTADOS	98
6.1	ARTIGO 1	100
6.2	ARTIGO 2	122
6.3	ARTIGO 3	150
7	DIFICULDADES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	180
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	182
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	184
	APÊNDICES.....	212
	Apêndice 1. Formulário de coleta de dados:	213
	Apêndice 2. Formulário para coleta dos efeitos colaterais durante a intervenção	214
	Apêndice 3 . Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).	215
	Apêndice 4. Artigo 1	221
	Apêndice 5. Nota de Imprensa	222
	ANEXOS.....	224
	Anexo 1. Ficha técnica Fresubin Protein Powder – <i>Fresenius Kabi</i>	225
	Anexo 2. Informações nutricionais da farinha de arroz.....	229
	Anexo 3. Laudo da vitamina C.....	230
	Anexo 4. Laudo da vitamina E	231
	Anexo 5. Laudo da celulose microcristalina	232
	Anexo 6. Avaliação Subjetiva Global de 7 pontos.....	234
	Anexo 7. Aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos da ufsc	236
	Anexo 8 . Aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos da ufsc (adendo).....	242

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A desnutrição, também denominada *protein energy wasting* (PEW) é um dos distúrbios nutricionais mais prevalentes nos pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles em hemodiálise (HD) (IKIZLER et al., 2020). Além da desnutrição, a presença de inflamação crônica nesses pacientes é comum (COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018; MIHAI et al., 2018; RESS, 2021) e caracterizada pelo aumento no catabolismo proteico que está relacionado com a produção de citocinas pró-inflamatórias (STENVINKEL; LINDHOLM; HEIMBÜRGER, 2004; COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018), como o fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* -TNF- α) e a interleucina (IL) – 6. O processo inflamatório pode levar à anorexia e, conseqüentemente, à redução na ingestão de nutrientes, depletando as reservas proteicas (KALANTAR-ZADEH et al., 2004; KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019). A diferença nestes pacientes em relação a outras situações clínicas, é que a inflamação ou outros problemas associados à perda da função renal (por exemplo, acidose metabólica) podem prejudicar o anabolismo proteico independentemente se o paciente está atingindo as necessidades nutricionais de forma adequada (STENVINKEL, 2005; FOUQUE et al., 2008; RESS, 2021). Logo, a inflamação coexistente com a perda de massa muscular confere um padrão específico de desnutrição nos pacientes com DRC (IKIZLER et al., 2013; KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019; RESS, 2021).

A ingestão proteica insuficiente é comum nessa população (BURROWES et al., 2003; MAH et al., 2020). Os pacientes em HD têm maior necessidade de proteínas do que pessoas saudáveis, sendo em torno de 1,0 a 1,2g/kg/dia (IKIZLER et al., 2020) devido a perda de aminoácidos pela membrana do dialisador e ao estado inflamatório crônico (MAH et al., 2020; RAPA et al., 2020), bem como, maior risco de catabolismo proteico induzido pela uremia (LECKER, 2009). Considerando que os pacientes não conseguem atingir as necessidades proteicas por meio da dieta (BURROWES et al., 2003; KALANTAR-ZADEH; IKIZLER, 2013; MAH et al., 2020) e que isso está associado a desfechos clínicos desfavoráveis como o aumento da mortalidade (KANG; CHANG; PARK., 2017), a suplementação nutricional é uma importante estratégia a ser considerada (KALANTAR-ZADEH et al., 2011; MAH et al., 2020). As proteínas do soro do leite contêm elevado teor de aminoácidos essenciais, especialmente os aminoácidos de cadeia ramificada e elevado teor de peptídeos bioativos (HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006; SOUSA et al., 2012). Também são consideradas agentes anabólicos,

devido à estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina (HILL; MILNER, 1985; GAUDEL et al., 2013) ativação da via da proteína quinase alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin* - mTor) (CHEN et al., 2014); e, apresentam propriedades antioxidantes (SOHRABI et al., 2016) e anti-inflamatórias (MARCONE et al., 2015; HEALY et al., 2016).

Foi proposta a realização de estudos associando a suplementação proteica com nutrientes anti-inflamatórios (MORETTI et al., 2009; MAH et al., 2020; IKIZLER et al., 2020), dentre os quais destaca-se a vitamina C ou o ácido ascórbico (RICHTER, 2008; IKIZLER, 2020). A vitamina C atua na reciclagem da vitamina E e, conseqüentemente, previne a peroxidação lipídica. No entanto, para manter essa ação antioxidante sobre a vitamina E, a própria vitamina C precisa ser reciclada (FORMAN et al., 2009). A fim de replicar seus efeitos antioxidantes, a vitamina E atua sinergicamente com a vitamina C, pela qual seu radical tocoferoxil é reduzido pela vitamina C (CERULLO et al., 2020). Foi reportado que a vitamina C e os tocoferóis regulam a via do fator nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B*- NF-κB) (COOK-MILLS; MCCARY, 2010; CERULLO et al., 2020) e bloqueiam a ativação da via em diferentes tipos celulares, pela inibição da produção de radicais livres (BERDNIKOVS et al., 2009). Além disso, o aminoácido cisteína, presente nas proteínas do soro do leite, também pode propiciar a conversão intracelular do antioxidante glutatona e interferir na atividade da via do NF-κB (KLATT et al., 1999; MARSHALL, 2004; QANUNGO et al., 2007).

Dentre os métodos utilizados para avaliar a eficácia de intervenções nutricionais está a análise por impedância bioelétrica (*Bioelectrical Impedance Analysis*- BIA). Nos pacientes em HD, a avaliação do estado nutricional pode ser comprometida, devido a frequentes alterações na hidratação corporal (MANCINI et al., 2003; PICCOLI et al., 2014). Comparado com outros métodos, a BIA apresenta muitas vantagens, como ser um indicador portátil, prático, não-invasivo e de baixo custo (PICCOLI et al., 1994; IKIZLER et al., 2020). O novo *guideline* NKF-KDOQI (*National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) sugere a utilização da BIA na avaliação da composição corporal de pacientes em HD (IKIZLER et al., 2020).

Dentre os parâmetros da BIA, a análise vetorial da impedância bioelétrica (*bioelectrical impedance vector analysis*- BIVA) consiste em ser um procedimento autônomo, que independe de equações ou modelos preditivos e permite a avaliação do paciente por meio de medidas diretas dos vetores de impedância (PICCOLI et al., 2012, PICCOLI et al. 2014). A BIVA tem sido utilizada para avaliar a eficácia de diferentes intervenções nutricionais (LIMON-MIRO et al., 2019; VERMELEUN et al., 2019). No entanto ainda não existe um

consenso em relação a utilização da BIA para avaliar a hidratação em pacientes em situações clínicas em que há retenção hídrica e alterações na hidratação corporal. Diante disso, o objetivo da primeira etapa da tese foi realizar revisão sistemática da literatura com metanálise para avaliar se o uso da impedância bioelétrica pode identificar o estado de hidratação em pacientes com diferentes situações clínicas (doença renal, doença cardiovascular e pacientes críticos) e verificar a associação da hiper-hidratação, avaliada pela impedância bioelétrica, com a mortalidade.

Até o presente momento, nenhum estudo avaliou a eficácia da suplementação de proteínas do soro do leite com vitaminas C e E nos marcadores inflamatórios, nos parâmetros do estado nutricional e da BIA de pacientes em HD. Diante disso, a pergunta de partida da segunda etapa da tese foi: Qual é o efeito da suplementação de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E, após a sessão de HD, durante oito semanas, em marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da BIA em pacientes submetidos à hemodiálise?

1.2 JUSTIFICATIVA

Em estudos anteriores do Grupo de Estudos em Nutrição e Nefrologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) (GARCIA et al., 2013; FÜHR; WAZLAWIK; GARCIA, 2015; SZUCK et al., 2016; SILVA; FÜHR; WAZLAWIK, 2016; SILVA et al., 2018; MARTINS et al., 2021) foi verificada elevada prevalência de desnutrição nos pacientes em HD nas clínicas da região de Florianópolis. A desnutrição tem sido associada com o aumento da mortalidade e morbidade, redução da função física, piora da qualidade de vida e redução da capacidade funcional relacionada ao estresse metabólico (BEBERASHVILI et al., 2015; DE ROIJ VAN ZUIJDEWIJN et al., 2015; KOMATSU et al., 2015), sendo necessárias intervenções nutricionais a fim de prevenir e tratar a desnutrição nesta população (IKIZLER et al., 2020, MAH et al., 2020). Os pacientes em HD têm maior necessidade de proteínas do que pessoas saudáveis, sendo em torno de 1,0 a 1,2g/kg/dia (IKIZLER et al., 2020) devido a perda de aminoácidos pela membrana do dialisador e ao estado inflamatório crônico (MAH et al., 2020), bem como, pelo maior risco de catabolismo proteico induzido pela uremia (LECKER, 2009).

Tendo em vista a dificuldade em atingir as recomendações proteicas e de micronutrientes por meio da alimentação habitual (BURROWES et al., 2003), e que isto está associado a desfechos clínicos desfavoráveis como o aumento da mortalidade (KANG;

CHANG; PARK., 2017), a suplementação nutricional de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E pode ser uma estratégia a ser adotada, a fim de garantir que a ingestão alimentar dos pacientes em HD esteja de acordo com as diretrizes e guidelines (IKIZLER et al., 2020). Adicionalmente ao efeito individual de cada intervenção, acredita-se que possa haver um efeito sinérgico das três intervenções por meio de propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e da inibição da via do NF- κ B.

Além disso, as evidências existentes, porém, não conclusivas, até o presente momento dos possíveis benefícios das proteínas do soro do leite, vitaminas C e E nos marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da BIA em pacientes em hemodiálise e a ausência de um estudo com protocolo semelhante, especialmente no que tange dose e sinergia das três suplementações, além de outros pontos inéditos, como desfechos não investigados como os parâmetros da impedância bioelétrica para avaliação da eficácia da intervenção e os marcadores inflamatórios IL-12p70, IL-10 e IL-8 que caracterizam a originalidade desta pesquisa, justificam essa tese.

Diante disto, é fundamental buscar terapias não farmacológicas e de fácil acesso visando melhorar o estado nutricional, reduzir marcadores inflamatórios e o risco de desnutrição, para diminuir comorbidades, mortalidade, e melhorar a qualidade de vida de pacientes com DRC em HD.

1.3 RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO

O conhecimento atual quanto à suplementação proteica em pacientes em HD é limitado. Os poucos estudos são inconclusivos em relação aos efeitos nos marcadores inflamatórios e parâmetros do estado nutricional. Foi sugerido a realização de mais ensaios clínicos randomizados (ECR) bem delineados com suplementação proteica (MAH et al., 2020) e estudos associando a suplementação proteica com nutrientes anti-inflamatórios (MORETTI et al., 2009; MAH et al., 2020; IKIZLER et al., 2020), para verificar efeitos em desfechos clínicos em pacientes em HD.

Até o momento, não foi identificado nenhum ECR que avaliou a eficácia das proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E simultaneamente, imediatamente, após a sessão de HD, a fim de verificar a melhora nos marcadores inflamatórios e parâmetros do estado nutricional em pacientes em HD. Outro caráter da originalidade do projeto está que dentre os indicadores a serem utilizados para avaliar a eficácia da intervenção, está a utilização da impedância bioelétrica, por meio dos parâmetros: ângulo de fase, resistência/altura,

reatância/altura, impedância/altura e análise vetorial da impedância bioelétrica antes e após a suplementação. Além disso, há ausência de estudos que determinaram como desfechos inflamatórios após suplementação de proteínas e vitaminas C e E os marcadores inflamatórios: IL-12p70, IL-8 e a razão neutrófilo/linfócito (RNL).

A relevância da presente tese está em buscar alternativas de fácil administração e boa aderência, que possam contribuir para melhorar os marcadores inflamatórios, os parâmetros do estado nutricional, os parâmetros da impedância bioelétrica e que possam ser implementadas a fim de reduzir a inflamação e a desnutrição, que estão associadas com o aumento da mortalidade e morbidade, redução da função física, piora da qualidade de vida e redução da capacidade funcional de pacientes em HD.

Este estudo vem a contribuir com o preenchimento da lacuna no conhecimento científico, em relação a suplementação nutricional de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E, uma vez que, não existe uma recomendação específica sobre dose, tempo de ingestão e efeito sinérgico destes nutrientes para os pacientes com DRC em HD. Além disso, os achados da presente tese contribuem para o conhecimento científico por meio do fornecimento de evidências científicas para a elaboração de diretrizes e *guidelines* quanto a suplementação de nutrientes em pacientes em HD, sendo estes, materiais de apoio e subsídio para decisões e condutas tomadas pelo nutricionista e pela equipe multiprofissional na prática clínica. Também tem como contribuição científica a elaboração de artigos científicos, a divulgação de resultados em eventos de Nutrição e Nefrologia, como Congressos, Simpósios e Fóruns, além da divulgação para os pacientes, acompanhantes e profissionais da saúde das clínicas de HD.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA E HEMODIÁLISE

Os rins são dois órgãos retroperitoneais, localizados entre as vértebras L1 e L4, com aproximadamente 12 cm de comprimento, que pesam entre 125 e 170g nos homens, e 115 e 155g nas mulheres (RIELLA; RIELLA; RIELLA, 2013). A unidade funcional dos rins é o néfron, constituído pelo corpúsculo renal, representado pelo glomérulo e pela cápsula de Bowman; o túbulo proximal; a alça de Henle; o túbulo distal e uma porção do ducto coletor. Há aproximadamente de 600 mil a 1,4 milhões de néfrons em cada rim (HUGHSON et al., 2003). Dentre as suas funções essenciais destacam-se: manutenção da volemia, da osmolaridade do

fluido extracelular, das concentrações de eletrólitos e do estado acidobásico no organismo; excreção de produtos finais do metabolismo, como a ureia, o ácido úrico, os fosfatos e os sulfatos; excreção de substâncias, como drogas e medicamentos. Outras funções são: produção e secreção de hormônios que atuam na regulação hemodinâmica sistêmica e renal (renina, angiotensina II, prostaglandinas, cininas, vitamina D); maturação de hemácias na medula óssea (eritropoietina); regulação do cálcio e fósforo e do metabolismo ósseo (GUYTON; HALL, 2006; ZATZ, 2010; RIELLA; RIELLA; RIELLA, 2013).

Dentre as doenças renais, a DRC é uma síndrome complexa, associada com elevada morbidade e mortalidade, caracterizada por lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina) (ROMÃO JUNIOR, 2004; ZATZ, 2010; INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2021). Caracteriza-se pela redução da filtração glomerular, principal mecanismo de excreção de produtos tóxicos não voláteis do organismo. Como consequência, há elevação das concentrações séricas ou plasmáticas de todos os catabólicos, derivados principalmente do metabolismo proteico, tipificados pelo aumento da ureia e da creatinina (DRAIBE; AJZEN, 2011). A nível mundial, de acordo com dados da Sociedade Internacional de Nefrologia (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2021) existe uma epidemia mundial de DRC no qual cerca de 10 % da população apresenta a doença. No entanto, a incidência e prevalência de DRC diferem significativamente entre os países e regiões do mundo (JHA et al., 2013; LIYANAGE et al., 2015). Embora pessoas de todas as idades e raças sejam afetadas pela DRC, aquelas com piores condições socioeconômicas parecem ter maior risco para a doença, devido, entre outros fatores, ao acesso limitado aos serviços de saúde (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2021).

De acordo com o NKF-KDOQI (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) a DRC é definida pela presença de anormalidades na estrutura ou função renal, persistentes por mais de 3 meses, com implicações para a saúde (NKF-KDOQI, 2013), levando em consideração os critérios descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Critérios para a definição de doença renal crônica

Critérios para DRC (ao menos uma das opções persistentes por mais de 3 meses seguidos)	
Marcador de lesão renal	Albuminúria
	Anormalidades no sedimento urinário
	Distúrbios eletrolíticos e outras desordens devido a doença dos túbulos renais
	Anormalidades detectadas por biópsia renal
	Anormalidades detectadas por exames de imagem
	Antecedente de transplante renal
Redução da TFG	TFG menor de 60 mL/min

DRC-doença renal crônica; TFG-taxa de filtração glomerular. Fonte: Adaptado de NKF-KDIGO (2013)

A DRC é decorrente de uma lesão renal, geralmente com caráter progressivo. Com base na TFG e em marcadores da lesão renal, a DRC é classificada em seis estágios, que vão de 1 (um) a 5 (cinco), com progressivo comprometimento da função renal, no qual o paciente é classificado de acordo com o grau de disfunção renal. Para a determinação da TFG, indica-se o método de depuração de inulina, porém, na prática clínica é utilizada a mensuração por meio do *clearance* de creatinina (para o cálculo é utilizada a creatinina proveniente da urina de 24 horas ou a creatinina sérica quando a urinária está ausente) (NKF-KDOQI, 2002). Já para a verificação da lesão no parênquima renal é utilizada a proteinúria, em especial a albuminúria. Esse parâmetro foi acrescentado pela NKF- KDIGO (*National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) e é utilizado para a estratificação da DRC nos seis estágios (Quadro 2) (NKF-KDOQI, 2002; BASTOS, 2011; NKF-KDIGO, 2013; INKER et al. 2014).

Quadro 2. Estratificação da doença renal crônica pela taxa de filtração glomerular e presença de albuminúria.

				Albuminúria persistente		
				Descrição e variação		
Prognóstico da DRC por TFG e albuminúria				A1	A2	A3
				Normal ou levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				<30 mg/g ou <3 mg/mmol	30-300 mg/g ou <3-30 mg/mmol	>300mg/g ou >30 mg/mmol
Categorias TFG (mL/min/1,73m)	1	Normal ou aumentada	≥ 90 ml/min			
	2	Levemente diminuída	60-89 ml/min			
	3a	Levemente a moderadamente diminuída	45-59 ml/min			
	3b	Moderadamente a gravemente diminuída	30-44 ml/min			
	4	Gravemente diminuída	15-29 ml/min			
	5	Falência renal	<15 ml/min			

Legenda: DRC-doença renal crônica; TFG-taxa de filtração glomerular; Azul-baixo risco, se não houver outros marcadores de doença renal, não DRC; Amarelo-risco moderadamente aumentado; Marrom-alto risco; Vermelho-risco muito alto.

Fonte: NKF-KDIGO (2013).

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC estão diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial sistêmica, doenças renais primárias (glomerulonefrites crônicas, pielonefrites/nefropatias tubulointersticiais crônicas causadas por infecções, drogas nefrotóxicas, entre outras), doenças obstrutivas crônicas, como calculose, fibrose retroperitoneal e bexiga neurogênica; doenças hereditárias; malformações congênitas e doenças autoimunes (NKF-KDOQI, 2002; DRAIBE; AJZEN, 2011; RADHAKRISHNAN et al., 2014;

YANG et al., 2014; INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2021). A contaminação da água, dos alimentos, ou ambos, por metais pesados, produtos químicos industriais, fertilizantes, pesticidas e herbicidas têm sido sugeridos como possíveis desencadeadores da DRC (JHA, 2009; WANIGASURIYA; PEIRIS-JOHN; WICKREMASINGHE, 2011; GUNARATHNA et al., 2018). Além disso, estresse, calor e recorrente desidratação, desencadeados pelo intenso trabalho, como ocorre por exemplo no corte de cana de açúcar, também têm sido relacionados à etiologia da doença (MARTÍN-CLEARY; ORTIZ; 2014, LAUX et al., 2015).

Nos estágios mais avançados da DRC, quando a função renal está muito comprometida, é indicada uma terapia renal substitutiva (TRS). Na DRC, as opções terapêuticas incluem a hemodiálise (HD), a diálise peritoneal (DP) e o transplante renal (TX) (GONÇALVES, 2010; MANFREDI et al., 2011). Cada TRS apresenta vantagens, limitações e impactos distintos sobre a saúde física, psicológica e social dos pacientes (NOSHAD et al., 2009).

O início da terapia dialítica deve ser estabelecido por nefrologista com base no quadro clínico apresentado pelo paciente (BARRETI, 2004). As condições clínicas consideradas indicações para o início da TRS são bastante consensuais e incluem a hiperpotassemia ou hipervolemia refratárias às medidas clínicas ou quando há risco iminente de morte, além de pericardite, encefalopatia urêmica, agravamento do estado nutricional, pacientes com DRC no estágio 5 (clearance de creatinina menor do que 10 mL/min/1,73 m² ou menor do que 15 mL/min/1,73 m² em crianças e pessoas portadoras de diabetes), velocidade de perda da função renal e a presença de sinais e sintomas de uremia nos pacientes (NKF-KDOQI, 2006; LUGON; MATOS; WARRAK, 2010, GONÇALVES, 2010; MANFREDI et al., 2011).

O TX é a TRS ideal, mas nem todos os pacientes podem ser transplantados (BARRETTI, 2004; NKF-KDOQI, 2006; GONÇALVES, 2010). O Brasil é um dos líderes neste tipo de transplante, sendo que em 2019, foi o segundo país em número absoluto de transplantes renais (entre 35 países) com 2.245 transplantes, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América, que realizou 8.896 transplantes (ABTO, 2020).

De acordo com os últimos dados disponíveis do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) no qual participaram 288 unidades de diálise do país (36,6%), em 2018 o número total estimado de pacientes em diálise era de 133.464. As estimativas nacionais de prevalência foram de 640 pmp e de incidência de 240 pmp de pacientes em tratamento dialítico. Dos pacientes prevalentes, 92 % estavam em HD e 7,8 % em DP, 29.545 (22,1%) estavam em fila de espera para TX. O número estimado de novos pacientes em diálise em 2018 foi de

42.546, um aumento de 54,1% em relação a 2009. Houve também um aumento na taxa de incidência estimada, que foi de 204 pmp em 2018, 20% superior à observada em 2013, com um aumento contínuo no número absoluto de pacientes em tratamento dialítico (NEVES et al., 2020).

A diálise é um procedimento físico-químico pelo qual duas soluções separadas por uma membrana semipermeável influenciam na composição uma da outra por meio de osmose e difusão. A HD é o processo de transferência de massa entre o sangue e o líquido de diálise, modulado por uma membrana artificial. Na DP, o transporte de nutrientes e filtração do sangue acontece por meio do peritônio, que é utilizado como membrana semipermeável. Os mecanismos de transporte de solutos nas diálises são a difusão e a ultrafiltração (LUGON; MATOS; WARRAK, 2010; MANFREDI et al., 2011).

A osmose é o movimento de líquido por uma membrana semipermeável, vindo de uma área de menor para outra de maior concentração de soluto. A difusão é o movimento de partículas por uma membrana semipermeável, de uma solução de maior para uma área de menor concentração de soluto. Quando há diferença na concentração de solutos, ocorre osmose e difusão. Há também movimentação de solventes e água, devido à diferença de osmolaridade, movimento chamado de convecção (LUGON; MATOS; WARRAK, 2010; MARTINS; SATO; RIELLA, 2013).

A HD é um processo no qual um rim artificial (hemodialisador) é usado para depurar o sangue. O procedimento é capaz de remover o excesso de líquidos e metabólitos, mas não de substituir as funções endócrinas dos rins. A HD promove uma circulação extracorpórea, por meio de um acesso sanguíneo, preferencialmente por fístula arteriovenosa, que é a via pelo qual o sangue é removido, enviado para dentro do hemodialisador, depurado e então retornado ao paciente. Esta circulação extracorpórea ocorre no hemodialisador, ou filtro, o qual contém dois compartimentos, separados por uma membrana semipermeável, sendo um para o sangue e outro para a solução de diálise, também chamada de banho ou dialisato. Por meio da membrana ocorrem as trocas que promovem a filtração sanguínea (CANZIANI; DRAIBE; NADALETTO, 2004; NKF- KDOQI, 2006; LUGON; de MATOS; WARRAK, 2010; MARTINS; SATO; RIELLA, 2013).

Geralmente, cada sessão de HD intermitente (convencional) tem duração de três horas e meia a quatro horas e é realizada três vezes por semana, em uma unidade de diálise, e é executada por uma equipe especializada (CANZIANI; DRAIBE; NADALETTO, 2004; LUGON; MATOS; WARRAK, 2010; MARTINS; SATO; RIELLA, 2013). As principais funções da HD são realizar a extração de solutos metabólitos e excesso de líquidos do sangue

e atingir o peso seco dos pacientes, que é definido como o menor peso que é tolerado sem o desenvolvimento de sintomas como tonturas, náuseas, mal-estar ou hipotensão; obtido após a remoção do excedente de líquidos pela diálise (HENDERSON, 1980; JAEGER; MEHTA, 1999). Vale ressaltar que o peso seco mencionado na presente tese de doutorado refere-se ao peso mais adequado que o paciente consegue atingir após a sessão de HD, sem apresentar complicações (LUGON; MATOS; WARRAK, 2010).

Mesmo com a crescente sofisticação das máquinas de HD nas últimas décadas, tornando este equipamento seguro e capaz de manter a vida dos pacientes, a HD também pode levar a consequências clinicamente significativas, dentre elas: hipotensão arterial, câimbras, náuseas e vômitos, cefaleia, febre e calafrios, diarreia e reações alérgicas (LUGON; MATOS; WARRAK, 2010; TERRA et al., 2010). A própria biocompatibilidade da membrana utilizada no procedimento hemodialítico, que é influenciada por fatores como composição e temperatura do dialisato, composição e permeabilidade da membrana e tipo de esterilizante utilizado, está associada com sobrevida, aumento do risco de morbidade, infecções, estresse oxidativo e ocorrência de reações inflamatórias nos pacientes (CAGLAR et al., 2002; ABAD et al., 2011; CHAN et al., 2012).

2.2 ESTADO INFLAMATÓRIO DE PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

A inflamação faz parte da resposta imunitária a estímulos prejudiciais, como patógenos, células danificadas, compostos tóxicos ou irradiação (MEDZHITOV, 2010), sendo, portanto, um mecanismo de defesa vital (NATHAN; DING, 2010). É caracterizada por um aumento de marcadores inflamatórios (como as citocinas, proteínas de fase aguda e moléculas de adesão) no qual as células do sistema de resposta imune inata estão envolvidas (FILHO, 2018; MIHAI et al., 2018). Em condições normais, a inflamação é um mecanismo de proteção e uma resposta fisiológica a vários estímulos prejudiciais. No entanto, nas doenças crônicas, dentre essas na DRC, a inflamação torna-se descontrolada e persistente (COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018).

A inflamação crônica é reconhecida como um dos principais contribuintes para o aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV), desnutrição e mortalidade em pacientes em HD (STENVINKEL; ALVESTRAND, 2002; COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018), além de contribuir para o desenvolvimento da calcificação vascular, distúrbios endócrinos e depressão que podem levar a uma diminuição da qualidade de vida população (CARRERO; STENVINKEL, 2010; SABATINO et al., 2017). A presença de inflamação crônica em

pacientes com DRC é comum (COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018; MIHAI et al., 2018; RESS, 2021) e caracterizada pelo aumento no catabolismo proteico que está relacionado com a produção de citocinas pró-inflamatórias (KALANTAR-ZADEH et al, 2004; STENVINKEL; LINDHOLM; HEIMBÜRGER, 2004; COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018; KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019). As citocinas inflamatórias são proteínas de baixo peso molecular, produzidas por diferentes células do sistema imune, que atuam como mensageiros (BILATE, 2007; VIANNA et al., 2011). As principais fontes de citocinas inflamatórias são monócitos circulantes, macrófagos, mastócitos e células endoteliais, e a sua distribuição onipresente pode ser responsável pelo amplo impacto da inflamação em quase todos os órgãos. Como ação local, as citocinas produzem ativação do endotélio e como ação sistêmica alterações metabólicas, febre e redução da pressão arterial (FILHO, 2018; MIHAI et al., 2018).

Nos pacientes com DRC, a elevada concentração de proteína C-reativa (PCR) sérica, indicando inflamação crônica sistêmica, tem sido documentada tanto naqueles próximos de iniciar o tratamento hemodialítico (OBERG et al, 2004), quanto naqueles após início da HD (DAUD et al., 2012; WU et al., 2015; TAMADON et al., 2017). Shlipak e colaboradores (2005) sugerem que a inflamação persistente já começa no início do processo de DRC. O declínio da função renal contribui para níveis mais elevados de citocinas circulantes (CARRERO; STENVINKEL, 2009; ROSENGREN et al., 2013). No estudo de Gupta e colaboradores (2012) a IL-1, TNF- α , PCR, fibrinogênio e IL-6, foram associados com a piora da função renal e aumento da albuminúria. Dentre os marcadores inflamatórios, a IL-6 parece ser o preditor mais robusto de comorbidade e desfechos clínicos em pacientes com DRC (SUN et al., 2016).

Tem sido proposto que a IL-6 pode prever a mortalidade em pacientes em HD (BOLOGA et al., 1998; PANICHI et al., 2004; SUN et al., 2016). O TNF- α foi associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca na DRC e demonstrou um possível efeito no desenvolvimento da nefropatia diabética (HASEGAWA et al., 1991). Ademais, níveis aumentados desse marcador sugerem associação com desnutrição e inflamação, além de prever mortalidade (NEIRYNCK et al., 2015). O aumento da TNF- α e IL-6 nestes pacientes pode levar à anorexia e, conseqüentemente, à redução na ingestão de nutrientes, depletando as reservas proteicas (KALANTAR-ZADEH et al, 2004). Por exemplo, o indutor de apoptose relacionado ao TNF está associado a mecanismos de regulação do fator nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B*-NF- κ B), inibindo a miogênese e ativando cascatas de degradação proteica muscular (DOGRA et al., 2007).

O papel central das citocinas inflamatórias na fisiopatologia da desnutrição nos pacientes em HD ainda não está totalmente esclarecido. Os marcadores inflamatórios atuam diretamente nos tecidos-alvo, bem como, por meio de alterações do sistema nervoso central (desregulação do apetite), alvos neuroendócrinos (como a liberação de esteróides adrenais), e catabolismo muscular (JANKOWSKA et al., 2017; KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019). É importante destacar que há grande variabilidade individual nas citocinas inflamatórias nos pacientes em HD (KIM et al., 2010, LISOWSKA et al., 2019).

Além das citocinas inflamatórias, o parâmetro RNL é um marcador útil para determinar o estado inflamatório, sendo utilizado a contagem de neutrófilos, que representa a imunidade inata, e a contagem de linfócitos, que se refere à imunidade adaptativa (GASTEIGER; RUDENSKY, 2014). A RNL elevada desempenha papel importante na predição de mortalidade de pacientes com DRC (AO et al., 2021). A RNL é um parâmetro inflamatório simples, derivado de um hemograma, de baixo custo e fácil acesso na maior parte das clínicas de HD (GASTEIGER; RUDENSKY, 2014).

Os pacientes em HD apresentam inflamação desencadeada devido a vários fatores (KALANTAR-ZADEH et al., 2003; COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018), que podem ser observadas no Quadro 3. O procedimento de HD em si está diretamente envolvido no desencadeamento da resposta inflamatória, devido a ativação constante de neutrófilos e monócitos circulantes e geração de subsequentes produtos do sistema complemento, após a passagem do sangue pelo dialisador por meio da transferência de endotoxinas do dialisado para a circulação (CARRERO; STENVINKEL, 2010) ou bio-incompatibilidade com a membrana do dialisador (CAGLAR et al., 2002), uso de cateter central de diálise (SACHDEVA et al., 2012) e uso de dialisato não ultrapuro (SUSANTITAPHONG; RIELLA; JABER, 2013). Esta combinação leva a: 1) uma produção massiva de espécies reativas de oxigênio como O_2^- , H_2O_2 , O_2 e OH , e oxidantes clorados, como $HOCl$, por ativação de neutrófilos e 2) uma produção aumentada de citocinas (por exemplo: $IL-1\beta$ e $TNF-\alpha$) pela ativação de monócitos. Alguns estudos sugerem que o estresse oxidativo induzido pelas espécies reativas de oxigênio e efeitos pró-inflamatórios dessas citocinas são reforçados por defeitos no sistema antioxidante (PEREIRA et al., 1994; DESCAMPS-LATSCHA et al., 1995) dos pacientes com DRC.

Quadro 3. Possíveis causas de inflamação em pacientes com doença renal crônica

Causas de inflamação por DRC ou redução da taxa de filtração glomerular
Depuração reduzida das citocinas pró-inflamatórias
Sobrecarga de fluídos*
Estresse oxidativo (por exemplo: radicais livres)*
Estresse carbonílico (por exemplo: pentosidina e produtos finais de glicação avançada)
Redução das concentrações de antioxidantes (vitamina E, vitamina C, carotenoides, selênio e glutathiona)*
Deterioração do estado nutricional energético proteico e redução da ingestão alimentar*
Coexistência de condições comórbidas
Doenças inflamatórias com envolvimento renal (LES, AIDS)
Aumento da prevalência de condições comórbidas (DCV, DM; idade avançada)*
Fatores inflamatórios adicionais relacionados ao tratamento da hemodiálise
Exposição à tubulação de diálise
Bio-incompatibilidade com membranas de diálise (por exemplo: cupropano)
Impurezas na água de diálise e/ou dialisato
Retorno do ultrafiltrado ou difusão de contaminantes
Corpos estranhos (por exemplo: politetrafluoretileno) nas fistulas de diálise
Cateter intravenoso

*Também podem estar associados a *Protein Energy Wasting*

LES: Lupus Eritematoso Sistêmico; AIDS: *acquired immunodeficiency syndrome* (síndrome da imunodeficiência adquirida); DCV: doenças cardiovasculares; DM: diabetes *mellitus*; DRC: doença renal crônica.

Fonte: Adaptado de Kalantar-Zadeh et al., 2003

Diante disso, os pacientes em HD apresentam elevados níveis de estresse oxidativo devido a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio e redução de defesas antioxidantes (LIBETTA et al., 2011), visto que, os níveis de antioxidantes plasmáticos como a vitamina C e a glutathiona reduzida estão frequentemente diminuídos nos pacientes em HD (NGUYEN-KHOA et al., 2001; MORENA et al., 2002). O estudo de Zhang et al. (2011) sugere que a deficiência de vitamina C sérica também está associada com o estado inflamatório em pacientes em HD e DP.

A relação entre inflamação e estresse oxidativo (EO) é bidirecional e sinérgica (BISWAS, 2016), tanto o EO aumentado quanto o estado inflamatório são fatores inter-relacionados bem conhecidos na DRC, com mecanismos propiciando a disfunção endotelial e complicações comuns como DCV e morte (LIAKOPOULOS et al., 2017). Os mecanismos fisiopatológicos exatos subjacentes ao elo entre o EO, inflamação e disfunção endotelial em pacientes com DRC ainda não estão totalmente elucidados, embora a ativação de neutrófilos, secreção da enzima mieloperoxidase (presente em leucócitos da linhagem granulocítica e monocítica, com papel fundamental na produção de ROS) e desregulação do sistema de óxido nítrico foram hipotetizados como mecanismos comuns, entre eles (ABU-SOUD et al., 2001; PECOITS-FILHO et al., 2003, BISWAS, 2016; LIAKOPOULOS et al., 2017).

O estresse oxidativo provoca a inflamação via ativação do NF- κ B (SANZ et al., 2010; BISWAS, 2016) e produtos oxidativos, como ânion superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) durante o procedimento de diálise podem desencadear inflamação em pacientes urêmicos (YOON et al., 2007). Ainda, o estresse oxidativo pode ser agravado pela inflamação por meio da potencialização da atividade respiratória de neutrófilos e monócitos (ZELLER et al., 1992). O estado inflamatório e a duração da HD também foram relatados como determinantes do estresse oxidativo em pacientes em HD e os F2-isoprostanos, marcadores de estresse oxidativo foram fortemente e independentemente associados à PCR em pacientes em HD (NGUYEN-KHOA et al., 2001; HANDELMAN et al., 2001).

O intestino foi identificado como uma fonte potencial de inflamação crônica nessa população (SABATINO et al., 2015; SABATINO et al., 2017). Em pacientes com DRC, o ambiente do microbioma intestinal pode favorecer o crescimento de bactérias com urease e coenzimas gerando toxinas urêmicas tais como p-cresil sulfato e indoxil sulfato. A translocação dessas substâncias do intestino para o sangue induz inflamação sistêmica como ocorre no caso de translocação de bactérias vivas devido à ruptura da barreira intestinal (LAU, KALANTAR-ZADEH; VAZIRI., 2015; SABATINO et al., 2015). Outros fatores que contribuem para a inflamação na DRC incluem sobrecarga de fluidos, infecções persistentes, doença periodontal (CARRERO; STENVINKEL, 2010) e acidose metabólica (BELLOCK et al., 1998).

Uma vez que a inflamação é um fator importante que contribui para o aumento da morbidade e mortalidade de pacientes em HD, é identificada como um potencial alvo de tratamento para diversos desfechos clínicos nessa população (IKIZLER et al., 2013; KHOR et al., 2018). Nos últimos anos, têm sido observado um interesse crescente em explorar os efeitos terapêuticos dos componentes da dieta com propriedades imuno-moduladoras e, recentemente, Khor et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática para identificar possíveis intervenções

nutricionais e examinar sua eficácia como agentes terapêuticos anti-inflamatórios para pacientes em HD. Os autores incluíram na revisão apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) com pacientes adultos em HD, com tempo mínimo de 4 meses de intervenção. No total, 46 ECR foram incluídos na revisão e categorizados em 6 grupos: 1) alimentos ricos em polifenóis (proteína de soja, soja isolada, suco de romã, extrato de romã, flavonóides de cacau, geléia de uva com pó de uva e açafrão); 2) ácidos graxos ômega-3; 3) antioxidantes (vitamina C, tocoferóis, ácido alfa-lipóico e selênio); 4) vitamina D; 5) fibras e probióticos (*S.thermophilus* KB 19, *L.acidophilus* KB 27, e *B.longum* KB31 (3×10^9 CFU) e *L. acidophilus*, *L. casei*, and *B. bifidum* (2×10^9 CFU/g cada); e, 6) combinação de mais de um tipo de intervenção nutricional. As meta-análises indicaram redução significativa nos níveis de PCR pelos ácidos graxos ômega-3 ($p < 0,001$) e vitamina E ($p = 0,005$), sendo que a evidência para as outras intervenções nutricionais permanece inconclusiva.

Em 2016 foi publicada uma revisão sistemática da literatura por He e colaboradores, no qual os autores objetivaram avaliar a eficácia da suplementação do óleo de peixe em pacientes em HD. Os autores encontraram uma redução significativa nas concentrações de PCR após intervenção com ácidos graxos ômega-3 na forma de ácido eicosapentaenoico (*eicosapentaenoic acid*- EPA) e ácido docosahexaenoico (*docosahexaenoic acid* - DHA) em seis estudos, totalizando 220 pacientes. Por outro lado, em relação a IL-6 e TNF- α (3 estudos, 117 pacientes), não foi encontrada nenhuma mudança significativa após a suplementação de óleo de peixe. Estes dados indicam que o ômega-3 apresenta propriedade anti-inflamatória nos pacientes em HD refletida pela redução nas concentrações de PCR (HE et al., 2016). A revisão sistemática com metanálise de Xu et al. (2016) corroborou com os resultados, sendo que em 9 estudos avaliados, a suplementação de ômega 3 (EPA, DHA, e ácido alfa-linonênico (ALA) diminuiu as concentrações de PCR em pacientes com DRC em diferentes estágios: em terapia conservadora no estágio 5 sem diálise, pacientes em HD e em DP.

Em 2017, Marx e colaboradores realizaram uma revisão sistemática da literatura com metanálises objetivando estudar o efeito de alimentos e produtos ricos em polifenóis em fatores de risco de DCV em pacientes com DRC em HD. Um estudo relatou que o açafrão reduziu a PCR ($p = 0,012$) (PAKFETRAT et al., 2014) e um estudo relatou que o suco de romã reduziu IL-6 ($p < 0,001$) e TNF- α ($p = 0,03$) (SHEMA-DIDI et al., 2012). No entanto, quando agrupados na metanálise, os estudos não mantiveram a significância para os marcadores inflamatórios avaliados. As metanálises não relataram diferenças significativas na redução das concentrações de PCR em 5 estudos com 195 participantes e nas concentrações de IL-6 em 3 estudos com 128 participantes (MARX et al., 2017).

A diferença nestes pacientes em relação a outras situações clínicas, é que a inflamação ou outros problemas associados à perda da função renal (por exemplo, acidose metabólica) podem prejudicar o anabolismo proteico independentemente se o paciente está atingindo as necessidades nutricionais de forma adequada (STENVINKEL, 2005; FOUQUE et al., 2008; RESS, 2021). Logo, a inflamação coexistente com a perda de massa muscular confere um padrão específico de desnutrição nos pacientes com DRC (IKIZLER et al., 2013; KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019; RESS, 2021).

2.3 ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

O estado nutricional é dependente da ingestão alimentar, do estado geral de saúde do indivíduo e do ambiente físico (WHO, 2001). Também pode ser definido como o estado de equilíbrio dos indivíduos entre a ingestão e o gasto ou necessidade de nutrientes (ACUÑA; CRUZ, 2004).

O termo *protein-energy wasting* (PEW) ou desnutrição energético-proteica é utilizado para referir-se ao comprometimento do estado nutricional de pacientes com DRC, no qual a diminuição nos estoques corporais de proteína e gordura não pode ser revertida unicamente por meio da dieta. Também conhecida como “*malnutrition-inflammation complex syndrome* (MICS)” (KALANTAR-ZADEH et al., 2003) refere-se a uma condição na qual a redução de reservas de massa muscular e de gordura é resultante de inflamação e causas não inflamatórias. Dentre os fatores envolvidos estão a dieta, o estresse oxidativo, a acidemia e a perda de sangue pelo hemodialisador (FOUQUE et al., 2008; RESS, 2021).

Como ainda não há uma terminologia uniforme e definida e vários termos têm sido utilizados, será mantido no presente trabalho o termo desnutrição, porém, entendendo que este termo não se refere apenas a anormalidades induzidas por uma alimentação inadequada, podendo ser resultante de processos inflamatórios, doenças intercorrentes, perdas de nutrientes no dialisato e acidemia (FOUQUE et al., 2008; RESS, 2021).

A desnutrição é um dos distúrbios nutricionais mais prevalentes nos pacientes com DRC, variando de 18 a 90 % de acordo com o indicador nutricional utilizado, bem como dos pontos de corte adotados (KOPPLE, 1997; MUTSERT et al., 2009; GRACIA-IGUACEL et al., 2013; PICCOLI et al., 2014; DE ROIJ VAN ZUIJDEWIJN et al., 2015; GIGLIO et al., 2018; IKIZLER et al., 2020) e está associada com o aumento da mortalidade e morbidade, redução da função física, piora da qualidade de vida e redução da capacidade funcional relacionada ao

estresse metabólico (BEBERASHVILI et al., 2015; DE ROIJ VAN ZUIJDEWIJN et al., 2015; KOMATSU et al., 2015; GIGLIO et al., 2018).

Apesar da HD propiciar a melhora da qualidade de vida dos pacientes, devido à inversão parcial do estado urêmico e correção da acidose metabólica (MARCELLI et al., 2016), do ponto de vista nutricional, vários aspectos podem desencadear a desnutrição, como o estresse oxidativo, resistência à ação da insulina e do hormônio do crescimento, a disbiose intestinal, as infecções intercorrentes, a anorexia, a ingestão alimentar deficiente, o hipercatabolismo, a acidose metabólica, a redução da massa muscular, a presença de comorbidades (diabetes *mellitus*, hiperparatireoidismo secundário), o aumento do gasto energético, a perda de aminoácidos, peptídeos e vitaminas pela membrana do dialisador e a inflamação aguda ou crônica (IKIZLER et al., 2002; NERBASS; CUPPARI, 2013; MARTINS; SATO; RIELLA, 2013; KIM et al., 2015; SABATINO et al., 2017; ZHA; QIAN., 2017; COBO; LINDHOM; STENVINKEL, 2018; KOPPE; FOUQUE; KALANTAR-ZADEH, 2019; RESS, 2021).

Além da inflamação, a acidose metabólica desempenha um papel importante na aceleração do catabolismo proteico, no balanço nitrogenado negativo e na perda de massa magra em pacientes com DRC. Nestes pacientes, o número reduzido de néfrons funcionais compromete a capacidade dos rins de excretar ácidos (WRONG; DAVIES, 1959). A acidose promove a proteólise por meio da ativação do sistema ubiquitina-proteassoma (*ubiquitin-proteasome system*- UPS) e caspase-3 (PICKERING et al., 2002). A caspase-3 cliva actomiosinas e miofibrilas, proporcionando substratos adequados para degradação mediada por UPS. A caspase-3 também cliva subunidades (Rpt2 e 6) da partícula de proteassoma 19S para ativar a degradação proteica mediada por proteassoma 26S. Além desse mecanismo, a acidose metabólica contribui para a resistência à insulina, resistência ao hormônio do crescimento e hipersecreção de glicocorticóides, que contribuem para o catabolismo muscular (ZHA; QIAN, 2017).

A atividade aumentada dos hormônios catabólicos e redução/resistência dos hormônios anabólicos junto com outras condições urêmicas incluindo acidose metabólica, inflamação e diminuição da ingestão alimentar podem levar a um balanço nitrogenado negativo persistente e consequente perda de massa muscular (ZHA; QIAN, 2017). Estudos de base populacional têm demonstrado que a redução da massa muscular está associada com aumento da mortalidade (NOORI et al., 2010; KALANTAR-ZADEH et al., 2012, MARCELLI et al., 2015), maiores taxas de hospitalização, pior qualidade de vida, depressão e complicações cardio-metabólicas (CARRERO et al., 2018).

2.3.1 Avaliação do estado nutricional

A avaliação e o monitoramento do estado nutricional de pacientes com DRC são fundamentais para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da desnutrição (FOUQUE et al., 2008). Recomenda-se que a avaliação nutricional dos pacientes em HD seja realizada por meio de um conjunto de indicadores como medidas antropométricas, funcionais, avaliações subjetivas e inquéritos dietéticos. Também são consideradas potenciais ferramentas de avaliação: questionários sobre o apetite, sintomas gastrintestinais, capacidade funcional, itens de exame físico (perda de gordura subcutânea, perda muscular e presença de edema ou ascite), alterações de peso, presença de comorbidades, e exames laboratoriais como a albumina sérica (LOCATELLI et al., 2002; BASTOS, 2004; FOUQUE et al., 2008; IKIZLER et al., 2020).

2.3.1.1 Indicadores antropométricos

Os indicadores antropométricos são amplamente utilizados na prática clínica devido a sua praticidade, rapidez e baixo custo em relação a outras técnicas de avaliação do estado nutricional (ABRAHAMSEN et al., 1996; KAMIMURA et al., 2004). Em pesquisa com 37.345 pacientes em HD, sendo que 39,58% destes apresentava idade entre 57 e 66 anos, e foram acompanhados por seis anos, os autores perceberam alterações na composição corporal, tipificadas pela redução da massa muscular e aumento da massa de gordura durante o período de acompanhamento. Foi constatado que a sobrevida foi maior naqueles com índice de massa muscular entre 15-20 kg/m² e índice massa de gordura entre 4-15 kg/m² (MARCELLI et al., 2015).

Em estudo com 121.762 pacientes em HD acompanhados por cinco anos, a redução da creatinina sérica e do índice de massa corporal foi associada com menor sobrevida. Além disso, a maior quantidade de massa magra foi melhor preditora de sobrevida do que o IMC isolado, sugerindo que a massa muscular pode ser mais importante do que a massa de gordura para explicar o paradoxo da obesidade nos pacientes em HD (KALANTAR-ZADEH et al., 2012).

A espessura do músculo adutor do polegar (EMAP) tem sido utilizada desde 2012 para avaliação do estado nutricional de pacientes com DRC e foi correlacionada com o percentual de massa muscular nesta população ($r=0,029$, $p= 0,000$) (OLIVEIRA et al., 2012). Em um estudo desenvolvido por Noori e colaboradores (2010), com 792 pacientes em HD

acompanhados por cinco anos, valores maiores de circunferência muscular do braço (CMB) foram preditores de maior qualidade de vida e sobrevida na população.

Uma revisão sistemática com metanálise recentemente publicada analisou dados de nove artigos, com 368 pacientes, que realizaram suplementação nutricional com proteínas em pacientes com DRC sendo verificado que houve uma pequena ou nenhuma diferença no IMC após a intervenção. Ao analisarem os resultados referentes a CMB, com dados de 4 artigos (216 participantes), os autores encontraram melhora na CMB (tamanho de efeito: 1.33 [0.24, 2.43]) no grupo suplementação em comparação ao grupo controle (MAH et al., 2020).

2.3.1.2 Avaliação subjetiva global de 7 pontos

A avaliação subjetiva global (ASG) é considerada um indicador simples, de fácil aplicação, seguro, confiável e de baixo custo (DETSKY, 1987; STEIBER et al., 2004; BARBOSA-SILVA; BARROS, 2006; IKIZLER et al., 2020). É recomendada pela *National Kidney Foundation* (IKIZLER et al., 2020) para a avaliação nutricional de pacientes com DRC.

A ASG é considerada uma ferramenta de avaliação nutricional preditiva de complicações do estado nutricional desta população, visto que leva em consideração a história clínica, o apetite, a perda espontânea de peso corporal, a função física, a massa muscular e as reservas de gordura (STEIBER et al., 2007). Inicialmente foi desenvolvida, em 1984, com o objetivo de avaliar o estado nutricional de pacientes submetidos à cirurgia gastrointestinal (DETSKY et al., 1984). A primeira validação da AGS para pacientes em HD e DP foi realizada em 1993 por Enia e colaboradores, demonstrando que pacientes com desnutrição diagnosticados pela AGS apresentavam valores menores de albumina, percentual de gordura corporal, circunferência muscular do braço e de ingestão proteica quando comparados aos pacientes bem nutridos (ENIA, 1993). Em 1996, estudo multicêntrico incluindo pacientes em DP propôs uma expansão na escala de classificação do estado nutricional da AGS original (A, B e C) para 7 pontos (AGS-7p), na qual quanto menor o valor de pontos, maior o grau de desnutrição. Os resultados demonstraram forte associação entre a piora do estado nutricional e o aumento da mortalidade, onde a redução de 1 ponto da AGS-7p associou-se com um aumento de 25% na chance mortalidade (CANUSA, 1996). Em 2007, a AGS-7p foi validada para pacientes em HD por meio de validação com medidas objetivas do estado nutricional (STEIBER et al, 2007) e posteriormente foi realizada adaptação transcultural para o português por Fetter et al. (2014).

A ASG-7p apresenta-se em categorias para avaliação: peso/mudança de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e doenças e comorbidades relacionadas com necessidades nutricionais. Para cada categoria, foi dada pontuação variando de 1 a 7 pontos (CANUSA, 1996). Além disto, o instrumento consta com a categoria de exame físico que serviu como complemento na reflexão para o diagnóstico final.

Foi identificado apenas um estudo (SOHRABI et al., 2016) que utilizou a ASG para avaliar a eficácia de uma intervenção com proteínas do soro do leite e vitamina E por 8 semanas em pacientes em HD. Os autores incluíram no estudo 92 pacientes desnutridos de acordo com a ASG (>7) e encontraram uma redução na pontuação da ASG nos 3 grupos que receberam intervenção (Grupo 1: 15g de proteínas do soro do leite concentradas + 600 UI de vitamina E; Grupo 2: 15g de proteínas do soro do leite e Grupo 3: 600 UI de vitamina E), enquanto houve aumento da pontuação da ASG (indicando piora do estado nutricional) no grupo placebo, que não recebeu nenhuma intervenção nutricional.

2.4 IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA

A análise por impedância bioelétrica (*Bioelectrical Impedance Analysis*- BIA) é difundida na literatura científica como ferramenta diagnóstica de alterações na composição corporal (CIGARRÁN GULDRÍS, 2011). Nos pacientes com DRC em HD, a avaliação do estado nutricional pode ser comprometida, devido a frequentes alterações na hidratação corporal (MANCINI et al., 2003; PICCOLI et al., 2014). Comparado com outros métodos, a análise por BIA apresenta muitas vantagens, como ser um indicador portátil, prático, não-invasivo e de baixo custo (PICCOLI et al., 1994; IKIZLER et al., 2020). O novo *guideline* NKF-KDOQI sugere a utilização da BIA, e quando disponível a BIA multifrequencial, para avaliação da composição corporal de pacientes em HD (IKIZLER et al., 2020).

A BIA baseia-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. A impedância (Z), nome dado a esta oposição, apresenta dois vetores, denominados resistência (R) e reatância (X_c) (KYLE, 2004a). A R reflete a oposição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo, e está inversamente relacionada à quantidade de água presente nos tecidos, logo o volume das soluções iônicas intra e extracelulares é inversamente relacionado ao componente R de Z (KYLE, 2004a).

Em tecidos magros, com maior quantidade de água, a corrente elétrica atravessa com maior facilidade, ou seja, apresentam baixa R . Por sua vez, os tecidos com menor quantidade de fluidos, como o tecido adiposo, a pele e os ossos, apresentam maior dificuldade, e, portanto,

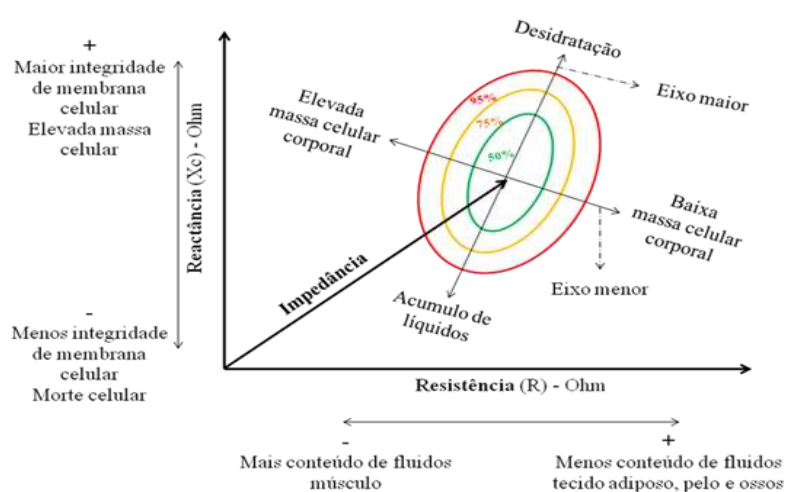
elevada R . A quantidade de estruturas contendo tecidos moles está diretamente relacionada com a X_c , componente de Z . A X_c está relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular, ou seja, de armazenar elétrons produzidos pelas interfaces dos tecidos e das membranas celulares, de maneira que variações podem ocorrer dependendo da integridade, função e composição da membrana celular (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988; PICCOLI; PASTORI, 2002; KYLE et al., 2004a; BARBOSA-SILVA et al., 2005).

As equações preditivas da BIA para a estimativa dos compartimentos corporais foram validadas para a população saudável, no entanto, podem produzir estimativas inadequadas dos compartimentos corporais em pacientes edemaciados ou em situações com características peculiares na composição corporal e hidratação, como no caso dos pacientes com DRC em HD (BAUMGARTNER; HEYMSFIELD; ROCHE, 1995; BUFFA et al., 2011). Com a finalidade de contornar tais inconvenientes, Piccoli et al. (1994) propuseram uma abordagem alternativa que aplica dados primários da BIA na avaliação clínica de pacientes, considerada sujeita a menos erros de predição.

Piccoli publicou em 1994 a primeira descrição da análise vetorial da impedância bioelétrica (*Bioelectrical impedance vector analysis*- BIVA). Trata-se de uma abordagem para monitoramento da variação dos fluidos corporais em pacientes. O diferencial da BIVA consiste em ser um procedimento autônomo, que independe de equações ou modelos preditivos e permite a avaliação do paciente por meio de medidas diretas dos vetores de impedância (PICCOLI et al., 1994, PICCOLI et al., 1995, PICCOLI et al., 1996, PICCOLI et al., 1998, PICCOLI et al., 2000, PICCOLI et al., 2002, KYLE et al., 2004a, KYLE et al., 2004b, PICCOLI, 2010, PICCOLI et al., 2012, PICCOLI et al. 2014, PICCOLI, 2014). A BIVA é baseada na análise dos valores fornecidos pela BIA: R (Z) e X_c (Z) normalizados para altura, a fim de reduzir o efeito do comprimento do condutor, visto que a impedância de um condutor está relacionada ao seu comprimento, à área seccional e à frequência da corrente elétrica aplicada sobre ele (PUPIM, 2000). Após a normalização, os parâmetros são plotados como vetores no gráfico resistência-reatância (RX_c). A posição e o comprimento dos vetores fornecem informações sobre o estado de hidratação, massa celular corporal (MCC) e integridade das membranas celulares (PICCOLI et al., 1994). O gráfico RX_c faz os três tipos de avaliação da BIVA: a) os vetores individuais podem ser analisados em relação aos valores de referência (elipses de tolerância – 50 %, 75 % e 95 %); b) os vetores médios de grupos de pessoas, por meio do intervalo de confiança para média dos vetores; c) o acompanhamento de um único paciente, por meio da plotagem sobre as elipses de tolerância da linha trajetória representada pelas sucessivas medições do vetor de impedância (PICCOLI et al., 1994;

PICCOLI; PASTORI, 2002). Dentro deste contexto, podem ser representados no mesmo gráfico, alterações tanto da hidratação quanto da MCC (PICCOLI et al., 1994; PICCOLI; PASTORI, 2002; KYLE et al., 2004a; NORMAN et al., 2012; BUFFA et al., 2014). Os vetores individuais ou o vetor médio de grupos podem ser classificados em relação às elipses de tolerância que representam 50 %, 75 % e 95 % dos valores de referência, calculados para a população saudável de mesma faixa etária, IMC, sexo e etnia/raça (Figura 1) (PICCOLI et al., 1994). As elipses variam de acordo com a idade e tamanho corporal (WARD; HEITMANN, 2000). Os indivíduos saudáveis geralmente são posicionados dentro da elipse de tolerância de 75 % (PICCOLI et al., 2002). Estudos de validação clínica em adultos, com pacientes renais, críticos e obesos (PICCOLI; PILLON; FAVARO, 1997; UTTER et al., 1999; JEBB et al., 2000) mostraram que vetores fora da elipse de tolerância de 75 % indicam uma impedância do tecido anormal, que é interpretada e classificada de acordo com as duas direções do eixo maior e menor das elipses de tolerância (PICCOLI; PASTORI, 2002).

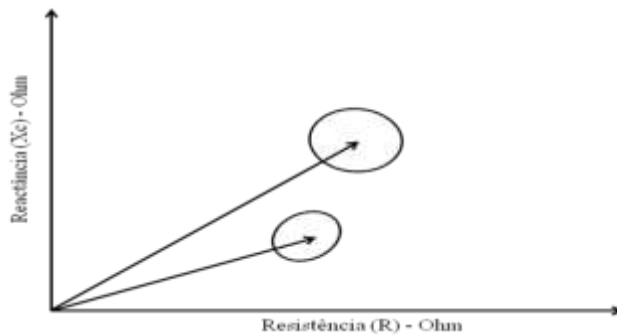
Figura 1. Representação gráfica da análise vetorial da bioimpedância elétrica (BIVA).



Fonte: Hauschild (2014), adaptado de Haas et al. (2012).

Os vetores médios de grupos de pacientes podem ser analisados e comparados por meio das elipses de confiança (PICCOLI et al., 1994). Quando grupos são plotados no gráfico RXc como vetores médios, a distribuição dos vetores é descrita por intervalo de confiança de 95% (Figura 2). Deslocamentos significativos dos vetores são vistos em situações como: aumento da gravidade da doença (TOSO et al., 2003), na obesidade (GUIDA et al., 2001) e remoção dos fluidos durante a HD (PICCOLI, 1998b; PICCOLI; CODOGNOTTO, 2004; NESCOLARDE et al., 2004).

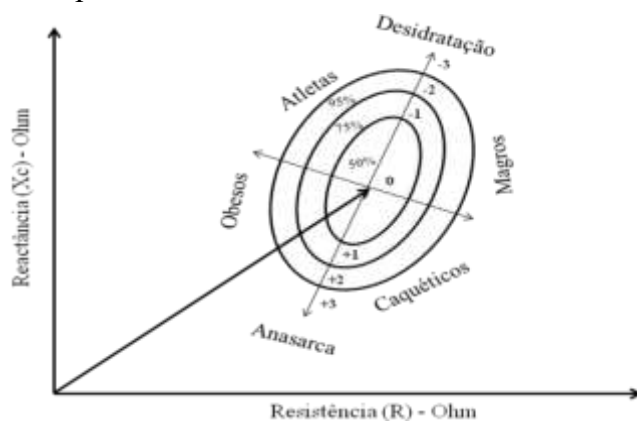
Figura 2. Elipses de confiança.



Fonte: Hauschild (2014), adaptada de Piccoli et al. (1994).

Variações nos vetores bioelétricos ao longo do eixo maior da elipse de tolerância indicam progressivas alterações na hidratação dos tecidos (desidratação com vetores longos no pólo superior, e hiper-hidratação com vetores curtos no pólo inferior) (Figura 3). Variações ao longo do eixo menor indicam alterações na MCC (aumento ou redução das membranas e interfaces dos tecidos moles) sendo que vetores localizados à esquerda ou à direita do eixo indicam respectivamente mais ou menos MCC (PICCOLI et al., 1994; PICCOLI; PASTORI, 2002; KYLE et al., 2004a; NORMAN et al., 2012; BUFFA et al., 2014).

Figura 3. Elipses de tolerância.



Fonte: Hauschild (2014), adaptada de Piccoli e Pastori (2002).

O deslocamento do vetor no gráfico RX_c pode ser útil para a prescrição da diálise, visto que pacientes que após a sessão de HD apresentam os vetores localizados fora da elipse de 75 % são considerados hiper-hidratados (quadrante inferior) ou desidratados (quadrante superior), e necessitam de ajuste no peso seco (PILLON et al., 2004; JHA et al., 2006), sendo

útil para a adequação da ultrafiltração durante a HD e para avaliar a hidratação de pacientes em HD e DP (PICCOLI et al., 1998; PICCOLI et al., 1994). A remoção insuficiente de líquidos durante a HD pode propiciar a hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Por outro lado, a remoção excessiva de líquidos pode desencadear hipotensão, arritmias, câimbras musculares, náuseas, vômitos e outros efeitos adversos (PICCOLI, 2014). Desta forma, a avaliação do volume extracelular pode contribuir para prevenir a manifestação de eventos cardiovasculares e a perda da função renal residual, que são fatores de risco para mortalidade (KOOMAN; VAN DER SANDE; LEUNISSEN, 2009; ESPINOSA CUEVAS et al., 2010). Em 1998, foi desenvolvido na Itália um estudo com 1367 pacientes em HD (1116 assintomáticos e 251 com recorrente hipotensão) e 726 indivíduos saudáveis, com o objetivo de avaliar a utilização da BIVA na variação de peso (relacionado à retenção hídrica) dos pacientes em HD e determinar prescrição adequada de peso seco. Foi constatado que os vetores dos pacientes com recorrente hipotensão, durante a sessão de HD, estavam mais deslocados para a direita (fora da elipse de tolerância de 75 %), do que nos pacientes assintomáticos. Desta forma, a prescrição adequada de peso seco, propiciaria o retorno dos vetores para a elipse de tolerância de 75 %, onde a hidratação estaria reestabelecida (PICCOLI et al., 1998).

No trabalho de dissertação de mestrado (SILVA et al., 2018), com 101 pacientes submetidos à HD na Grande Florianópolis, a média do vetor das mulheres esteve localizada próxima a elipse de tolerância de 75 %, no quadrante inferior à direita (desnutridos) e a média vetorial dos homens esteve localizada próxima à elipse de 95% do quadrante inferior à direita (desnutridos). Por meio do gráfico RXc foi diagnosticado 71,6 % (n=43) de desnutrição nos homens e 51,2 % (n=21) nas mulheres. O estudo de Soares et al. (2013), também realizado no Brasil, teve como principal objetivo comparar a composição corporal de pacientes em HD com pessoas saudáveis por diferentes indicadores de avaliação. Houve diferença significativa na R, Xc, AF, ACT, MCC e MLG obtidos pela BIA, sendo que, as pessoas saudáveis apresentaram valores superiores para todos os parâmetros. Por meio da BIVA foi demonstrada alteração no vetor do grupo dos pacientes (mais curtos), indicando hiper-hidratação, do que o do grupo de pessoas saudáveis, havendo diferença entre as elipses de tolerância dos dois grupos.

A BIVA tem se mostrado útil para avaliar a eficácia de intervenções nutricionais, visto que a trajetória do vetor no gráfico indica como está a resposta à intervenção, propiciando um *feedback* do tratamento, sendo um método útil na prática clínica (LIMON-MIRO et al., 2019; VERMEULEN et al., 2019). A BIVA foi utilizada para avaliar a eficácia de suplementação nutricional com zinco em crianças pré-pubescentes não deficientes em zinco (VERMEULEN et al.,

2019; DANTAS et al., 2015; LOPES et al., 2015), para avaliar o efeito da suplementação de simbióticos em idosos (NETO; MELO; RIBEIRO, 2013) e para avaliar o efeito de intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama (LIMON-MIRO et al., 2019).

Foi identificado apenas um estudo que utilizou a BIVA para avaliar a eficácia de intervenção com suplementação nutricional em pacientes em HD, submetidos ou não a um programa de exercícios físicos, durante 12 semanas. O gráfico da BIVA não mostrou diferença significativa na composição corporal e hidratação nos pacientes antes ou depois das intervenções, no entanto, houve uma migração dos vetores na direção do peso seco e uma melhora da massa magra corporal no final do estudo, que avaliados juntamente com outros indicadores nutricionais sugeriram que as intervenções foram estratégias eficazes e seguras para prevenir ou tratar a desnutrição em pacientes em HD (MARTIN-ALEMAÑY et al., 2016).

O ângulo de fase, calculado a partir dos valores de R e Xc, obtidos pela BIA é considerado um indicador nutricional e prognóstico em pacientes com DRC (MAGGIORE et al., 1996; PUPIM; KENT; IKIZLER, 1999; SEGALL et al., 2014; TAN et al., 2019; SAITOH et al., 2020).

Até o momento não foi identificado nenhum estudo na literatura que utilizou esses parâmetros da BIA para avaliar a eficácia de intervenção com proteínas e/ou vitamina C e/ou vitamina E em pacientes submetidos à HD.

2.5 INGESTÃO PROTEICA E CALÓRICA DE PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

A recomendação energética proposta para esses pacientes é de 25 a 35 kcal/kg/dia de acordo com a idade, sexo, nível de atividade física e características clínicas do paciente e a recomendação proteica para pacientes metabolicamente estáveis é de 1,0 a 1,2 g/kg/dia para manter o estado nutricional (IKIZLER et al., 2020). No entanto, no estudo HEMO, com 1901 pacientes submetidos a HD, foi constatado que a média de ingestão energética e proteica avaliada por 2 registros alimentares, foi, respectivamente, de $23,2 \pm 9,5$ kcal/kg/dia e $0,96 \pm 0,43$ g proteína/kg/dia nos dias sem HD e de $22,2 \pm 9,6$ kcal/kg/dia e $0,90 \pm 0,41$ g/kg/dia nos dias em HD, estando ambos, abaixo das recomendações nutricionais (BURROWES et al., 2003). Outros dados da literatura sugerem que o consumo médio de proteína é menor do que 1,0 g/kg/dia em aproximadamente 50 % dos indivíduos e está associado a um consumo reduzido de energia (CUPISTI; KALANTAR-ZADEH, 2013). Do mesmo modo, estudos têm demonstrado que tanto a ingestão de energia quanto a de proteína na dieta estavam abaixo do

recomendado em pacientes em HD (BOSSOLA et al., 2005; KIM; LIM; CHOUE, 2015; LUIS et al., 2016).

Luis et al. (2016), ao avaliarem a qualidade da dieta de 91 indivíduos em HD na Espanha, com idade média de 67 ± 14 anos (57 % com diagnóstico de diabetes *mellitus* e quase 50 % da amostra com histórico de DCV) concluíram que os indivíduos apresentaram consumo reduzido de energia, proteínas e fibras e dieta rica em gordura saturada avaliados por três registros alimentares (sendo 1 dia de final de semana, 1 dia de HD e 1 dia sem HD).

Dentre os principais fatores que contribuem para a redução da ingestão alimentar nesta população estão uremia, anemia, redução da acuidade do paladar, dietas muito restritas ou pouco palatáveis, doenças associadas (diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca etc.), doenças intercorrentes (infecção, inflamação), medicamentos, aspectos sociais, emocionais e psicológicos e diálise insuficiente ou inadequada (NERBASS; CUPPARI, 2013; KIM; LIM; CHOUE, 2015). Há evidências de que a redução da ingestão alimentar e as inadequações nutricionais em relação às recomendações dietéticas específicas para HD podem predispor a desnutrição e, conseqüentemente, ao aumento do risco de mortalidade nessa população (KANG; CHANG; PARK., 2017).

Em estudo com 168 pacientes em HD acompanhados por 10 anos, os autores concluíram que os sobreviventes tiveram uma média de consumo energético e proteico significativamente maior que os que não sobreviveram (energia: $26,7 \pm 5,8$ kcal/kg vs. $24,3 \pm 4,2$ kcal/kg $p = 0,009$; proteína: $0,91 \pm 0,21$ g/kg vs. $0,82 \pm 0,24$ g/kg $p = 0,020$) (KANG; CHANG; PARK., 2017). A média de ingestão proteica foi similar a encontrada no estudo de Burrowes et al. (2003). Além disso, a ingestão energética < 25 kcal/kg/d e proteica $< 0,8$ /g/kg/d, na análise univariada, foram associadas com todas as causas de mortalidade em dez anos (KANG; CHANG; PARK., 2017).

2.6 REQUERIMENTOS DE PROTEÍNA EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

De acordo com o novo *guideline* NKF-KDOQI, a recomendação proteica para pacientes metabolicamente estáveis em HD é de 1,0 a 1,2 g/kg/dia para manter o estado nutricional (IKIZLER et al., 2020), sendo esta recomendação maior do que para as pessoas saudáveis, devido à perda de aminoácidos pela membrana do dialisador e ao estado inflamatório crônico (IKIZLER et al., 2002; MARTINS; SATO; RIELLA, 2013; IKIZLER et al., 2020), bem como o maior risco de catabolismo proteico induzido pela uremia (LECKER, 2009). O

provável balanço nitrogenado negativo nesta população é mais comprometido quando há aversão alimentar a alimentos proteicos, sendo um problema frequente (SUTTON; HIGGINS; STEVENS, 2007). A baixa ingestão dietética pode ocorrer por anorexia, saciedade precoce, incapacidade física e cognitiva, e dificuldades sociais e financeiras, dentre outros fatores (HYLANDER; BARKELING; ROSSNER, 1992; SABATINO et al., 2017). Além disso, a maioria dos pacientes submetidos à HD tem histórico de restrições dietéticas de longo prazo (principalmente de proteína, fósforo, sódio e potássio) visando prevenir e corrigir uma série de complicações metabólicas e retardar o início da TRS. Quando os pacientes iniciam a HD, as necessidades de proteína aumentam em relação àquelas que eram recomendadas durante o tratamento conservador, assim, os mesmos continuam necessitando de um aconselhamento dietético contínuo para redefinir suas metas alimentares (BOLASCO et al., 2016).

Dessa forma, atingir a ingestão das recomendações proteicas, em pacientes em HD, representa um desafio para os nutricionistas, sendo a suplementação uma prioridade na terapia nutricional para essa população, quando os requerimentos nutricionais, por meio da alimentação habitual não são alcançados. Destaca-se que, a ingestão adequada de proteínas é de suma importância para a manutenção do anabolismo muscular em pacientes em HD (CANO et al., 2009; KALANTAR-ZADEH et al., 2011; MAH et al., 2020).

Além de atingir as recomendações proteicas, é importante destacar que é essencial que os pacientes atinjam as calorias de acordo com suas necessidades individuais, pois mesmo que recebam o aporte necessário de proteínas, caso a ingestão calórica seja insuficiente, haverá catabolismo e acentuação do balanço nitrogenado negativo. Dessa forma, manter uma ingestão calórica adequada é necessário para prevenir a desnutrição na DRC (IKZILER et al., 2020).

2.6.1 Proteínas do soro do leite

2.6.1.1 Definição e composição nutricional

Uma estratégia que pode ser utilizada para atingir os requerimentos proteicos são as proteínas do soro do leite, definidas como as proteínas extraídas da porção aquosa do leite, constituídas da beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbumina, albumina do soro bovino, imunoglobulinas e glicomacropéptídeos (HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006). O leite contém proteínas de alta qualidade, a caseína (proteína conjugada que pertence a classe das fosfoproteínas) que perfaz cerca de 80 % de sua composição e as proteínas do soro do leite, que correspondem a aproximadamente 20 % das proteínas totais do soro. Essas são extraídas

durante o processo de fabricação do queijo, e contêm elevado teor de aminoácidos essenciais, especialmente os aminoácidos de cadeia ramificada (*branched-chain amino acids*- BCAA) e apresentam alto teor de peptídeos bioativos do soro e por isso representam uma classe de substâncias biológicas com potenciais benefícios para a saúde humana (HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006; SOUSA et al., 2012). Os principais componentes e características das proteínas do soro do leite estão descritas no quadro 4.

Quadro 4. Principais componentes e características das proteínas do soro do leite

Componentes	Características
β -lactoglobulina (45-57%)	Elevado conteúdo de aminoácidos de cadeia ramificada (~25,1%). Captura as moléculas hidrofóbicas participando na redução da absorção intestinal de lipídeos
α -lactalbumina (15-25%)	↑ conteúdo de triptofano de todas as proteínas da dieta. É rica em lisina, leucina, treonina e cisteína. Tem a capacidade de se ligar a minerais como cálcio e zinco, afetando positivamente sua absorção
Imunoglobulina (Ig) (10-15%)	4 classes de Ig estão presentes no soro: IgG, IgA, IgM e IgE. Atuam como proteção antioxidante e ↑ da imunidade
Lactoferrina (~1%)	Inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias e protege do desenvolvimento de hepatite
Lactoperoxidase (<1%)	Possui importantes propriedades antimicrobianas
Glicomacropéptídeos (10-15%)	É formado a partir da digestão da κ -caseína durante a coagulação do queijo. Ricos em aminoácidos essenciais que favorecem a absorção de minerais
Albumina sérica bovina	Bom perfil de aminoácidos e função de ligação à peptídeos

Fonte: Sousa et al. (2012). Ig: Imunoglobulina

As proteínas do soro do leite podem ser encontradas em bebidas, em pó, barras de proteína, sendo que, a sua principal fonte natural é o leite bovino (HULMI, LOCKWOOD, STOUT, 2010). As proteínas do soro do leite são categorizadas comercialmente como: *whey protein* concentrado (proteínas concentradas do soro do leite), *whey protein* isolado (proteínas isoladas do soro do leite) e *whey protein* hidrolisado (proteínas hidrolisadas do soro do leite). As proteínas concentradas do soro do leite podem conter de 29 % a 89 % de proteína, com o restante da composição de nutrientes proveniente de carboidratos (predominantemente lactose) e lipídeos. As proteínas isoladas do soro do leite contêm mais de 90 % de proteína de soro de leite e muito pouco, ou quantidades insignificantes de lactose e lipídeos. O baixo teor de lactose

é importante para os indivíduos com intolerância à lactose, especialmente quando grandes quantidades de *whey protein* ou outros produtos lácteos são consumidos diariamente. As proteínas hidrolisadas do soro do leite possuem maior quantidade de proteínas (cerca de 90 % a 98 %) e ausência ou quantidade insignificante de lactose na composição, sendo consideradas um suplemento mais seguro para intolerantes à lactose do que as proteínas isoladas (HULMI; LOCKWOOD; STOUT, 2010).

Etzel (2004) avaliou a composição média de aminoácidos das proteínas do soro do leite a partir da composição de 207 proteínas, encontrando média de: 15,4mg de ácido glutâmico, 10,7mg de ácido aspártico, 11,8mg de leucina, 9,5mg de lisina, 4,9mg de alanina, 4,7mg de isoleucina, 4,7mg de valina, 4,6mg de treonina, 4,2mg de prolina, 4mg de arginina, 3,9mg de serina, 3,8mg de asparagina, 3,4mg de glutamina, 3,4mg de tirosina, 3,1mg de metionina, 3,0mg de fenilalanina, 1,7mg de cisteína, 1,7mg de glicina, 1,7mg de histidina e 1,3mg de triptofano por grama de proteína. Os aminoácidos essenciais constituem aproximadamente 42,7 %, fornecendo propriedades nutricionais que não são encontradas em outras fontes proteicas e os BCAA perfazem cerca de 21,2 % das proteínas do soro do leite.

Os BCAA são conhecidos por serem fontes de energia muscular e servirem como precursores para síntese de glutamina e alanina (LISKA et al., 2004; CHOUDRY et al., 2006), são aminoácidos essenciais e representados pela leucina, isoleucina e valina, estando relacionados a importantes fatores para o crescimento e reparo muscular (PACHECO et al., 2005; BOWEN, NOAKES, CLIFTON, 2006).

2.6.1.2 Proteínas do soro do leite e síntese de proteína muscular

Para aumentar a síntese de proteínas e a musculatura esquelética, destaca-se a importância do BCAA leucina (HULMI et al., 2010). Tem sido demonstrado que a leucina está envolvida na iniciação do processo de tradução proteica, o qual é fundamental no controle da síntese de proteínas realizado pela célula. Esta modulação ocorre por meio da fosforilação e consequente ativação da proteína quinase alvo da rapamicina em mamíferos (*Mammalian Target of Rapamycin*- mTor). Assim, quando os estoques de aminoácidos em particular de leucina, estão aumentados, a mTOR forma um complexo com outras proteínas a fim de fosforilar componentes do complexo que traduzem o ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) em proteínas (TEODORO, 2010).

A mTOR atua na via de sinalização que regula o crescimento celular e a síntese proteica. Neste processo, a mTOR fosforila a proteína ligadora 1 do fator de iniciação

eucariótico 4E (4E-BP1), inibindo-a, o que leva à dissociação do complexo 4E-BP1. O resultado é o favorecimento da formação do fator de iniciação eucariótico-4E (eIF4E), essencial à iniciação do processo de tradução (STIPANUK, 2007). Segundo Teodoro (2010) a leucina estimula um segundo fator de iniciação eucariótico-4G (eIF4G), mediante uma via independente da mTOR. O fator eIF4E associado ao eIF4G forma o complexo ribossomal fator de iniciação eucariótico 4F (eIF4F), que regula a iniciação da tradução, por mediar a ligação dos RNAm com o complexo de pré-inicialização 43S. Além disso, a mTOR fosforila a proteína ribossomal S6 quinase 1 de 70kDA(S6K1), ativando-a. A S6K1, quando ativada, fosforila e ativa a proteína ribossomal S6, que por sua vez, favorece a tradução do grupo de RNAm característico de proteínas ribossomais e fatores de elongação. Dessa maneira, a leucina parece estimular a síntese de complexos que são responsáveis pelo processo da tradução proteica, aumentando a capacidade celular da síntese proteica (KIMBALL; JEFFERSON, 2006).

É proposto que a leucina tenha papel fundamental no processo de fosforilação de proteínas envolvidas na formação do complexo do fator de iniciação eucariótico-4F (eIF4F), que, por sua vez, inicia a tradução do RNAm para a síntese global de proteínas. Além disso, a leucina atua na cascata de reações que promove a fosforilação da S6K1, que ativa a tradução de proteínas envolvidas na síntese proteica (ANTHONY et al., 2001; HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006). As proteínas do soro do leite podem estimular a síntese proteica devido ao seu alto teor de aminoácidos ramificados e ativação do mTOR, responsáveis pela regulação da síntese proteica muscular (HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006; CHEN et al., 2014). A leucina, agindo como uma molécula de sinalização na cascata mTOR (KIMBALL, 2007; ATHERTON et al., 2010) demonstrou ser um aminoácido fundamental para aumentar a síntese da proteína muscular esquelética tanto *in vitro* (BUSE; REID, 1975) como *in vivo* em humanos (KATSANOS et al., 2006) e ratos (ANTHONY et al., 2000; RIEU et al., 2007). Além disso, a leucina também pode estar envolvida na supressão da degradação protéica muscular, de acordo com investigações *in vitro* (BUSE; REID, 1975) e *in vivo* em humanos (NAIR; SCHWARTZ; WELLE, 1992).

As proteínas do soro do leite não coagulam em condições ácidas, elas resistem a ação da quimosina no estômago e chegam rapidamente ao jejuno onde são rapidamente absorvidas (HARAGUCHI et al., 2009). Assim, as concentrações plasmáticas de aminoácidos, como a leucina, são elevadas após a sua ingestão, contribuindo para o balanço nitrogenado positivo (DANGIN et al., 2001; HOPPE et al., 2008).

A ingestão de proteínas do soro do leite aumenta a concentração de insulina plasmática (ZAWADZKI; YASPELKI; IVY, 1992; CALBET; MACLEAN; 2002) favorecendo a captação

de aminoácidos para o interior da célula muscular, otimizando a síntese e reduzindo o catabolismo proteico (HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006). Também são consideradas agentes anabólicos devido à estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina (HILL; MILNER, 1985; GAUDEL et al., 2013) e possuem propriedades antioxidantes (BADR et al., 2012; HASSAN et al., 2012; SOHRABI et al., 2016). Há e Zamel (2003) consideraram as proteínas do soro do leite como efetivo suplemento anabólico, visto que o perfil de aminoácidos das proteínas do soro é muito similar ao das proteínas do músculo esquelético, fornecendo quase todos os aminoácidos em proporção similar às do músculo (HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006). As proteínas do soro do leite demonstraram contribuir com a absorção dos minerais cálcio e zinco, melhoria da síntese de proteínas, sensibilidade aos hormônios e redução da glicemia e lipídeos (SOUSA et al., 2012).

Em um estudo realizado por Rondanelli et al. (2016) os autores encontraram um efeito benéfico significativo da suplementação com proteínas do soro do leite (22g), aminoácidos essenciais (10,9g incluindo 4 g de leucina) e vitamina D (2,5 µg (100 IU) em comparação com placebo em idosos sarcopênicos recebendo treinamento de resistência controlado. Após 12 semanas do estudo ocorreu um ganho de 1,7kg de massa magra. A suplementação melhorou significativamente a massa muscular esquelética relativa e a força muscular e 68 % deixaram de ser sarcopênicos. A suplementação atenuou a resposta inflamatória, com redução significativa das concentrações de PCR (P=0,038). A suplementação também melhorou os aspectos funcionais dos pacientes avaliados por meio da escala de atividades da vida diária e o questionário de qualidade de vida, particularmente ao componente físico do questionário. Outro resultado importante foi o efeito positivo da suplementação nutricional nas concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*Insulin Growth Factor 1*- IGF-1). O IGF-1 contribuiu para melhorar a função muscular, aumentando a produção de células satélites musculares e estimulou a produção de proteínas de contração muscular. O declínio relacionado à idade nas concentrações do hormônio do crescimento (*growth hormone*- GH), combinado com concentrações baixas de IGF-1 contribuiu para o desenvolvimento de sarcopenia (FERRUCI et al., 2002), sendo o IGF-1 importante mediador do crescimento e reparo muscular (PHILIPPOU et al., 2007). Rondanelli et al. (2016) ainda discutiram que a redução da inflamação observada no estudo é um mecanismo que pode ajudar a reduzir perda muscular verificada por meio de maiores concentrações de GH e IGF-1 e redução da anorexia (ROUBENOFF, 2003).

2.6.1.3 Proteínas do soro do leite e inflamação

Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com seres humanos conduzida por Bordoni et al. (2015), os autores relataram um impacto benéfico dos produtos lácteos na inflamação em indivíduos com distúrbios metabólicos, enquanto o impacto em indivíduos saudáveis foi benéfico ou neutro. Os estudos que compararam os compostos proteicos de diferentes produtos lácteos são escassos. Em pesquisa conduzida por Silva et al. (2017), os autores hipotetizaram que as proteínas do soro do leite entre elas os aminoácidos BCAA (leucina, isoleucina e valina), têm maior potencial anti-inflamatório que a caseína. Para testar essa hipótese, um modelo de células endoteliais foi usado para comparar os efeitos de vários compostos proteicos lácteos, incluindo as proteínas do soro de leite, caseína e aminoácidos BCAA. Primeiramente, os autores investigaram os compostos de proteínas lácteas em células endoteliais saudáveis. Em seguida, incubaram os compostos de diferentes proteínas lácteas em células estimuladas com TNF- α para induzir inflamação, visto que foi sugerido que a ingestão de produtos lácteos exerce atividade anti-inflamatória em indivíduos com distúrbios metabólicos. Os resultados demonstraram que as proteínas do soro do leite hidrolisadas e os BCAA apresentaram propriedades anti-inflamatórias pela atenuação da expressão gênica induzida pelo TNF- α . Em oposição, a caseína, a mistura de proteínas do soro do leite hidrolisadas com caseína (razão: 1 de proteínas do soro do leite/ 4 de caseína, para mimetizar a proporção destas proteínas no leite) e a glutamina aumentaram a expressão gênica inflamatória. Neste estudo, as proteínas do soro do leite e os BCAA mostraram um potencial anti-inflamatório diminuindo tanto TNF- α como a expressão da molécula de adesão celular vascular- 1 (*vascular cell adhesion molecule 1-VCAM-1*).

Em estudos realizados com animais, a suplementação com BCAA, especialmente leucina, reduziu a expressão do gene inflamatório no tecido adiposo e no fígado, juntamente com uma diminuição da infiltração de macrófagos em camundongos obesos (BRUCKBAUER et al., 2009; GUO et al., 2010; MACOTELA et al., 2011; TERAURA et al., 2012).

Diferentes estudos têm demonstrado que proteínas lácteas hidrolisadas podem diminuir a resposta inflamatória pela inibição do NF- κ B (MALINOWSKI et al., 2014; MARCONE et al., 2015; HEALY et al., 2016). Além disso, glutamina, leucina e prolina podem inibir a via do NF- κ B (VAN MEIJL. POPEIJUS; KENSINL, 2010). O NF- κ B é um fator de transcrição ativado por sinais pró-inflamatórios, como o TNF- α , para regular a transcrição de numerosos genes inflamatórios, incluindo o TNF e VCAM-1 (KUMAR et al., 2004). Sendo assim, pode-se sugerir que as proteínas de soro de leite hidrolisadas e os BCAA atenuam o

TNF- α induzido por expressão gênica inflamatória por mecanismo envolvendo o NF- κ B (SILVA et al., 2017). Outra explicação para a atenuação da resposta inflamatória é a presença da lactoferrina nas proteínas do soro do leite, as quais inibiram a produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6 em monócitos (MATTSBY-BALTZER et al., 1996; HAVERSEN et al., 2002; SOUSA et al., 2012).

Diferentes estudos mostraram que a suplementação com proteínas do soro do leite reduziu os níveis de PCR em indivíduos saudáveis, em pacientes submetidos a pequenas cirurgias e em praticantes de atividade física (RIDKER et al., 2003; BHARADWAJ et al., 2010; KERASIOTI et al., 2013), no entanto em pacientes em HD os resultados são controversos (TOMAYKO et al., 2015; SOHRABI et al., 2016; JEONG et al., 2019).

Zhou e colaboradores (2015) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de 9 ensaios clínicos randomizados a fim de verificar se existe associação entre a suplementação de proteínas do soro do leite e a redução da PCR sérica. A PCR sérica diminuiu em resposta à suplementação em cinco dos nove ECR, mas essa redução foi estatisticamente significativa em apenas um. A metanálise mostrou uma ligeira, mas não significativa, redução de 0,42 mg /L (IC 95% -0,96, 0,13) nas concentrações de PCR com a suplementação de proteínas do soro do leite e seus derivados. Os autores observaram que a redução da PCR foi maior quando a suplementação de proteínas do soro do leite foi ≥ 20 g/dia, sugerindo que a quantidade da proteína é um importante fator para a diminuição de PCR. Além disso, também perceberam uma redução significativamente maior de PCR em indivíduos com PCR elevada (≥ 3 mg/L) no início do estudo.

A PCR é induzida principalmente pela IL-6 e IL-8 por meio de um mecanismo envolvendo a ativação da via do NF- κ B, que como já descrito anteriormente, é um regulador da síntese de mediadores pró-inflamatórios (SKURK; VAN HARMELEN; HAUNER, 2004; XIAO et al., 2013; ZHOU et al., 2013). Além disso, os efeitos das proteínas do soro do leite na inflamação não estão limitados à PCR. Em dois ensaios clínicos com pacientes em HD (TOMAYKO et al., 2015; SOHRABI et al., 2016) houve redução das concentrações séricas de IL-6 após suplementação com proteínas do soro do leite. Na revisão de Zhou et al., 2015, com duração dos nove estudos incluídos de 4 a 36 semanas, sendo a mediana de 12 semanas e com a dose da intervenção variando entre 0,7 a 60 gramas por dia, os autores discutem que a inflamação e o estresse oxidativo são fenômenos que estão ligados em diversas doenças crônicas, como na DRC, obesidade, DCV e DM tipo 2 (LANDS et al., 2010). Levando isso em consideração, as proteínas do soro do leite apresentam elevado teor de cisteína, e postula-se

que, o elevado teor de cisteína aumente a síntese de glutatona, um antioxidante intracelular crucial (MARSHALL, 2004).

Em estudo publicado por Sahathevan et al. (2018), os autores realizaram um ensaio clínico com 126 pacientes em DP com albumina sérica <4,0g/dL e randomizaram os pacientes em dois grupos. No grupo intervenção, 65 pacientes receberam 27,4 g de *whey protein* e aconselhamento nutricional por 6 meses e o grupo controle recebeu apenas aconselhamento nutricional. Ao final do estudo, nos pacientes do grupo intervenção houve melhor adequação proteica (1,2 g/kg/dia), maior ureia sérica e maior taxa de catabolismo proteico normalizada (*normalized catabolic rate* - nPCR), enquanto os pacientes do grupo controle apresentaram redução significativa no componente físico na avaliação da qualidade de vida. Os pacientes que tiveram um aumento no nPCR tiveram um aumento no peso, IMC, ureia e dobras cutâneas, enquanto os outros pacientes não tiveram alterações significativas nestes indicadores. Outro resultado importante é que não houve alterações no fósforo sérico nos pacientes que receberam *whey protein* durante o estudo (SAHATHEVAN et al., 2018).

2.6.1.4 Suplementação de proteínas do soro do leite em pacientes submetidos à hemodiálise

Além do potencial anti-inflamatório (SILVA et al., 2017), a escolha de proteínas do soro do leite para suplementação na presente pesquisa está relacionada ao fato de serem substrato para a recuperação muscular (HASSAN, 2017), com potencial para estimular a síntese de proteínas e o crescimento muscular (SMITH et al., 1998; BORSHEIM et al., 2002). Também são classificadas como “proteínas rápidas” devido a taxa em que seu consumo leva a um aumento na disponibilidade de aminoácidos (BOIRIE et al., 1997; DANGIN et al., 2002; KATSANOS et al., 2008). A taxa e a concentração de aminoácidos biodisponíveis pode ser preditiva da resposta da síntese de proteína muscular (KOOPMAN et al., 2009), e, comparando-se as proteínas do soro do leite *versus* soja ou caseína as primeiras são consideradas superiores na estimulação da síntese de proteína muscular (TANG et al., 2009).

Foi realizada uma busca sistemática na literatura científica em cinco bases de dados: Pubmed, *Web of Science*, Scopus, *Latin American and Caribbean Health Sciences* (LILACS) e Embase e identificados apenas 3 estudos que realizaram suplementação com proteínas do soro do leite que avaliaram como desfechos marcadores inflamatórios e parâmetros do estado nutricional em pacientes submetidos à HD (Quadro 5).

Quadro 5. Estudos que avaliaram a suplementação com proteínas do soro do leite em pacientes em hemodiálise com desfecho em marcadores inflamatórios e parâmetros do estado nutricional (continua).

Autores/ Ano/ País	População/ Delineamento	Objetivos/ parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados/Conclusões
Jeong et al., 2019 (EUA)	138 pacientes Idade média (anos): G1: 56,6 ± 13,0 G2: 53,7 ± 11,4 G3: 54,4 ± 12,3 ECR controlado	Avaliar os efeitos da suplementação proteica e da suplementação + exercícios físicos na função muscular, composição corporal, estado nutricional, marcadores inflamatórios, pressão arterial e qualidade de vida Marcadores inflamatórios: IL6, PCR, albumina Estado nutricional: IMC, DXA	- G1: 30g de proteínas do soro do leite misturada em água - G2: 30g de proteínas do soro do leite misturada em água + 45 min de exercício em bicicleta ergométrica - G3: 150 g de bebida sem nutrientes durante cada sessão de HD (controle) - 3x/semana por 12 meses- início da sessão de HD	Sem alteração na IL-6, PCR, albumina e IMC
Sohrabi et al., 2016 (Irã)	92 pacientes desnutridos de acordo com a ASG (>7) Idade média (anos): G1: 56,6 ± 9,10 G2: 57,6 ± 9,60 G3: 58,6 ± 8,70 G4: 55,6 ± 6,50 ECR controlado	Verificar a eficácia de uma bebida fermentada de proteínas do soro do leite nos parâmetros do estado nutricional, inflamatórios e de estresse oxidativo Desfechos primários: ASG, MIS Desfechos secundários: IMC, albumina, IL-6, PCR	G1: 220 mL de proteínas de soro do leite concentradas (15g) fermentado + 600 UI de vitamina E; G2: 220 mL de proteínas de soro do leite concentradas (15g); G3: 600 UI de vitamina E; G4: controle - nenhuma intervenção - 3 x/semana, por 8 semanas -após a sessão de HD com as refeições ou em casa (HD 2 x semana)	↓ ASG ↓ MIS (melhora do estado nutricional) nos 3 grupos de intervenção (maior redução do G1) e ↑ no controle ↑ albumina sérica ↓ IL-6 nos grupos de intervenção (G1, G2 e G3) - Não foram encontradas diferenças significativas nos outros parâmetros

Quadro 5. Estudos que avaliaram a suplementação com proteínas do soro do leite em pacientes em hemodiálise com desfecho em marcadores inflamatórios e parâmetros do estado nutricional (continuação).

Autores/ Ano/ País	População/ Delineamento	Objetivos/ parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados/Conclusões
Tomayko et al., 2015 (Estados Unidos)	38 pacientes Idade média (anos): G1: 57,0 ± 4,8 G2: 52,5 ± 4,3 G3: 53,3 ± 2,4 ECR controlado	Determinar se suplementação oral com soja ou proteínas do soro do leite durante a HD ↓ inflamação e ↑ função física e ↑ composição corporal -IL6, PCR, DXA, IMC	G1: 27 g proteínas do soro do leite isoladas (30 g) + 120 ml de água G2: 27 g proteína de soja isolada (32g) + 120 ml de água G3: pó placebo sem calorias (2 g suco em pó) + 120 ml de água - 3x/semana, por 6 meses -15 minutos após o início da HD.	G1 e G2: ↓ concentrações de IL-6 (p<0,05) e tendência em ↓ PCR em relação ao início ↑ função física (testes de caminhada e velocidade de marcha) Não foram encontradas mudanças na composição corporal

ASG – Avaliação subjetiva global; DXA – *Dual energy X-Ray absorptiometry* (Absorciometria por dupla emissão de raios X); ECR- Ensaio clínico randomizado; IL-6- interleucina 6; IMC – Índice de massa corporal; MIS- *Malnutrition-inflammation score* (Escore de desnutrição-inflamação); PCR- Proteína C- reativa

As dietas para pacientes com DRC requerem o menor teor de fósforo possível, devido aos riscos de hiperfosfatemia e osteodistrofia renal (KALANTAR-ZADEH et al., 2010) e isto é um desafio na prescrição de dietas hiperproteicas. No estudo de Sohrabi et al. (2016) os pacientes que receberam suplementação de proteínas do soro do leite por 8 semanas apresentaram redução dos níveis séricos de fósforo, e o grupo controle apresentou uma tendência de aumento no mesmo parâmetro. Destaca-se que, as concentrações elevadas de fósforo sérico são importantes no risco de mortalidade e hospitalização em pacientes em HD (RAMAKRISHNAN et al., 2014). As proteínas do soro do leite apresentam uma relação fósforo/proteína inferior (<1 mg/g) em comparação com a albumina do ovo (<5 mg/g), ovo inteiro (<15 mg/g) e carnes animais (7-29 mg/g) (KALANTAR-ZADEH et al., 2010) e apresentam aminoácidos em concentrações superiores ao encontrado em proteínas vegetais (THORNE, 2008; HARAGUCHI et al., 2009).

Poucos estudos referem a eficácia da intervenção com proteínas do soro do leite nos parâmetros do estado nutricional e inflamatórios de pacientes em HD (TOMAYKO et al., 2015; SOHRABI et al., 2016., JEONG et al., 2019). Jeong et al. (2019) observaram que doze meses de suplementação, 3 vezes por semana, com 30 g de proteínas do soro do leite com ou sem exercícios físicos (45 min de exercício em bicicleta ergométrica por sessão de HD) não modificaram os marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais em 130 pacientes em HD. Os autores enfatizam que esses resultados não devem ser usados para desencorajar os pacientes em HD a incorporar atividade física ou melhorar o aporte nutricional, pois alguns indivíduos se beneficiaram com essas abordagens. No entanto, é necessária uma mudança cultural nas clínicas, e não apenas abordagens pontuais que levam a benefícios modestos nos pacientes.

Em estudo conduzido por Sohrabi e colaboradores (2016) 92 pacientes em HD desnutridos de acordo com a avaliação subjetiva global (ASG) foram randomizados em 4 grupos (G1: 220 ml de proteínas de soro de leite (15g) fermentado + 600 UI de vitamina E; G2: 220 ml de proteínas de soro do leite (15g) fermentado; G3: 600 UI de vitamina E e G4: nenhuma intervenção), três vezes por semana, por 8 semanas. Foi encontrada uma melhora nos parâmetros nutricionais e inflamatórios avaliados por redução na ASG e no escore de desnutrição- inflamação (*malnutrition inflammation score – MIS*), além de redução da IL-6 e aumento da albumina sérica nos grupos que receberam as intervenções nutricionais. No entanto, o estudo apresentou limitações como não ter sido realizado cegamento, pequeno tamanho da amostra e ter sido realizado em um único centro de diálise, sendo necessários mais estudos para

verificar a eficácia das proteínas do soro do leite e elucidar os mecanismos de ação em pacientes em HD.

Tomayko e colaboradores (2015) randomizaram 39 pacientes em HD em três grupos: (G1: 27 g proteína do soro do leite (30 g WHEY; True Nutrition, Vista, CA), G2: 27 g proteína de soja (32g SOY; Solae, Gibson City, IL), G3: pó placebo sem calorias (CON; 2 g Crystal Light, Kraft Foods, Northfield, IL) os quais receberam as intervenções por 6 meses, sempre 15 minutos após o início da sessão de HD. Nos grupos que receberam suplementação proteica foi verificada redução nas concentrações de IL-6 ($p < 0,05$) e uma tendência de redução na PCR ($p < 0,062$), a qual apresentou correlação significativa com a IL-6. Também foi verificada melhora na função física (testes de caminhada e velocidade de marcha), mas não foram encontradas alterações na composição corporal. Os autores relatam como principal limitação do estudo o curto tempo de intervenção e o tamanho da amostra, que pode ter limitado as análises estatísticas.

Devido a complexidade da desnutrição em pacientes em HD, autores têm sugerido que sejam realizados mais estudos associando a suplementação proteica com nutrientes anti-inflamatórios, a fim de avaliar o efeito sinérgico das intervenções (MORETTI et al., 2009; MAH et al., 2020; IKIZLER et al., 2020).

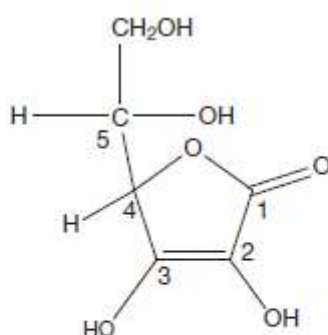
2.7 VITAMINA C

Dentre os nutrientes com potencial anti-inflamatório está a vitamina C também denominada de ácido ascórbico (ELLULU et al., 2017, CERULLO et al., 2020). A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel e termolábil (MANELA-AZULAY et al., 2003), e um nutriente essencial para numerosos processos biológicos. Os seres humanos e várias outras espécies animais, incluindo primatas, são incapazes de sintetizá-lo devido a uma deficiência da enzima L-gulonolactona oxidase, uma enzima terminal na via da biossíntese de vitamina C (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016).

A vitamina C é amplamente distribuída em plantas, sendo 80-90 % encontrada nas frutas e vegetais. Dentre as frutas com maior quantidade de vitamina C estão melão; laranja; toranja; kiwi; manga; mamão; abacaxi; morango; framboesa; amora; *cranberry*; goiaba e tomate. Os legumes com maior teor de vitamina C são brócolis, couve-de-bruxelas, couve-flor, pimentão verde e vermelho, espinafre, nabo, batata, abóbora e folhas verdes no geral (CHANG; AMIN; DAUD, 2016).

O ácido L-ascórbico ($C_6H_8O_6$) é o nome comum para a vitamina C e é a nomenclatura aceita pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) e pela União Internacional de Bioquímica e Biologia Molecular (*International Union of the Biochemistry and Molecular Biology*). No entanto, a sua concepção química sistemática é o ácido 2,3-enediol-L-gulônico lactona, formalmente conhecido como ácido hexurônico (Figura 4) (CHANG; AMIN; DAUD, 2016).

Figura 4. Estrutura do ácido ascórbico.



Fonte: Chang; Amin, Daud (2016).

A vitamina C é o nome genérico para todos os compostos que exibem a atividade biológica equivalente do ácido ascórbico, incluindo seus produtos de oxidação (como o ácido desidroascórbico), os seus isômeros (como o ácido isoascórbico), a sua forma derivada de éster (como o palmitato de ascorbilo) e as formas sintéticas (como o 6-desoxi-L-ascorbato ou o 2-fosfato-L-ascorbato) (CHANG; AMIN; DAUD, 2016). Nos alimentos, a vitamina C aparece em duas formas principais: o ácido L-ascórbico (*L-ascorbic acid*- L-AA) que é a forma reduzida e o ácido dehidroascórbico (*dehydroascorbic acid*- DHAA), a forma oxidada. Na maior parte das frutas e verduras frescas encontra-se na forma reduzida, sendo que o DHAA representa menos de 10 % do ácido ascórbico total, mas o seu conteúdo tende a aumentar durante o armazenamento dos alimentos (DU; CULLER; BUETTNER, 2012; CHANG, AMIN, DAUD; 2016).

O ácido L-ascórbico é rapidamente oxidado a DHAA e esta oxidação pode ser induzida pela exposição a temperaturas e pH elevados, à luz, à presença de oxigênio ou de metais (como Fe^{3+} , Ag^+ , Cu^{2+}), cocção, condições de processamento térmico e por ação enzimática (CHANG; AMIN; DAUD, 2016). O L-AA é um pó cristalino branco e ligeiramente amarelado com alta solubilidade em água ($30g\ 100\ ml^{-1}$) a temperatura ambiente. Forma sais, dentre os mais importantes estão os sais de sódio e cálcio, que são ácidos em soluções aquosas. Os sais também

apresentam grande solubilidade em água. L-AA forma complexos com dissulfetos (por exemplo, glutatona oxidada), mas não reduz as ligações dissulfetos. DHAA reage com vários aminoácidos para formar produtos marrons por meio da Reação de Maillard, que contribui para a deterioração de alimentos. DHAA não é ionizado em ambientes de baixa acidez ou pH neutro, o que significa que é relativamente hidrofóbico e é capaz de penetrar membranas plasmáticas (DU; CULLER; BUETTNER, 2012; CHANG; AMIN; DAUD, 2016).

Cerca de 70–90 % da vitamina C consumida por via oral em quantidade moderada (30–180 mg/dia) é absorvida, porém, a taxa de absorção cai para menos de 50 % quando a ingestão é acima de 1000 mg/dia (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016). As reservas corporais de vitamina C podem ser afetadas pela ingestão alimentar, taxa de excreção no túbulo renal, perdas fecais e metabólicas. A maioria das funções fisiológicas da vitamina C estão relacionadas às suas propriedades de oxirredução. A vitamina C atua como cofatora para as enzimas hidroxilases e monooxigenases envolvidas na síntese de colágeno, carnitina e neurotransmissores. A vitamina C mantém o centro ativo dos íons metálicos na forma reduzida para manter a hidroxilase e oxigenase em sua atividade ideal e desse modo melhorar as funções de hidroxilação (DAU; AMIN; SARMADI, 2016).

Vários fatores podem afetar o requerimento de vitamina C. Dentre estes podem ser citados a biodisponibilidade, as interações entre nutrientes, o sexo e situações patológicas (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016). De acordo com a ingestão dietética de referência (*Dietary Reference Intake* - DRIs), homens adultos necessitam de 90 mg/dia de vitamina C, enquanto mulheres adultas que não estão grávidas ou amamentando necessitam de 75 mg/dia (IOM, 2000).

Geralmente, a necessidade de vitamina C está aumentada em determinadas populações, incluindo mulheres grávidas e lactantes e pessoas fumantes, quando comparado com o seu grupo etário (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016). Segundo o novo *guideline* da NKF-KDOQI (IKIZLER et al., 2020), a recomendação de vitamina C para pessoas em HD deve ser de acordo com as DRIs (DRC estágios de 2 a 5), sendo de 90 mg/dia para homens e de 75 mg/dia para mulheres (> 19 anos); no entanto, outros trabalhos vêm demonstrando que a recomendação de ingestão de vitamina C é maior do que para a população saudável. Alguns estudos sugerem que a recomendação varie entre 100 a 200 mg/dia. Por outro lado, sabe-se que cerca de 65 % a 80 % dos pacientes não conseguem atingir esta recomendação (RICHTER, 2008; ZHANG et al., 2011a).

A deficiência de vitamina C ocorre quando o seu estoque diminui para metade, sendo, por exemplo, identificados os sintomas de escorbuto (ELLULU, 2017). Como a vitamina C está envolvida na manutenção da integridade dos vasos sanguíneos, as gengivas sangram facilmente em torno dos dentes; e os capilares sob a pele se rompem espontaneamente, podendo-se identificar hematomas. Outros sinais da deficiência são: pele marrom, seca e áspera devido a síntese inadequada de colágeno e incapacidade de formar tecido cicatricial, resultando em falha na cicatrização das feridas; anemia, infecções e fraturas de ossos longos (WHITNEY; ROLFES, 2008) e anormalidades lipídicas e glicêmicas no sangue (AFKHAMI-ARDEKANI; SHOJAODDINY-ARDEKANI, 2007).

Em uma revisão da literatura publicada por Ellulu e colaboradores (2017), os autores descreveram os principais usos terapêuticos da vitamina C. A vitamina C parece reduzir riscos associados ao tabagismo, como a melhora da função pulmonar (MCEVOY et al., 2014); redução da lesão miocárdica devido ao tabagismo (DAS et al., 2012), diminuição da peroxidação lipídica (KUIPER et al. 2011), e melhora da inflamação (BLOCK et al. 2004). Também parece proteger contra o câncer por meio da diminuição da incidência de lesões pré-malignas orais (MASEREJIAN et al., 2006), e auxilia no tratamento da gota, uma vez que a vitamina C poderia contribuir com a excreção de ácido úrico na urina (CHOI et al., 2009). Há evidências de que vitamina C melhora o humor (ZHANG et al., 2011b), auxilia no tratamento da depressão quando administrado simultaneamente com EPA e DHA (KHAJEHNASIRI et al., 2013) e protege contra danos neurais (TVEDEN-NYBORG et al., 2009). Ainda, melhorou o controle da pressão sistólica e diastólica em pacientes com hipertensão leve a moderada (DUFFY et al., 1999), sendo que, níveis elevados de vitamina C plasmática foram associados com menor insuficiência cardíaca em homens idosos (WANNAMETHEE et al., 2013). Em 2015, Ellulu e colaboradores recrutaram 64 pacientes com hipertensão e/ou DM2 para um ECR e a suplementação de 1g de vitamina C por 8 semanas reduziu significativamente as concentrações de PCR e IL-6, glicemia de jejum e triglicerídeos (ELLULU et al., 2015). A suplementação de 500 mg/dia de vitamina C por 30 dias também diminuiu colesterol total e LDL colesterol em homens e mulheres saudáveis (GAUR; DIXIT, 2012).

2.7.1 Vitamina C e estresse oxidativo

Da mesma forma que as proteínas do soro do leite, diferentes evidências têm demonstrado o potencial da vitamina C em neutralizar inflamação e estresse oxidativo, um processo subjacente em doenças agudas e crônicas (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016; CERULLO et al., 2020; CHAGHOURI et al., 2021).

A vitamina C é principalmente conhecida por sua função antioxidante, que é definido como “qualquer substância que, quando presente em baixa concentração em relação ao do substrato oxidável, significativamente atrasa ou evita a oxidação desse substrato”. Isso é atribuído as duas maiores propriedades da vitamina C como um antioxidante ideal: 1) A capacidade de neutralizar rapidamente os radicais livres, incluindo espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, como superóxido, radicais hidroperóxil e radicais nitróxidos, oxigênio singlete, dióxido de nitrogênio e espécies de hipoclorito, protegendo assim os substratos (por exemplo, proteínas, lipídios, carboidratos, e ácido nucleico) do dano oxidativo e 2) Estabilidade e baixa reatividade do radical ascorbil (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016; CERULLO et al., 2020).

Quando o ascorbato reage com os radicais livres doando elétrons, o radical ascorbil com baixa reatividade é gerado. O radical ascorbil reage com outro radical para formar o DHAA. O radical ascorbil e o DHAA podem retornar a forma reduzida (ascorbato) por doadores de elétrons como glutatona e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido (NADPH) (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016).

O ácido ascórbico atua como um doador de elétrons para várias enzimas, sendo que, algumas participam da hidroxilação do colágeno e outras da biossíntese de carnitina e catecolamina. O ácido ascórbico atua como um co-substrato para reduzir o centro ativo do íon de metal de várias mono e dioxigenases e mantê-los em um estado reduzido. Além disso, o ácido ascórbico tem sido utilizado para poupar outros antioxidantes intercelulares, como a glutatona, os mantendo em estado reduzido. O ácido ascórbico também pode regenerar o α -tocoferol do radical α -tocoferoxil; assim, ele age como um co-antioxidante importante. Da mesma forma, o ácido ascórbico também pode regenerar produtos de oxidação de um elétron de vários antioxidantes incluindo urato, glutatona e β -caroteno (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016; CERULLO et al., 2020).

As evidências mais conclusivas que demonstram os efeitos antioxidantes da vitamina C são provenientes de biomarcadores de oxidação de lipídios, proteínas e de dano ao ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid* -DNA). A suplementação com vitamina C reduziu

significativamente os biomarcadores de peroxidação lipídica (por exemplo, F2- isoprostanos) e danos no DNA (por exemplo, danos no DNA de linfócitos - teste cometa) (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016).

2.7.2 Vitamina C e inflamação

O processo inflamatório leva ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, o que pode levar a uma depleção nos estoques de antioxidantes, incluindo a vitamina C (FORD et al., 2003). Como antioxidante, a vitamina C aumenta a produção de colágeno extracelular, que é importante para função das células do sistema imune (OTTOBONI; OTTOBONI; 2005).

Os mecanismos das propriedades anti-inflamatórias da vitamina C foram atribuídas a sua capacidade de modular a atividade de NF- κ B (CÁRCAMO et al., 2002; CERULLO et al., 2020; CHAGHOURI et al., 2021). A ativação é primariamente promovida pelo estresse oxidativo e leva a expressão de células de moléculas de adesão celular (*cell adhesion molecules* – CAM), moléculas no endotélio vascular e ao TNF- α e IL-6, os quais induzem a produção de PCR pelo fígado (WU; SCHAUSS 2012). Uma dieta rica em vitamina C age na desregulação da expressão hepática de RNAm para expressão de citocinas e fatores tumorais e dessa forma diminui as citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF- α e IL-6 (JANG et al., 2014; ELLULU et al., 2017).

A vitamina C pode reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (CHAGHOURI et al., 2021) (como TNF- α e IL-6), por meio da modulação do NF- κ B de pelo menos duas maneiras (CERULLO et al., 2020): 1) através de sua forma reduzida (ascorbato), pela neutralização das espécies reativas de oxigênio (EROs) e inibição da sinalização relacionada a EROs para a transcrição da NF- κ B (PENG et al., 2005; MAIUOLO et al., 2018; THOMA; LIGHTFOOT., 2018) por meio de sua forma oxidada (dehidroascorbato), produzida em consequência da neutralização de EROs, por inibir diretamente a atividade de várias quinases (MAPK p38, I κ B quinase α e β) envolvidas na ativação de NF- κ B, mediada por TNF- α (BOWIE; O'NEIL, 2000; CÁRCAMO et al., 2002; CÁRCAMO et al., 2004).

Em um estudo realizado por Zhang e colaboradores (2011a) os níveis plasmáticos de vitamina C em 117 pacientes em HD e 167 em DP estavam abaixo do limítrofe em 64,44 % dos pacientes. As concentrações séricas de vitamina C foram inversamente correlacionadas com a concentração de PCR e positivamente com a concentração de pré-albumina.

2.7.3 Vitamina C em pacientes submetidos à hemodiálise

Foi descrito que os pacientes em HD apresentaram concentrações séricas de vitamina C mais baixas do que a população geral (WANG et al., 1999; MORENA et al., 2002; ZHANG et al., 2012). Isto pode ser justificado considerando-se o estresse oxidativo, a inflamação (NGUYEN-KHOA et al., 2001; WASHIO et al., 2008; CHAGHOURI et al., 2021) e a inadequação na ingestão alimentar vitamina C, visto que os alimentos fontes são também fontes de potássio, mineral que precisa ser controlado no consumo alimentar de pacientes em HD (TAKAHASHI et al., 2011). Além disso, devido ao seu baixo peso molecular e alto teor de solubilidade em água, a vitamina C pode ser facilmente removida do plasma durante o processo de HD (MORENA et al., 2002). Pesquisadores encontraram perda de 28 % vitamina C durante uma única sessão de HD (JANKOWSKA et al., 2003), outros estudos encontraram perdas de 33 %, 40 % e até 60 % respectivamente (WANG et al., 1999; BAKAEV; BAKAEV.; EFREMOV; TITYAEV et al., 1999; SIROVER et al., 2015). Pressupõe-se que ocorra perda de cerca de 200 mg/semana de vitamina C durante o procedimento de HD (MORENA et al., 2002). Além disso, a vitamina C também é facilmente oxidada em DHAA durante a HD (JANKOWSKA; RUTKOWSKI; DEBSKA-SLIZIEN, 2017). A redução da reabsorção tubular e o metabolismo comprometido também contribuem para as baixas concentrações séricas da vitamina (SULLIVAN et al., 1972).

As baixas concentrações séricas de vitamina C nesta população são preocupantes. Em estudo de Deicher e colaboradores (2005), os autores encontraram um risco de mortalidade 3 vezes maior nos pacientes em HD que apresentavam concentrações séricas de vitamina C <60 mmol/L, após seguimento de 30 meses, além de maior risco de apresentar eventos cardiovasculares adversos.

A suplementação de vitamina C parece melhorar a resposta à eritropoetina em pacientes com deficiência funcional de ferro (SULTANA; DE VITA; MICHELIS, 2016), bem como está associada com menor ocorrência de câimbras em hemodialisados (KHAJEHDEHI et al., 2001). Em 2006, Weissinger e colaboradores realizaram um ensaio clínico randomizado para avaliar os efeitos de suplementação de vitamina C (250 mg, 3 vezes por semana, durante 2 meses, sempre administradas oralmente após a sessão de HD) e avaliaram o padrão de polipeptídeos plasmáticos em 18 pacientes em HD e 13 controles. Os resultados revelaram que mais de 30 polipeptídeos apresentaram mudanças significativas nos pacientes em diálise em comparação aos controles com função renal normal, e que vários desses polipeptídeos foram

afetados / normalizados após a suplementação de vitamina C. No entanto, elevadas doses de suplementação de vitamina C (500 - 1000 mg/dia) devem ser evitadas em pacientes com DRC e com hiperoxalúria, devido ao risco aumentado de oxalose, que é o acúmulo do subproduto metabólico de vitamina C, e a incapacidade de excretar o oxalato excessivo (FOUQUE et al., 2007; DAUD; AMIN; SARMADI, 2016). Da mesma forma, deve haver cautela em pacientes com deficiência de *glicose-6-fosfato desidrogenase*, nos quais o excesso de vitamina C poderia induzir hemólise aguda. Além disso, elevadas doses de vitamina C (500 - 1000 mg/dia) podem prejudicar a absorção de cobre e, assim, inibir a superóxido dismutase, uma enzima importante na defesa antioxidante. O excesso de vitamina C também poderia aumentar a absorção de ferro intestinal comprometendo indivíduos com doenças hereditárias como hemocromatose e talassemia. Além disso, a ingestão excessiva de vitamina C (>1g/dia) parece poder induzir severa acidificação da urina, levando à diminuição da excreção de ácidos fracos e bases, resultando na deposição de cistina e urato no trato urinário e formação de cálculos renais (DAUD; AMIN; SARMADI, 2016).

A hipótese de que o estado inflamatório de pacientes em HD possa ser melhorado após a suplementação oral de vitamina C tem sido pouco estudada. Foi realizada uma busca sistemática na literatura científica e foram identificados apenas 2 estudos (Quadro 6), com pequeno número de pacientes e com resultados contraditórios (FUMERON et al., 2005; ZHANG et al., 2013).

Em um estudo realizado por Fumeron e colaboradores (2005) 30 pacientes em HD receberam 250 mg de vitamina C, três vezes por semana, durante 2 meses, não havendo alteração em marcadores inflamatórios (PCR, albumina) e de estresse oxidativo. Os autores alegam que isto pode ter acontecido devido a dose e ao curto tempo de intervenção. Em outro estudo de Zhang e colaboradores (2013), 128 pacientes em HD receberam 200 mg/dia de vitamina C, durante 3 meses, e no grupo que recebeu a intervenção houve redução da PCR e aumento da pré-albumina. Os autores concluíram que a inflamação em pacientes com baixas concentrações de vitamina C e elevadas concentrações de PCR poderia ser parcialmente melhorada pela administração oral de pequenas doses de vitamina C. No entanto os autores destacam algumas limitações e dentre estas, a ausência de placebo no grupo controle.

Dentre as vantagens da vitamina C, estão seu baixo custo e boa aderência. A vitamina C além de ser usada isoladamente como terapêutica, pode ser utilizada como adjuvante para regular a imunidade, expressão genética e processos inflamatórios importantes. Portanto,

estudos devem ser mais direcionados para identificar combinações de nutrientes anti-inflamatórios e outras formas de tratamento (SORICE et al., 2014).

Quadro 6. Ensaios clínicos randomizados com suplementação via oral de vitamina C que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise

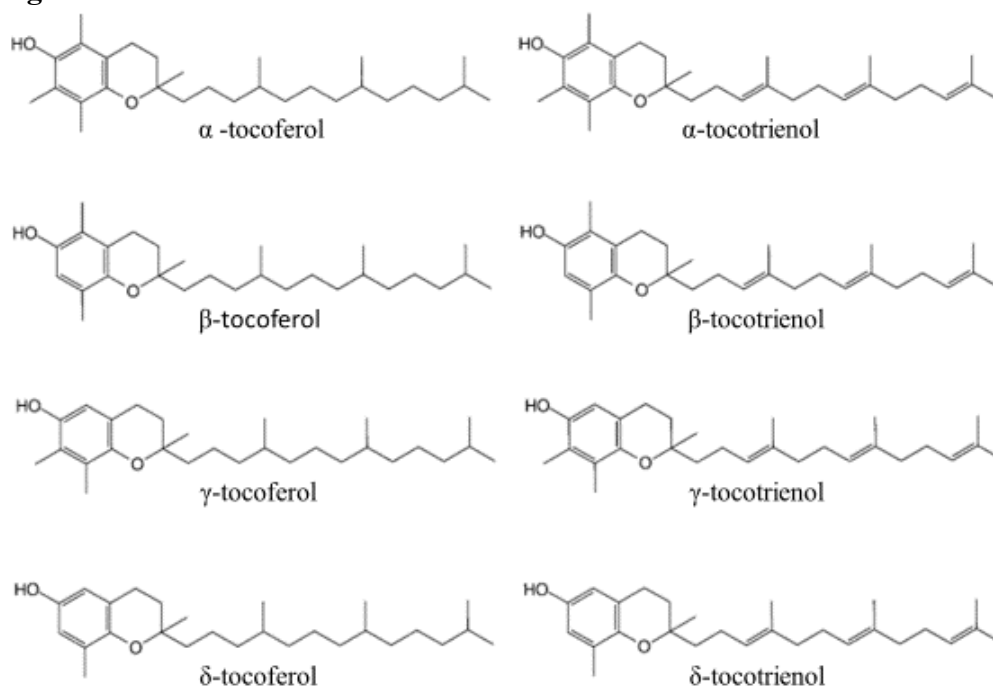
Autores/ Ano/ País	População/ Delineamento	Objetivos/ parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados/Conclusões
Fumeron et al., 2005 França	33 pacientes -ECR Idade média (anos): G1: 51,8±13,6 G2:52,3±14,8	Avaliar os efeitos no estado inflamatório e estresse oxidativo após a suplementação de vitamina C PCR, albumina	G1: 250 mg de vitamina C - 3 vezes semana- 2 meses G2: sem intervenção	Sem alteração nos marcadores inflamatórios
Zhang et al., 2013 China	128 pacientes -ECR cruzado Idade média (anos): G1: 64,3 ± 11,7 G2: 64,4 ± 11,8	Investigar os efeitos da suplementação com vitamina C no estado inflamatório PCR, pré-albumina	G1: 200 mg/d de vitamina C diariamente- 3 meses G2: sem intervenção -após 3 meses, inversão de tratamento	No grupo com suplementação oral de vitamina C ↓ PCR e ↑ pré- albumina (média e desvio-padrão)

ECR- Ensaio clínico randomizado; HD- hemodiálise; PCR- Proteína C- Reativa

2.8 VITAMINA E

Vitamina E é o termo genérico utilizado para denominar um grupo de oito diferentes formas da vitamina, sendo quatro tocoferóis (α , β , γ , δ) e quatro tocotrienóis (α , β , γ , δ) (BRIGELIUS-FLOHÉ; TRABER, 1999; CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007). Os tocoferóis são caracterizados por um sistema de anéis hidroxilados com uma cadeia lateral saturada. Já os tocotrienóis se diferem pela presença de uma cadeia lateral insaturada. (FRIEDRICH, 2004). As formas naturais da vitamina E podem ser observadas na figura 5. O α -tocoferol e o γ -tocotrienol apresentam maior atividade biológica e antioxidante (MOURÃO et al., 2005). A maioria dos estudos que avalia a função da vitamina E no sistema imunológico e inflamação utilizaram α -tocoferol; no entanto, evidências emergentes sugerem que outras formas de vitamina E, incluindo outros tocoferóis e tocotrienóis, também podem ter funções imunomoduladoras potentes (LEWIS; MEYDANI; WU, 2019).

Figura 5. Formas naturais da vitamina E.



Fonte: Adaptação de BRIGELIUS-FLOHÉ; TRABER, 1999.

As principais fontes alimentares de vitamina E são os óleos vegetais como o azeite de oliva, óleo de soja e óleo de linhaça. Outras fontes alimentares de acordo com a Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil são amêndoas, avelãs e

amendoins (IBGE, 2011). De acordo com as DRIs, a ingestão dietética recomendada (*Recommended Dietary Allowances* -RDA) para homens e mulheres saudáveis é de 15 mg de vitamina E por dia (22,4 UI), e o limite de ingestão máxima tolerável (*Tolerable Upper Intake Level* -UL) é de 1000 mg por dia (1490 UI) (IOM, 2000). Até o momento não foram definidas recomendações específicas para pacientes com DRC a fim de manter as concentrações séricas adequadas e evitar a toxicidade pela vitamina E (IKIZLER et al., 2020).

Após a ingestão, todas as formas de vitamina E são absorvidas pelas células intestinais e liberadas na circulação, por meio de quilomícrons, para então alcançar o fígado pelos quilomícrons remanescentes. O alfa-tocoferol é preferencialmente reconhecido pela proteína transportadora do alfa-tocoferol (alfa TTP) no fígado, sendo o principal sítio de metabolismo e excreção da vitamina E (TRABER, 2007).

A atividade antioxidante dos tocotrienóis é mediada pela indução de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (LEE; MAR; NG, 2009), NADPH (HSIEH; WU, 2009) e glutathione peroxidase, que atenuam tanto as EROS, quanto os radicais superóxido (AHSAN et al., 2014). O radical da vitamina E é razoavelmente estável, porque o elétron emparelhado no átomo de oxigênio na posição C-6 pode ser desemparelhado na estrutura do anel aromático, aumentando assim a estabilidade da molécula. Para replicar seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, a vitamina E atua sinergicamente com a vitamina C, pela qual seu radical tocoferoxil é reduzido de volta à vitamina E pelo ascorbato e pela glutathione (BJORNEBOE; BJORNEBOE; DREVN, 1990; STRAIN; MULHOLLAND,1992; CERULLO et al., 2020).

A vitamina E é um importante antioxidante lipossolúvel e atua na neutralização do ânion superóxido, regulando positivamente a atividade de enzimas antioxidantes e protegendo os ácidos graxos das membranas da peroxidação lipídica (IANNITTI; PALMIERI , 2009). A vitamina E, como um potente antioxidante, reduziu o estresse oxidativo, e, ainda, diminuiu a expressão de NF- κ B e os níveis de citocinas inflamatórias como a IL-6, em pacientes em HD (AHMADI et al., 2013).

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos imunomoduladores da vitamina E foram explorados em estudos *in vitro*, em animais e ECR em humanos. A vitamina E tem efeitos diretos e indiretos sobre as células do sistema imunológico, de acordo com a maioria das evidências de estudos que avaliaram os efeitos da vitamina E sobre a função das células T. É geralmente reconhecido que, semelhante aos efeitos em outras células, a neutralização de espécies reativas de oxigênio e a redução do estresse oxidativo desempenham um papel

fundamental na ação da vitamina E no sistema imunológico. A integridade da membrana, inflamação, transdução de sinal e divisão do ciclo celular são processos sensíveis ao estresse oxidativo (LEWIS; MEYDANI; WU, 2019).

As células do sistema imunológico são particularmente constituídas de vitamina E, provavelmente para proteger o elevado teor de gordura poliinsaturada da membrana contra danos oxidativos produzidos como resultado de sua atividade metabólica e sua função de defesa (COQUETTE; VRAY; VANDERPAS, 1986; HATAM; KAYDEN, 1979; LEWIS; MEYDANI; WU, 2019). As células imunológicas são altamente dependentes da composição e estrutura da membrana celular, visto que as membranas são um local primário onde os sinais externos são traduzidos por meio de diferentes mecanismos fisiológicos. Ao prevenir a peroxidação e os danos da membrana celular, a vitamina E atua na manutenção da integridade da membrana, mantém a transdução de sinal e a produção de proteínas e outros mediadores anti-inflamatórios que afetam diretamente a função imunológica (WANG; QUINN, 1999).

Os tocoferóis regulam a lipoxigenase, o α -tocoferol bloqueia a ativação da proteína C quinase e bloqueia a ativação da via NF- κ B por peróxido de hidrogênio em vários tipos celulares (TRABER; PACKER, 1995; BERDNIKOVS et al., 2009; COOK-MILLS; MCCARY, 2010).

Khor et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática com metanálise para identificar possíveis intervenções nutricionais e examinar sua eficácia como agentes terapêuticos anti-inflamatórios para pacientes em HD. Os autores incluíram na revisão apenas ECR com pacientes adultos em HD, com tempo mínimo de 4 meses de intervenção. As meta-análises indicaram redução significativa nos níveis de proteína C-reativa pela vitamina E ($p = 0,005$) e pelos ácidos graxos ômega-3 ($p < 0,001$), sendo que a evidência para as outras intervenções nutricionais (alimentos ricos em polifenóis; vitamina C, ácido alfa-lipóico e selênio; vitamina D e combinação de mais de um tipo de intervenção nutricional) permanece inconclusiva.

No Quadro 7 são apresentados os ECR com suplementação via oral de vitamina E que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em HD. Os resultados são contraditórios. Alguns ensaios clínicos mostraram um efeito significativo na redução das concentrações séricas de PCR (JAFFARI et al., 2020); IL-6 (AHMADI et al., 2013; SOHRABI et al., 2016; JAFFARI et al., 2020) e TNF- α (JAFFARI et al., 2020), enquanto outros não encontraram efeito nos marcadores inflamatórios avaliados (HODKOVA et al., 2006; COLOMA et al., 2011; DAUD et al., 2013; ASEMI et al., 2016; PIRHADI-TAVANDASHT et al., 2020)

Quadro 7. Ensaios clínicos randomizados com suplementação via oral de vitamina E que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise (continua).

Autores/ Ano/ País	População/ Delineamento	Objetivos/ parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados/ conclusões
Jafari et al. 2020 (Irã)	100 pacientes ECR Idade média (anos): G1:51,2 ± 12,9 G2:57,5 ± 17,0 G3:52,0 ± 16,9 G4:56,4 ± 16,1	Avaliar os efeitos da suplementação do extrato de casca de romã e da Vit E isolados e em combinação nas concentrações séricas de marcadores inflamatórios (PCR, IL-6 e TNF- α) e nos biomarcadores da função endotelial (ICAM-1, VCAM-1, e P-selectina) em pacientes em HD.	G1:2 cápsulas de extrato da casca de romã + 1 cápsula de vitamina E (400 UI) G2: 2 cápsulas de extrato da casca de romã + 1 cápsula de placebo de vitamina E G3: 2 cápsulas placebo de extrato de romã + 1 cápsula de vitamina E (400 UI) G4:2 cápsulas placebo de extrato de romã e 1 cápsula placebo de vitamina E - 8 semanas de intervenção	G1: ↓ PCR, ↓ IL-6 e ↓ TNF- α em comparação às outras intervenções G1, G2, G3↓PCR em comparação ao placebo
Pirhadi-Tavanda sht et al. 2020 (Irã)	42 pacientes ECR Idade média (anos): G1: 45,2 ± 16,3 G2: 44,6 ± 11,8	Avaliar o efeito da suplementação de alfa-tocoferol em biomarcadores da função endotelial (ICAM-1, VCAM-1) e marcadores inflamatórios (IL-6 e PCR) em pacientes em hemodiálise.	G1: 600 UI de alfa-tocoferol (3 cápsulas de 200 UI por dia) G2: placebo (cápsulas idênticas contendo parafina) - 10 semanas de intervenção	- Sem diferenças na PCR e IL-6, entre G1 e G2 - G1: ↓ICAM-1 e ↓VCAM-1

Quadro 7. Ensaios clínicos randomizados com suplementação via oral de vitamina E que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise (continua).

Autores/ Ano/ País	População/ Delineamento	Objetivos/ parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados/ conclusões
Sohrabi et al., 2016 (Irã)	92 pacientes desnutridos de acordo com a ASG (>7) ECR Idade média (anos): G1: 56,6 ± 9,10 G2: 57,6 ± 9,60 G3: 58,6 ± 8,70 G4: 55,6 ± 6,50	Verificar a eficácia de uma bebida fermentada de proteínas do soro do leite nos parâmetros do estado nutricional, inflamatórios e de estresse oxidativo Desfechos primários: ASG, MIS Desfechos secundários: IMC, albumina, IL-6, PCR	G1: 220 mL de proteínas de soro do leite (15g) fermentado + 600 UI de vitamina E; G2: 220 mL de proteínas de soro do leite (15g); G3: 600 UI de vitamina E; G4: controle – nenhuma intervenção - 3 x/semana, por 8 semanas - após a sessão de HD com as refeições ou em casa (HD 2 x semana)	↓ ASG ↓ MIS nos 3 grupos de intervenção (maior redução do G1) e ↑ no controle ↑ albumina sérica ↓ IL-6 nos grupos de intervenção -Não foram encontradas diferenças significativas nos outros parâmetros
Asemi et al. 2016 (Irã)	120 pacientes ECR G1: 55,2 ± 17,0 G2: 61,2 ± 16,6 G3: 54,9 ± 14,3 G4: 59,9 ± 15,7	Avaliar o efeito da suplementação com ácidos graxos ômega-3 e alfa-tocoferol no escore de desnutrição e inflamação, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes em HD Desfechos avaliados: MIS, PCR, óxido nítrico	G1: 1250 mg de ômega 3 (600 mg EPA + 300 mg DHA) + placebo de alfa-tocoferol G2: 400 UI de alfa-tocoferol + placebo de ômega 3 G3: 1250 mg ômega 3 (600 mg EPA + 300 mg DHA) + 400 UI de alfa-tocoferol G4: placebo de ômega 3 + placebo de alfa-tocoferol - 12 semanas de intervenção	↓ MIS e ↑ óxido nítrico no G1, G2 e G3. Sem alterações na PCR

Quadro 7. Ensaios clínicos randomizados com suplementação via oral de vitamina E que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise (continua).

Autores/ Ano/ País	População/ Delineamento	Objetivos/ parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados/ conclusões
Ahmadi et al. 2013 (Irã)	85 pacientes ECR G1: 48,8 ± 11,2 G2: 44,8 ± 12,7 G3: 53,2 ± 9,8 G4: 48,9 ± 12,5	Avaliar o efeito da suplementação de ácido alfa-lipóico (AAL) e vitamina E na inflamação, estresse oxidativo, marcadores inflamatórios e desnutrição de pacientes em hemodiálise Desfechos avaliados: PCR, IL6, ASG, IMC	G1: AAL (600 mg) G2: Vitamina E (400 UI) G3: AAL (600 mg) + vitamina E (400 UI) G4: placebo - 8 semanas de intervenção - Não foi identificada a composição do placebo	↓ IL-6 no G2 e G3 (vitamina E com ou sem AAL) em comparação ao placebo ↓ ASG de 7 pontos nos grupos suplementados em comparação ao placebo Sem alterações na PCR e IMC
Daud et al. 2013 (Estados Unidos)	81 pacientes em HD ECR G1: 59 ± 12 G2: 58 ± 13	Avaliar o efeito de uma intervenção com vitamina E (alto teor de tocotrienol – 180 mg de tocotrienóis, 40 mg de tocoferóis) em pacientes em hemodiálise Desfechos avaliados: IL6, PCR	G1: vitamina E (180 mg de tocotrienóis, 40 mg de tocoferóis) G2: placebo (0,48 mg de tocotrienóis, 0,88 mg de tocoferóis). - 16 semanas de intervenção	- Sem alteração nos desfechos inflamatórios

Quadro 7. Ensaios clínicos randomizados com suplementação via oral de vitamina E que avaliaram marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise (continuação).

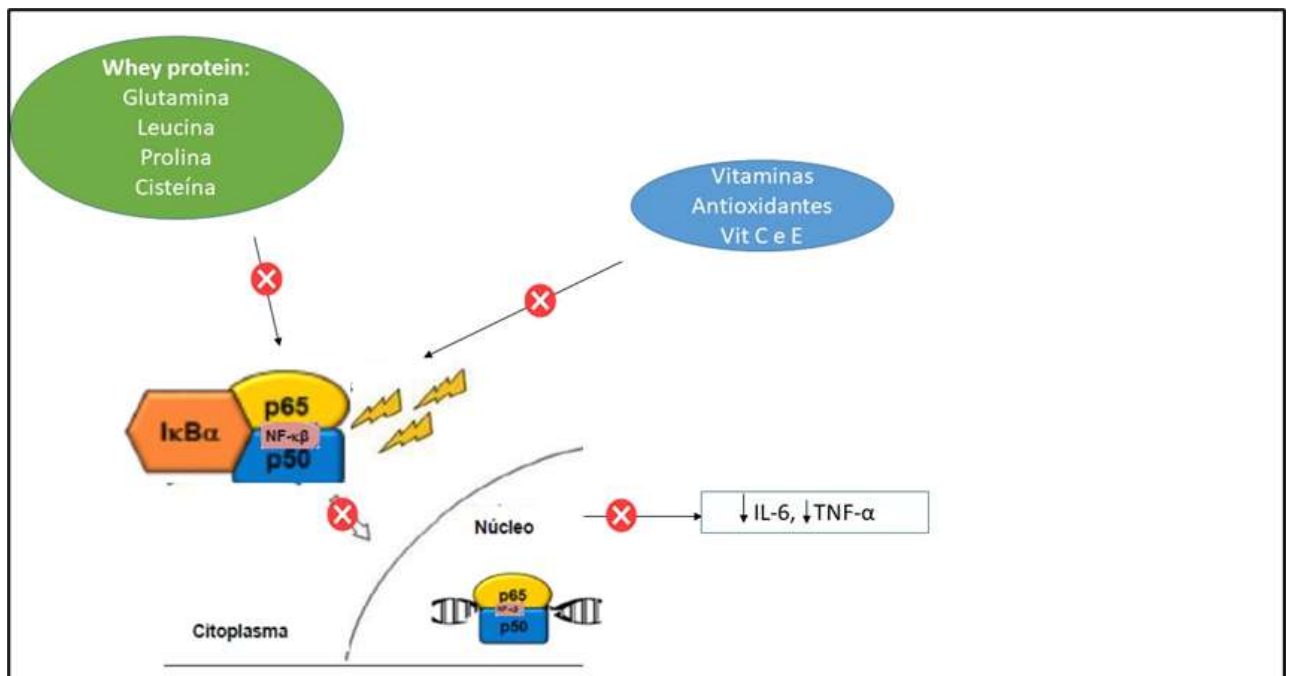
Autores/ Ano/ País	População/ Delineamento	Objetivos/ parâmetros avaliados	Intervenção	Resultados/ conclusões
Coloma et al. 2011 (Filipinas)	50 pacientes ECR G1: 60,0 ± 12,5 G2: 59,3 ± 14,2	Determinar os efeitos da suplementação com vitamina E em biomarcadores de inflamação (PCR) e precursores de aterogênese (LDL, colesterol total e triglicéridos) em pacientes em HD	G1: 400 UI de vitamina E (dl-alfa tocoferol) G2: placebo - 8 semanas de intervenção - Não foi identificada a composição do placebo	- Sem alterações nos desfechos inflamatórios, no G1 houve redução significativa nos níveis de LDL (p<0,01)
Hodkova et al., 2006 (República Teca)	29 pacientes ECR G1: 63 ± 6 G2: 60 ± 8	Avaliar o efeito da vitamina E em diferentes marcadores de micro-inflamação e doença cardiovascular em pacientes em HD - Desfechos avaliados: PCR, PAPP-A, ICAM-1, E-selectina	G1: 400mg vitamina E (888 U de alfa-tocoferol) G2: controle - 5 semanas de intervenção	- Sem alteração nos desfechos inflamatórios

AAL – ácido alfa-lipóico; ASG – Avaliação subjetiva global; DHA – *docosahexaenoic acid* (ácido docosahexaenoico); ECR- Ensaio clínico randomizado; EPA – *eicosapentaenoic acid* (ácido eicosapentaenoico); HD- hemodiálise; ICAM1 – *intercellular adhesion molecule-1* (molécula de adesão intercelular-1); IL-6- interleucina 6; IMC – índice de massa corporal; MIS- *malnutrition-inflammation score* (escore de desnutrição-inflamação); PAPP-A - *pregnancy associated plasma protein-A* (proteína A plasmática associada à gravidez); PCR- proteína C- reativa; VCAM1 – *vascular cell adhesion molecule 1* (molécula de adesão celular vascular -1).

2.9 EFEITO SINÉRGICO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE COM VITAMINAS C E E NA HEMODIÁLISE

A hipótese do efeito sinérgico das proteínas do soro do leite e vitaminas C e E na redução dos marcadores inflamatórios pela inibição da via do NF- κ B é apresentada na Figura 6.

Figura 6. Hipótese da ação das proteínas do soro do leite, vitaminas C e E na inibição da ativação do NF- κ B (subunidade p65) e consequente translocação para o núcleo com redução na produção de marcadores inflamatórios (IL6 e TNF- α).



Fonte: do Autor (2021).

A via do NF- κ B, pode ser inibida pelos aminoácidos glutamina, leucina e prolina, presentes nas proteínas do soro do leite (VAN MEIJL; POPEIJUS; KENSINL, 2010; et al., 2017), que também são ricas em aminoácidos cisteína. Com uma alta concentração desses aminoácidos, há um aumento na função imunológica por meio da conversão intracelular do antioxidante glutathiona (MARSHALL, 2004). Estudos têm demonstrado que a glutathionilação, por meio da ligação de glutathiona ao domínio de ligação ao DNA, é capaz de regular a atividade da via do NF- κ B (KLATT et al., 1999; QANUNGO et al., 2007). Assim como as proteínas do soro do leite, a vitamina C também apresenta propriedade de modular a atividade do NF- κ B (ELLULU et al., 2017) por pelo menos duas maneiras (CERULLO et al., 2020): 1) através de sua forma reduzida (ascorbato), pela neutralização das EROs e inibição da sinalização

relacionada a EROs para a transcrição da NF- κ B (PENG et al., 2005; MAIUOLO et al., 2018; THOMA; LIGHTFOOT., 2018); 2) por meio de sua forma oxidada (desidroascorbato), produzida em consequência da neutralização de EROs, por inibir diretamente a atividade de várias quinases (MAPK p38, I κ B quinase α e β) envolvidas na ativação de NF- κ B, mediada por TNF- α (BOWIE; O'NEIL, 2000; CÁRCAMO et al., 2002; CÁRCAMO et al., 2004). Postula-se que a vitamina C tenha a capacidade de regenerar a vitamina E (SIES et al., 1992; CERULLO et al., 2020). A vitamina E, como um potente antioxidante, auxilia na redução do estresse oxidativo em pacientes em HD e demonstrou reduzir a expressão de NF- κ B, diminuindo os níveis de citocinas inflamatórias como a IL-6 (AHMADI et al., 2013). Para replicar seus efeitos antioxidantes, a vitamina E pode atuar sinergicamente com a vitamina C, pela qual seu radical tocoferoxil é reduzido (STRAIN et al., 1992; CERULLO et al., 2020).

Diante do exposto, é fundamental buscar alternativas visando melhorar os marcadores inflamatórios e o estado nutricional de pacientes em HD, preservar a massa muscular e evitar perda de peso, a fim de reduzir o risco de desnutrição. Diante disto, eis a problemática da segunda etapa do estudo: Qual é o efeito da suplementação de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E, após a sessão de HD, durante oito semanas, em marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica em pacientes submetidos à hemodiálise.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica em pacientes submetidos à hemodiálise, antes e após a suplementação, com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão sistemática e metanálise para avaliar se o uso da impedância bioelétrica pode identificar o estado de hidratação em pacientes com diferentes situações clínicas (doença renal, doença cardiovascular e pacientes críticos) e verificar a associação da hiper-hidratação, avaliada pela impedância bioelétrica, com a mortalidade.
- Avaliar nos pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise, antes e após a suplementação com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E:
 - Os marcadores inflamatórios: IL-12p70, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-8, razão neutrófilo/linfócito e albumina sérica;
 - O estado nutricional por meio do índice de massa corporal; porcentagem de massa de gordura; circunferência do braço; circunferência muscular do braço; espessura do músculo adutor do polegar e avaliação subjetiva global de 7 pontos;
 - A hidratação e o estado nutricional por meio da impedância bioelétrica (resistência/altura, reatância/altura, impedância/altura; análise vetorial da impedância bioelétrica, ângulo de fase)

4 HIPÓTESES

4.1HIPÓTESE ETAPA1

H0: A análise por impedância bioelétrica pode avaliar o estado de hidratação em pacientes em diferentes situações clínicas (doença renal, doença cardiovascular e pacientes críticos) e a hiper-hidratação está associada com o aumento da mortalidade nesses pacientes.

H1: A análise por impedância bioelétrica não pode avaliar o estado de hidratação em pacientes em diferentes situações clínicas (doença renal, doença cardiovascular e pacientes críticos) e a hiper-hidratação não está associada com o aumento da mortalidade nesses pacientes.

4.2HIPÓTESE ETAPA 2

H0: A suplementação oral de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E influencia os marcadores inflamatórios, reduzindo as concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias e exerce efeitos benéficos nos parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica de pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise.

H1: A suplementação oral de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E não influencia os marcadores inflamatórios e não exerce efeitos benéficos nos parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica de pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise.

5 MÉTODOS

Os métodos foram descritos em 2 etapas. A etapa 1 constitui-se da revisão sistemática com metanálise cujo objetivo foi avaliar se o uso da impedância bioelétrica pode identificar o estado de hidratação em pacientes com diferentes situações clínicas (doença renal, doença cardiovascular e pacientes críticos) e verificar a associação da hiper-hidratação, avaliada pela impedância bioelétrica, com a mortalidade. Na etapa 2 é descrito o ensaio clínico randomizado cujo objetivo foi avaliar a suplementação com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E por 8 semanas nos marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica de pacientes em HD. Destaca-se que a impedância bioelétrica, que foi o objeto de estudo na etapa 1 da tese, foi um dos métodos utilizados para avaliar a eficácia da intervenção nutricional nos pacientes no ECR, na etapa 2.

5.1 ETAPA 1

A pergunta de pesquisa dessa etapa foi: “A hidratação avaliada pela impedância bioelétrica pode prever a sobrevida em pacientes em diferentes situações clínicas?”

5.1.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise.

5.1.2 Seleção dos estudos

Os critérios de elegibilidade (Quadro 8) foram de acordo com o sistema PECOS (Participantes; Exposição; Comparação; Desfechos; Desenho do estudo. Do inglês: Participants; Exposure; Comparison; Outcomes; Study Design), seguindo os itens preconizados pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (LIBERATI et al., 2009).

Quadro 8. Critérios de elegibilidade conforme critérios propostos pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

Sistemas PECOS	Inclusão	Exclusão
Participantes	Pacientes em diferentes situações clínicas (neonatos, crianças, adolescentes, adultos e idosos)	Pessoas saudáveis e gestantes
Exposição	Avaliação da hidratação pelos parâmetros da BIA	Outros métodos para avaliar hidratação
Comparação	-	-
Desfecho	Mortalidade	Outros desfechos combinados com mortalidade (ex: tempo de permanência, hospitalização e morbidade)
Desenho	Ensaio clínico randomizado e não randomizado Estudos observacionais prospectivos e retrospectivos	Transversais, revisões, editoriais, <i>letters</i>

A busca foi realizada nas bases de dados *Latin American and Caribbean Health Sciences* (LILACS), Pubmed/Medline, Embase, Scopus e *Web of Science*, por meio de palavras-chave predeterminadas e MeSH Terms. Foi realizada a busca parcial na literatura cinzenta por meio do Google Scholar, limitada aos primeiros 150 artigos mais relevantes. Ainda, as listas de referências dos artigos selecionados foram avaliadas pelos pesquisadores manualmente. Os termos de busca, adaptados para o Pubmed, e adaptada para as demais bases, estão apresentados na Figura 7.

Figura 7. Termos utilizados para busca conforme critérios propostos pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)

((“electric impedance” [mesh terms] or “bioelectrical impedance analysis” [all fields] or “bioimpedance analysis”[all fields] or BIA [all fields] or “bioelectrical impedance vector analysis” or “bioimpedance vector analysis” [all fields] or BIVA [all fields]) and (dehydration [mesh terms] or “body fluids” [mesh terms] or “body water” [mesh terms] or “water-electrolyte imbalance” [mesh terms] or edema [mesh terms] Hydration [all fields] or hyperhydration [all fields] or Overhydration [all fields] or “Fluid overload” [all fields] or “Fluid status” [all fields] or “Extracellular water” [all fields]) and (“Mortality” [mesh terms] or “survival rate” [mesh terms] or “hospitalization” [mesh terms] or “length of stay” or “morbidity” [mesh terms] or Prognosis [mesh terms])) or ((“electric impedance” or “bioelectrical impedance analysis” or “bioimpedance analysis” or BIA or “bioelectrical impedance vector analysis” or “bioimpedance vector analysis” or BIVA) and (dehydration or “body water” or “body fluids” or edema or oedema or “water-electrolyte imbalance” or Hydration or hyperhydration or Overhydration or “Fluid overload” or “Fluid status” or “Extracellular water”) and (“Mortality” or “survival rate” or “hospitalization” or “hospitalisation” or “length of stay” or “morbidity” or Prognosis) not medline[sb])

Os resultados encontrados foram exportados para o software gerenciador de referência *EndNote®* versão X7 (Thomson Reuters, *New York*, EUA), eliminando assim, as duplicatas. Os títulos e resumos dos estudos foram avaliados por dois pesquisadores de forma independente, e em caso de desacordo, resolvido por discussão com um terceiro pesquisador. Aqueles artigos que atenderam os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra, para nova avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, por dois pesquisadores independentes, e em caso de desacordo, resolvido por discussão com um terceiro pesquisador.

5.1.3 Extração dos dados e análise da qualidade

Três pesquisadores foram responsáveis por extrair de forma independente as informações relevantes de cada estudo incluído por meio de um formulário de extração de dados padronizado. No caso de qualquer divergência, um quarto pesquisador realizou a avaliação final. Foram extraídos dados da referência bibliográfica, desenho do estudo, tamanho da amostra, idade, situação clínica, equipamento de BIA utilizado, classificação de hidratação, associação com mortalidade, medida de efeito: razão de odds (*odds ratio* - OR), razão de risco

(*harzard ratio*- HR), área abaixo da curva (*area under curve*- AUC) de cada estudo selecionado. Para os artigos que não estiveram disponíveis na íntegra ou com informações faltantes, realizou-se o contato com o autor correspondente, via correio eletrônico. Quando possível, as unidades de dados descritos foram padronizadas, para permitir a comparação.

As meta-análises foram realizadas usando o Review Manager 5.3® (RevMan; Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Colaboration, 2014). Para significância estatística foi considerado $p < 0,05$. Empregamos um modelo de efeito randômico, OR e o intervalo de confiança (IC) de 95% foram calculados. Uma análise geral associando a hiper-hidratação com mortalidade foi realizada e duas análises estratificadas: por situação clínica (doença renal, doença cardiovascular e pacientes críticos) e por equipamento da BIA (frequência única ou multifrequencial).

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com os critérios propostos pelo EPHPP (*Effective Public Health Practice Project*) (THOMAS et al., 2004). Esses critérios avaliam vies de seleção, desenho do estudo, potenciais confundidores, cegamento do investigador e do participante, método da coleta dos dados (se foram válidos e confiáveis), perdas de seguimento (excluídos ou abandono de seguimento), integridade da intervenção e análise apropriada da pergunta da pesquisa. Os estudos foram, então, classificados como qualidade fraca, moderada ou forte.

O protocolo da revisão sistemática foi registrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), número 74938.

5.2 ETAPA 2

A pergunta de partida da presente etapa foi: Qual é o efeito da suplementação de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E, após a sessão de HD, durante oito semanas, em marcadores inflamatórios, parâmetros do estado nutricional e da impedância bioelétrica em pacientes submetidos à hemodiálise?

5.2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

5.2.2 População do estudo

A amostra foi determinada por método não probabilístico por conveniência e composta por pacientes em HD, de ambos os sexos, que realizavam HD na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC, no período de janeiro a março de 2020, elegíveis para o estudo segundo os critérios de inclusão e não inclusão e que aceitaram participar.

Os critérios de inclusão do estudo foram: possuir idade igual ou superior a 19 anos; possuir diagnóstico de DRC; realizar HD duas ou três vezes por semana num período \geq dois meses, concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 3). Os critérios de não inclusão foram: fazer ou ter feito uso de antioxidantes como vitamina C ou E; aminoácidos, suplementos de proteína ou cetoácidos ou medicamentos imunossupressores, nos 2 meses anteriores ao estudo; infecção ou hospitalização no mês anterior ao início do estudo; ser portador do vírus da imunodeficiência adquirida (*Human immunodeficiency virus* - HIV); apresentar diagnóstico de câncer; insuficiência cardíaca avançada, doença pulmonar crônica; doença hepática; peças de metal no corpo (estimuladores cardíacos, *stents*, pontos de metal); estar internado; estar grávida ou amamentando; possuir sequelas que impedissem a mensuração dos parâmetros e não ter capacidade de entendimento e comunicação.

5.2.3 Determinação do tamanho da amostra

5.2.3.1 Tamanho de amostra calculado de acordo com o desfecho IL-6

O tamanho da amostra foi determinado de acordo com o cálculo de diferença de média a partir da IL-6, um dos desfechos primários avaliados no presente estudo. Foi utilizado para o cálculo um estudo prévio com pacientes em HD que receberam suplementação de proteínas do soro do leite e vitamina E (SOHRABI et al., 2016). Foi utilizado o software *Open Epi* 3.1 (DEAN; SULLIVAN; SOE, 2018) e uma amostra de 16 pacientes por grupo foi determinada a partir da diferença de média da IL-6 antes e após a intervenção de -1.18 ± 2.70 no grupo suplementado e de $+2.77 \pm 4.80$ no grupo controle, com poder do estudo de 80 % e intervalo de confiança bilateral de 95 %, totalizando amostra de 32 pacientes no estudo.

5.2.3.2 Tamanho de amostra calculado de acordo com o desfecho resistência (impedância bioelétrica)

O tamanho da amostra também foi determinado de acordo com o cálculo de diferença de média a partir da resistência (um dos desfechos primários avaliados pela análise por impedância bioelétrica- *bioelectrical impedance analysis* - BIA) em um estudo prévio com pacientes em HD que receberam suplementação nutricional (MARTIN-ALEMAÑI et al., 2016). Foi utilizado o software *Open Epi* 3.1 (DEAN; SULLIVAN; SOE, 2018) e uma amostra de 25 pacientes por grupo foi determinada a partir da média de 585.2 (505.3- 664) ohm antes da intervenção e 567 (529-634) ohm após a intervenção, com poder do estudo de 80 % e intervalo de confiança bilateral de 95 %, totalizando amostra de 50 pacientes no estudo.

5.2.4 Randomização

Os pacientes foram randomizados por meio do programa *Research Randomizer*, e foram distribuídos de modo que houvesse homogeneidade no número de pacientes que realizavam HD 2 ou 3 vezes por semana em cada grupo. Os pacientes foram distribuídos em 2 grupos na razão de 1:1. Os pacientes no grupo 1 (suplementação) receberam água com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E. No grupo 2 (placebo) receberam água com farinha de arroz e cápsulas de placebo (celulose microcristalina) idênticas às do grupo suplementação.

Os participantes foram cegados pela semelhança visual de sachês e cápsulas idênticas para ambos os grupos, assim como, o investigador responsável pelas análises estatísticas, constituindo-se, assim, um ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo controlado.

5.3 PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE

As proteínas do soro do leite foram ofertadas por meio do *Fresubin Protein Powder*, módulo de proteína contendo 100% de proteína do soro do leite bovino isolada. O módulo apresenta densidade calórica de 18 kcal/5g (colher de medida); 97% de proteína, sendo 4,4 g proteína/colher de medida; 0 g de carboidratos; 0 g de lipídeos; 27,5 mg sódio/colher de medida; 60 mg potássio/colher de medida. Uma embalagem do suplemento contém 300g, e a ficha técnica do produto *Fresubin Protein Powder* – Fresenius Kabi encontra-se no Anexo 1.

Cada dose da suplementação de proteínas do soro do leite foi devidamente pesada em balança analítica e embalada em sachês de papel alumínio no Laboratório de Nutrição Clínica da UFSC. Para o preparo do suplemento proteico na clínica de HD foram misturadas cerca de 4 colheres de medida (20g do módulo proteico), equivalente a 17,6 g de proteína, 72 kcal, 240 mg (6 mEq) de potássio, 110 mg de sódio, 12 mg de cálcio e 48 mg de fósforo em 50 mL de água em temperatura ambiente, que foi administrado imediatamente após a sessão de HD.

A dose de 20 g do módulo proteico foi estabelecida a partir de um estudo prévio com delineamento similar à presente pesquisa, que demonstrou resultados positivos no estado nutricional e na inflamação (SOHRABI et al, 2016). Além disso, uma revisão sistemática (Zhou et al., 2015) sugeriu que a redução da inflamação foi mais efetiva quando a quantidade de proteínas do soro do leite foi ≥ 20 g/dia, contribuindo dessa forma para a definição da dosagem utilizada no presente ensaio clínico.

O suplemento utilizado na pesquisa foi procedente da empresa NutriCenter, obtido com preço reduzido, mediante a solicitação para a pesquisa.

5.4 FARINHA DE ARROZ

A farinha de arroz foi administrada (20g) no grupo placebo e diluída em 50 mL de água.

Esta farinha foi escolhida devido ao seu baixo teor de potássio e fósforo, quantidade equivalente de calorias quando comparada com o módulo proteico, além de que os dois produtos contêm consistência e coloração semelhantes. Além disso, parte-se do pressuposto de que a farinha de arroz não interfere em nenhum dos desfechos avaliados, sendo um placebo adequado para a pesquisa.

Cada dose do placebo de farinha de arroz foi devidamente pesada em balança analítica e embalada em sachês de papel alumínio no Laboratório de Nutrição Clínica da UFSC. Para o placebo, foram utilizadas três colheres de farinha de arroz (20g) apresentando o equivalente a 1,36 g de proteína e 2,6 mg de potássio (TACO, 2011).

A farinha de arroz Risovita foi doada pela empresa Fumacense alimentos para a pesquisa. A composição nutricional da farinha de arroz encontra-se no Anexo 2.

5.5 VITAMINA C

A vitamina C foi administrada na forma de 1 cápsula contendo 250 mg da vitamina no grupo suplementado. A administração do placebo da vitamina C foi por meio de uma cápsula de aparência idêntica preenchida com celulose microcristalina.

A dose de 250 mg de vitamina C foi escolhida e baseada em estudos prévios que apesar de mostrarem resultados contraditórios não apresentaram danos à população, por ser considerada uma dose segura (< 500 mg/dia) a fim de precaver a oxalose (FOUQUE et al, 2007).

A vitamina C e o placebo da vitamina C (celulose microcristalina) utilizados na pesquisa foram doados pela Farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli). O laudo da vitamina C encontra-se no Anexo 3

5.6 VITAMINA E

Foram administradas 600 UI de vitamina E (acetato de alfa-tocoferol), em 2 cápsulas contendo, cada, 300 UI de vitamina E, no mesmo momento da oferta da vitamina C e das proteínas do soro do leite, imediatamente após a sessão de HD. A administração do placebo da vitamina E foi por meio de duas cápsulas de aparência idêntica à vitamina E e preenchidas com celulose microcristalina.

A vitamina E (acetato de alfa-tocoferol) e as cápsulas de placebo (celulose microcristalina) utilizadas foram doadas pela Farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli). O laudo da vitamina E encontra-se no Anexo 4 e da celulose microcristalina, no Anexo 5.

5.7 PROTOCOLO DA PESQUISA

Os pacientes foram randomizados em dois grupos na razão de 1:1. Os pacientes no grupo 1 receberam ¼ do copo de água (50 mL) com proteínas do soro do leite (20 g do módulo), 1 cápsula contendo 250 mg de vitamina C e 2 cápsulas contendo 300 UI de vitamina E cada, totalizando 600 UI de vitamina E. No grupo 2 (placebo) receberam 1/4 copo de água (50 mL) com farinha de arroz (20 g), 1 cápsula de placebo de vitamina C (celulose microcristalina) e 2 cápsulas de placebo da vitamina E (celulose microcristalina). As cápsulas de placebo eram

idênticas às do grupo intervenção. Os dois grupos receberam as intervenções imediatamente após a sessão de HD, 3 vezes por semana, durante 8 semanas. Os pacientes que realizavam HD 2 vezes por semana (terça-feira e quinta-feira), levavam a suplementação para tomar em casa e eram orientados a diluir o sachê em $\frac{1}{4}$ (50 ml) do copo de água e tomar as três cápsulas junto com o líquido, preferencialmente no sábado.

Foram realizadas avaliações do estado nutricional, análise de BIA e de marcadores inflamatórios no dia de início e no final do estudo (após 8 semanas), na segunda sessão semanal de hemodiálise.

No Quadro 9 são apresentadas as informações nutricionais dos constituintes da intervenção dos 2 grupos.

Quadro 9. Contribuição nutricional dos dois grupos de intervenção.

Nutrientes	Grupo 1- intervenção (PTN + VIT. C + VIT.E)	Grupo 2- placebo (FA + CM.)
Energia (Kcal)	72	73,2
Proteína (g)	17,6	1,36
Lipídeos (g)	0,2	0,28
Carboidrato (g)	0,2	16,4
Cálcio (mg)	12	0,20
Fósforo (mg)	48	7,2
Sódio (mg)	110	0
Potássio (mg)	240	2,60
Vitamina C (mg)	250	0
Vitamina E (UI)	600	0

CM- celulose microcristalina; FA- farinha de arroz; PTN- proteínas do soro do leite; VIT- vitamina

No intuito do estudo ser randomizado e duplo cego, o que foi oferecido para cada grupo foi previamente separado, pesado em balança de precisão e adicionado em sachês idênticos de papel alumínio pelas pesquisadoras principais. Em seguida, os sachês foram codificados de acordo com a randomização realizada, por alunos do curso de graduação em Nutrição, participantes do projeto. Na clínica, a diluição dos sachês, em água mineral e em temperatura ambiente, foi realizada por alunos do curso de graduação em Nutrição e pelas pesquisadoras principais que administraram a suplementação aos pacientes em copos escuros e foscos, sem o paciente saber o que estava recebendo.

No recrutamento os participantes foram orientados pelas pesquisadoras a alcançarem a recomendação do consumo proteico proposto pela *National Kidney Foundation* (IKIZLER et al., 2020) de 1,0 a 1,2 g/kg/dia, por meio da alimentação. Além da orientação inicial, semanalmente, os participantes foram incentivados a manter o consumo alimentar recomendado anteriormente e a manter o consumo calórico adequado de acordo com as recomendações da *National Kidney Foundation* (IKIZLER et al., 2020).

5.8 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

5.8.1 Caracterização clínica dos indivíduos

Os participantes foram caracterizados quanto à: 1) dados pessoais: nome completo, sexo, data de nascimento, endereço residencial, telefone e número do prontuário, estado civil identificado como casado ou união estável, solteiro, viúvo ou divorciado, grau de instrução em anos completos de estudo; 2) dados clínicos: causa da doença renal, tempo de HD, qualidade da diálise (Kt/V); fármacos e suplementos nutricionais utilizados, comorbidades associadas.

Estas informações foram coletadas do prontuário do paciente na clínica ou por meio de entrevista diretamente com o indivíduo, na ausência de algum dado. Todas as informações foram registradas em formulário (Apêndice 1).

5.8.2 Monitoramento de efeitos colaterais

Foram observados possíveis efeitos colaterais em decorrência da intervenção como: constipação, flatulência, diarreia, dor abdominal, náusea, enjoo e vômito ou outro (s) referido, na sessão de HD seguinte. As informações foram registradas em formulário (Apêndice 2). Os indivíduos que relataram intolerância em decorrência da intervenção foram descontinuados da pesquisa.

5.9 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

5.9.1 Coleta e preparo de material biológico

O acesso da fistula ou cateter foi utilizado para a coleta do sangue. Foram coletados 20 mL de amostra sanguínea por um profissional técnico habilitado em enfermagem. A coleta foi com sistema a vácuo (Vacutainer®, BD *Biosciences*) em tubos secos ou com ácido etileno-diaminoacético (EDTA).

Após a coleta, a amostra foi transportada em recipiente térmico com gelo até o Laboratório de Pesquisa Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da UFSC, para posterior preparo das amostras.

A separação do soro do plasma foi realizada por meio da centrifugação do sangue a 1000x g por 15 min a 4 °C. Todas as análises foram realizadas em duplicata. As alíquotas de soro e plasma foram armazenadas em microtubos tipo eppendorf, devidamente identificados com os códigos de cada participante, à temperatura de -80°C

O plasma foi utilizado para determinação das citocinas inflamatórias IL-12p70, IL-10, IL-6, IL-8 e TNF- α no Laboratório de Pesquisa em Imunologia da UFSC, coordenado pelo professor Dr. Eduardo Monguilhott Dalmarco.

Os demais parâmetros bioquímicos utilizados na presente tese foram analisados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago) e coletados diretamente dos prontuários eletrônicos dos pacientes.

5.9.2 Marcadores inflamatórios

As concentrações plasmáticas de IL-12p70, IL-10, IL-6 e IL-8 e TNF- α foram quantificadas por meio da técnica de citometria de fluxo, conhecida por *Cytometric bead array* (CBA) em Citômetro de Fluxo BD FACSVerser™ (BD *Biosciences*, São Jose, CA, EUA). As determinações foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante. Neste protocolo, foi utilizado kit comercial (*Mouse inflammation cytokine*), no qual os anticorpos monoclonais para cada marcador foram incubados com o plasma formando um imunocomplexo que é quantificado em concentrações por meio do FCAP Array Software (BD *Biosciences*, São Jose, CA, EUA) e, expressos em pg/mL

5.9.3 Albumina sérica

Foi determinada quantitativamente (g/dL) por ensaio colorimétrico automatizado pelo equipamento Dimension RXL Max – Siemens/SP/Brasil.

5.9.4 Parâmetros bioquímicos

Os neutrófilos (cél/mm³), linfócitos (cél/mm³), hematócrito (%) e hemoglobina (g/ dL) foram obtidos a partir do sangue total do paciente e analisados por automação no aparelho BC6200 – Mindray/SP/Brasil.

5.9.5 Razão neutrófilo/linfócito

A razão neutrófilo/linfócito (RNL) foi obtida dividindo o número de neutrófilos pelo número de linfócitos presentes no sangue total (AO et al., 2021).

5.10 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

5.10.1 Índice de massa corporal

Os dados antropométricos de peso e altura foram aferidos logo após a HD e anotados em formulário específico para cada paciente (Apêndice 1). Para o cálculo do índice de massa corporal (IMC) foi obtido o peso pós-HD aferido na própria balança pertencente às clínicas estudadas. Para a aferição da medida, o participante permaneceu em posição ereta no centro da plataforma, com roupas leves e com o seu peso distribuído igualmente entre os pés (WHO, 1995). Para estimar o peso dos pacientes que estavam em cadeira de rodas, foi subtraído o peso da cadeira do valor total da pesagem com o paciente.

A altura foi aferida com o estadiômetro portátil Alturaexata®. O paciente foi posicionado em pé, em posição ereta, descalço, com os pés unidos e peso distribuído entre os pés, braços pendentes ao lado do corpo e com a superfície posterior da cabeça, costas, nádegas e calcanhares encostados à escala de medida. A cabeça foi posicionada de modo que a linha de visão ficou perpendicular ao corpo. O paciente foi orientado a inspirar e manter-se na posição

até a régua móvel ser levada ao ponto mais alto da cabeça, exercendo pressão apenas sobre o cabelo e não sobre o mastóide (WHO, 1995).

Caso o paciente estivesse impossibilitado de permanecer em pé, a altura foi estimada considerando a altura do joelho (AJ) (Quadro 10). Para a aferição da AJ, o paciente permaneceu sentado, com a perna direita posicionada no ângulo de 90° entre o joelho e o tornozelo (CHUMLEA; GUO; ROCHE, 1988). Uma fita métrica inelástica com graduação de 0,1 cm foi utilizada.

Quadro 10. Equação de estimativa de altura pela aferição da altura do joelho.

Idade/etnia	Equações
Mulheres	
Negras	
19 a 60 anos	$A = 68,10 + (1,86 \times AJ) - (0,06 \times \text{idade})$
Mais de 60 anos	$A = 58,72 + (1,96 \times AJ)$
Branças	
19 a 60 anos	$A = 70,25 + (1,87 \times AJ) - (0,06 \times \text{idade})$
Mais de 60 anos	$A = 75,00 + (1,91 \times AJ) - (0,17 \times \text{idade})$
Homens	
Negros	
19 a 60 anos	$A = 73,42 + (1,79 \times AJ)$
Mais de 60 anos	$A = 95,79 + (1,37 \times AJ)$
Branços	
19 a 60 anos	$A = 71,85 + (1,88 \times AJ)$
Mais de 60 anos	$A = 59,01 + (2,08 \times AJ)$

A: Altura; AJ: Altura do joelho.

Fonte: adaptada de CHUMLEA; GUO; ROCHE et al., 1988.

O valor de IMC foi expresso a partir da relação do peso atual (kg) pela altura (m) elevada ao quadrado. O resultado foi expresso em kg/m^2 (WHO, 2008).

5.10.2 Dobra cutânea tricipital

A aferição da dobra cutânea tricipital (DCT), foi realizada posteriormente à sessão de HD de rotina, no lado do braço que não possuía a fístula. Foi utilizado um adipômetro científico

Lange® (*Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland*), com escala de 0 a 60 mm, resolução de 1 mm, mola de pressão constante a 10 g/mm² a qualquer abertura. O aparelho mede a espessura do tecido adiposo subcutâneo em mm. A dobra foi aferida três vezes. A média das três medidas foi utilizada para a análise estatística.

De início, foi demarcado o ponto médio do braço pela medida da distância entre a projeção lateral do acrômio da escápula e a borda inferior do olécrano da ulna, por meio de uma trena flexível e inelástica, em aço plano Cescorf® (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil), com tolerância de 0,1 mm em 1m, estando o cotovelo flexionado a 90°. A marcação do ponto médio foi feita na parte lateral do braço sobre o músculo tríceps (LOHMAN, 1992).

Para a aferição da dobra, o paciente se manteve com os braços relaxados e paralelos ao tronco. A aferição da DCT foi feita verticalmente na parte posterior do braço na altura do ponto médio (LOHMAN, 1992). O avaliador segurou com os dedos polegar e indicador da mão esquerda a dobra formada pela pele e pelo tecido adiposo. Após segurar, pinçou a dobra com o adipômetro, precisamente, no ponto marcado e manteve a dobra entre os dedos até o término da aferição (WHO, 1995).

5.10.3 Circunferência muscular do braço

Para obter a CMB foram utilizadas as medidas de DCT e circunferência do braço (CB). A DCT foi aferida conforme descrito em item anterior. A CB foi medida no ponto médio do braço, com uma fita inelástica, em aço plano, da marca Cescorf® (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil). A fita inelástica foi posicionada ao redor do braço no ponto médio, estando os braços do paciente estendidos ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa, atentando a fim de evitar compressão da pele ou folga. O valor foi registrado em cm (WHO, 1995). Os valores das medidas de DCT e CB foram inseridos na fórmula, com o intuito de obter a CMB em cm (FRISANCHO, 1974):

$$[CMB (cm) = CB (cm) - \pi \times [DCT (mm) / 10].$$

5.10.4 Área muscular do braço

Para obter a área muscular do braço (AMB) de cada paciente, a fórmula de Blackburn; Thornton (1979) foi utilizada:

Homens: $[CB \text{ (cm)} - \pi \times [DCT \text{ (mm)} / 10]^2 - 10] / 4 \pi$

Mulheres: $[CB \text{ (cm)} - \pi \times [DCT \text{ (mm)} / 10]^2 - 6.5] / 4 \pi$

5.10.5 Espessura do músculo adutor do polegar

A medida da EMAP (mm) foi realizada com o paciente sentado. O braço sem acesso vascular foi mantido flexionado a aproximadamente 90° com o antebraço, sendo o braço apoiado sobre a coxa e a mão apoiada sobre o joelho. Os pacientes foram orientados a manter a mão relaxada e o dedo polegar afastado do restante formando 90° com o dedo indicador. Com o auxílio de um adipômetro científico Lange® (*Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland*), foi exercida uma pressão contínua de 10 g/mm², e foi pinçado o músculo no centro de um triângulo imaginário formado pelo dedo indicador e o polegar da mão (PEREIRA et al., 2013). Foram realizadas três aferições sequenciais, sendo que a média do valor da EMAP foi considerada para análise.

5.10.6 Avaliação subjetiva global de 7 pontos

A avaliação subjetiva global utilizada foi a versão modificada para 7 pontos, proposta para indivíduos submetidos à diálise (CANUSA, 1996) e validada especificamente para a população em HD (STEIBER et al., 2007). O modelo utilizado do documento da ASG-7p foi proveniente da adaptação transcultural para o português realizada por Fetter et al. (2014) (Anexo 6).

A ASG-7p apresenta-se em categorias para avaliação: peso/mudança de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e doenças e comorbidades relacionadas com necessidades nutricionais. Para cada categoria, foi dada uma pontuação variando de 1 a 7 pontos (CANUSA, 1996). Além disto, o instrumento consta com a categoria de exame físico que serviu como complemento na reflexão para o diagnóstico final.

Cada categoria destinada à pontuação foi avaliada de forma subjetiva, levando em consideração a experiência clínica do aplicador (previamente treinado), e a sua percepção do estado nutricional do paciente. Para a definição do diagnóstico foi dada maior ênfase à mudança de peso, à ingestão alimentar e aos sintomas gastrointestinais.

Ao fim da aplicação do instrumento, foram analisadas as pontuações de cada seção concomitantemente com o exame físico, para posterior diagnóstico, conforme demonstra o quadro 11.

Quadro 11. Pontuação para diagnóstico nutricional pela avaliação subjetiva global de 7 pontos.

Pontuação geral	Diagnóstico
6 ou 7	Risco muito leve para desnutrição a bem nutrido
3, 4 ou 5	Desnutrição leve a moderada, sem sinais evidentes de desnutrição severa ou de estado nutricional normal
1 ou 2	Desnutrição grave

5.11 IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA

A análise pela impedância bioelétrica (bioelectrical impedance analysis- BIA) foi realizada no lado contrário à fistula arteriovenosa, sendo utilizado o equipamento tetrapolar Biodynamics®, modelo 310e (Biodynamics Corporation - Seattle, Washington, USA), que aplica uma corrente elétrica de intensidade de 18800 μ A com frequência simples de 50 kHz.

A avaliação pela BIA foi feita aproximadamente 20 a 30 minutos após a sessão de HD, na segunda sessão semanal, no início e final do estudo. O paciente foi orientado pela pesquisadora a se posicionar em decúbito dorsal, em maca de material não condutor de energia, relaxado e confortável, com braços e pernas afastados e mãos abertas (NIH, 1996).

O paciente foi orientado a retirar todo e qualquer adorno metálico, como por exemplo, piercings, alianças, brincos, correntes e relógios de pulso. Após devidamente posicionado, foi realizada a limpeza com álcool 70% no local de colocação dos eletrodos, sendo um na superfície dorsal da mão, um sobre o processo estilóide no punho, um sobre a superfície dorsal do pé e outro entre o maléolo lateral e medial do tornozelo. Os dados de sexo, idade, peso e altura do paciente foram inseridos no aparelho. Em seguida o aparelho introduziu uma corrente elétrica indolor, segura e imperceptível no organismo do paciente (NIH, 1996). As medidas de resistência (R) e reatância (X_c) foram registradas em Ohms (Ω) para a realização de cálculos posteriores.

5.11.1 Parâmetros da impedância bioelétrica

Para as análises a partir dos parâmetros da BIA com frequência simples de 50 kHz, os valores de R e Xc foram utilizados para cálculo da impedância (Z) a partir da fórmula (GRAY, 1988):

$$Z = \sqrt{(R^2 + Xc^2)}$$

Em seguida, os valores de R, Xc e Z foram padronizados para a altura de cada paciente, por meio da divisão pela altura (*height*-H) em metros (R/H, Xc/H, Z/H).

5.11.2 Análise vetorial da impedância bioelétrica

Para a determinação da análise vetorial da impedância bioelétrica (*bioelectrical impedance vector analysis* - BIVA) (Figura 1) a partir da criação das elipses de tolerância de 50, 75 e 95% e das elipses de confiança (Figura 2) foi utilizado o software BIVA 2002 desenvolvido por Picolli e Pastori (2002). A relação da R e da Xc pela altura em metros foi expressa em *score-z* (z-R/H e z-Xc/H) com a população de referência de Piccoli; Pillon e Dumler (2002). Para a análise, as categorias magros e caquéticos foram agrupadas. Os pacientes que apresentaram vetores fora da elipse de 75% no quadrante superior (magros) e inferior (caquéticos), do lado direito do gráfico, foram classificados como desnutridos (Figura 3).

5.11.3 Ângulo de fase

Para o cálculo do AF, as medidas de R e Xc obtidas pela BIA de frequência simples de 50 kHz foram utilizadas conforme a fórmula proposta por Baumgartner; Chumlea; Roche (1988):

$$\hat{\text{Ângulo de fase}} (\text{°}) = \text{arco tangente} [(Xc(\Omega)/R(\Omega)) \times (180/\pi)]$$

5.11.4 Porcentagem de Massa de Gordura

A porcentagem de massa de gordura (% MG) foi obtida diretamente do equipamento Biodynamics®, modelo 310e (*Biodynamics Corporation - Seattle, Washington, USA*).

5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados em formulário impresso, a partir do qual foram organizados e tabulados no Programa Excel® (Microsoft Corporation) e em seguida foram transferidos para o Stata 13.1, *Data Analysis and Statistical Software*, versão 9, para Windows (Stata Corporation, College Station, TX, EUA) com o qual foram realizadas as análises estatísticas. A descrição da amostra foi realizada por frequências absolutas e relativas, médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis avaliadas conforme critérios de normalidade, de acordo com a análise visual do histograma e dos valores de Kurtosis e Skewness. Para verificar a diferença destas variáveis, conforme o grupo de intervenção, foi utilizado o teste Qui-quadrado no caso de variáveis categóricas e os testes t de Student ou de Mann-Whitney no caso das variáveis numéricas.

Eventuais diferenças promovidas pelas intervenções (suplementação ou placebo), bem como nos diferentes tempos analisados foram detectadas pela análise de variância para medidas repetidas de duas vias (two-way RM-ANOVA). Realizou-se o cálculo de mudança relativa por meio da fórmula: $\% \Delta = ((\text{valor final} - \text{valor inicial}) / \text{valor inicial}) \times 100$. Para análise das mudanças percentuais antes e após as intervenções entre as médias do grupo suplementação e grupo placebo foram realizados os testes t de Student ou Mann-Whitney, conforme simetria dos dados. Realizou-se também o teste t pareado ou de Wilcoxon para verificar a diferença entre os tempos de cada variável em cada intervenção.

Para criação dos gráficos das mudanças relativas após a intervenção ($\% \Delta$) nos marcadores inflamatórios foi utilizado o programa Graph Pad Prism 5.

Foi realizada correlação de Spearman para avaliar a correlação entre os marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais. Foi considerada correlação fraca quando o valor foi de 0 a 0,29, moderada de 0,30 a 0,69 e forte de 0,70 a 1,0 (ARANGO, 2005).

As médias vetoriais do gráfico RXc referente às análises da análise vetorial da impedância bioelétrica foram analisadas pelos testes T2 de Hotelling e análise univariada (teste F).

O nível de significância estatística foi de $P < 0,05$.

5.13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e aprovado sob o CAAE 76599817.6.0000.0121 e parecer 3.553.845 (Anexo 7 e Anexo 8) e está registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos sob o número RBR-978GY8.

Para atender aos princípios de recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos propostas pela Resolução nº 466 de junho de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013), foram feitas reuniões com os participantes, para explicar da forma mais objetiva e simples os objetivos da pesquisa, seus riscos, duração, enfim, esclarecê-los de forma a possibilitar sua perfeita compreensão e para estarem aptos para tomar sua decisão. Além disso, foi esclarecido que os participantes poderiam deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao tratamento ou de qualquer outra natureza. Para reduzir o dano de causar uma hemorragia ou hematoma no participante ao coletar o sangue, o procedimento foi executado por profissionais da enfermagem, devidamente capacitados.

Todo indivíduo convidado para participar do estudo, recebeu todas as explicações necessárias para o entendimento do protocolo experimental, assim como dos riscos e possíveis benefícios. Caso concordasse em participar, foi feita a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 4) e sanadas dúvidas, se existissem. Após o entendimento e concordar em participar, o TCLE foi assinado pelo participante.

A pesquisa não interferiu no tratamento recebido pelo paciente, e a coleta de dados, referente as avaliações dos parâmetros da impedância bioelétrica e as avaliações dos marcadores inflamatórios e do estado nutricional foi suspensa caso houvesse algum desconforto por parte do paciente. Foi garantida a confidencialidade dos dados, de forma a não associar cada participante com resultados do estudo. Os dados coletados foram arquivados em local seguro e serão mantidos pelo período de cinco anos e, posteriormente, serão incinerados.

6 RESULTADOS

Este capítulo compõe os resultados da tese descritos em formato de 3 artigos. Inicialmente é apresentado o primeiro artigo referente à tese, publicado no periódico *Clinical Nutrition ESPEN* (fator de impacto = 1.858 e Qualis 2013-2016 = A1) (SILVA, A.T.; HAUSCHILD, D.B.; OLIVEIRA, L.D; HINNIG, P.F.; MORENO, Y.M.F; WAZLAWIK, E). *Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: Systematic review and meta-analyses. Clinical Nutrition Espen*, v. 28, p. 12-20, 2018). Esse artigo foi uma revisão sistemática com metanálise com a proposta de atender ao primeiro objetivo específico da tese: avaliar se o uso da impedância bioelétrica pode identificar o estado de hidratação em pacientes com diferentes situações clínicas (doença renal, doença cardiovascular e pacientes críticos) e verificar a associação da hiper-hidratação, avaliada pela impedância bioelétrica, com a mortalidade.

O segundo artigo da tese de doutorado (artigo original) teve como objetivo responder o segundo e o terceiro objetivos específicos da tese de doutorado. Avaliar os marcadores inflamatórios: IL-12p70, IL-10, IL-6, IL- 8, TNF- α , RNL, albumina sérica e os parâmetros do estado nutricional por meio do peso, índice de massa corporal; circunferência muscular do braço; espessura do músculo adutor do polegar, avaliação subjetiva global de 7 pontos e ângulo de fase antes e após a suplementação de proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E. O artigo intitulado: Suplementação de proteínas do soro do leite e vitaminas C e E em marcadores inflamatórios e estado nutricional de pacientes em hemodiálise: Estudo piloto, clínico randomizado, placebo controlado e duplo cego será formatado para futura submissão ao periódico *British Journal of Nutrition*, qualis A1 em Nutrição.

Considerando que a impedância bioelétrica é um dos parâmetros utilizados para avaliar a eficácia da intervenção na presente tese de doutorado e que não há estudos que utilizaram a impedância bioelétrica para avaliar a eficácia de intervenções com proteínas do soro do leite e/ou vitaminas C e E em pacientes em hemodiálise, o terceiro artigo da tese (artigo original) respondeu ao quarto objetivo específico: avaliar a hidratação e o estado nutricional por meio da impedância bioelétrica (resistência/altura, reatância/altura, impedância/altura; análise vetorial da impedância bioelétrica, ângulo de fase) antes e após a suplementação com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E. O artigo intitulado: Análise vetorial da impedância bioelétrica antes e após uma intervenção nutricional em pacientes em hemodiálise: ensaio clínico randomizado placebo controlado (*Bioelectrical impedance vector analysis before and*

after a nutritional intervention in patients receiving hemodialysis) será submetido a periódico de qualis CAPES A1 Nutrição *European Journal of Nutrition*.

6.1ARTIGO 1

Title: Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: systematic review and meta-analyses (Apêndice 4)

Journal: Clinical Nutrition ESPEN (Qualis A1 Nutrição)

Authors: Angela Teodósio da Silva, Daniela Barbieri Hauschild, Luna Dias de Almeida Oliveira, Patricia de Fragas Hinnig, Yara Maria Franco Moreno, Elisabeth Wazlawik

Abstract

Background and aims: Fluid retention is a risk factor for mortality in several medical conditions. However, the accurate and fast assessment of hydration status remains a challenge in the clinical practice. Bioelectrical impedance analysis (BIA) could be an alternative to assess volume status. This systematic review aimed to evaluate the use of BIA to identify hydration status in patients with different medical conditions and to verify the association of hyperhydration, assessed by BIA, with mortality.

Methods: This systematic review and meta-analyses included 29 studies conducted from 2002 to 2017 among different medical conditions in adults. Eligible studies were randomized and non-randomized clinical trials, prospective and retrospective observational studies. For quality assessment of studies, Effective Public Health Practice Project (EPHPP) was used.

Results: Twelve studies provided data eligible for meta-analyses. A direct association between hyperhydration and mortality was observed (Odds Ratio [OR] 4.38; Confidence interval 95% [95%CI] 2.76 – 6.94), even when stratified for medical condition (OR 4.37; 95%CI 1.15 – 6.92) and BIA device (OR 4.37; 95%CI 2.75 – 6.92).

Conclusion: Hyperhydration, evaluated by BIA, was positive associated with mortality. Therefore, the prognostic impact of hyperhydration may be properly assessed by a bedside tool such as BIA.

Keywords: Fluid retention; hyperhydratation; mortality; bioelectrical impedance analysis

1. Introduction

Water is one of the most representative components in the human body, being responsible for 50 to 80% of total body weight. The excess of total body fluid or a relative excess in one or more fluid compartments is defined as fluid retention.^{1,2} The cause of fluid retention is multifactorial and may be associated to disordered fluid homeostasis, systemic inflammation, aggressive fluid administration and kidney injury.³ Studies suggest that fluid retention is a risk factor for mortality in several medical conditions, such as critical illness,⁴ heart failure (HF)⁵ and kidney disease (KD).⁶ However, the accurate and fast assessment of hydration status remains a challenge in the clinical practice.⁷

Several methods have been proposed for volume assessment including clinical examination, natriuretic peptides, measurement of inferior vena cava diameter by ultrasound, bioelectrical impedance spectroscopy (BIS) and intradialytic relative blood volume monitorization for hemodialysis (HD) patients.^{8,9} The number of techniques to predict volume status shows that each one has inherent challenges and limitations.¹⁰ Among them, bioelectrical impedance analysis (BIA) could be an alternative for body composition analysis, assessing both volume and nutritional status, as it is a noninvasive, portable, rapidly reproducible and reliable method.^{11,12}

BIA is based on the principle that body tissues offer different opposition to the passage of electrical current. The impedance (Z) refers to this opposition and it is composed by two vectors: resistance (R) and reactance (X_c).¹³ The R component of BIA represents the opposition to flow of an alternating current through ionic solutions and is inversely related to intracellular and extracellular water. The X_c component represents additional opposition due to electrical capacitance or the reactance effect of tissue cells, suggesting a larger quantity of body cell mass and lean body mass.¹³

The two components R and X_c , standardized by height, can be interpreted by the bioelectrical impedance vector analysis (BIVA).^{11,13} After normalization, the variables are plotted as vectors on a R - X_c graph. The position and length of vectors provide information about hydration status, body cell mass and integrity of cell membranes.¹¹

Multi-frequency BIA devices allow the identification of body fluid compartments: extracellular water (ECW), intracellular water (ICW) and total body water (TBW), which are estimated by predictive equations.⁸ Impedance ratio (Imp-R) is the ratio of high (200 kHz) to

low (5 kHz) frequency between impedance measurement,¹⁴ which is not possible with single-frequency BIA devices.

Therefore, these meta-analyses aimed to evaluate the use of BIA to identify hydration status in patients with different medical conditions and to verify the association of hyperhydration, assessed by BIA, with mortality.

2. Material and Methods

We conducted a systematic review, guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) recommendations.¹⁵

2.1 Eligibility criteria

Studies were included in the systematic review when fulfilled our predefined criteria based on the elements of the review questions, PECOS (Participants; Exposition; Comparators; Outcomes; Study Design), presented in [Table 1](#). Randomized and non-randomized clinical trials, prospective and retrospective observational studies were included. We excluded cross-sectional studies, reviews, letters and editorials. The initial search was not restricted by date or language.

2.2 Search strategy

Embase, PubMed, Scopus, Web of Science and Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) databases were searched using predetermined keywords and MeSH terms. The syntax was adapted to each database and [Appendix A1](#) presents the electronic search strategy in PubMed. A partial gray literature search was taken using Google Scholar, limited to the first 150 most relevant studies. Reference lists of identified studies were also reviewed. The end search date was September 19th 2017, across all databases. Selected papers were exported to EndNote[®] version X7 (Thomson Reuters, New York, EUA), excluding the duplicates. When articles were not available or had incomplete information, the authors were contacted by electronic mail. Study selection was completed in 2 phases. 1) Two reviewers independently analyzed titles and abstracts for eligibility. In case of disagreement, a third reviewer did the arbitration. 2) Eligibility criteria was applied to full-text articles. The lists of references from the selected studies were critically assessed by both examiners.

2.3 Population

Studies with neonates, children, adolescents, adults and elderly with different medical conditions were included. Studies with healthy population and pregnant women were excluded.

2.4 Exposure/Outcome

Studies evaluating hydration status by BIA parameters were included. We excluded studies using other methods to assess hydration status. BIS, including body composition monitor, were excluded due to differences in mathematical models to estimate hydration status.

The outcome was mortality. Studies that presented results of others outcomes combined to mortality were excluded (i.e. length of stay, hospitalization, morbidity).

2.5 Data extraction and quality analysis

Three reviewers independently extracted the relevant information - reference, study design, sample size, age, medical condition, BIA device, classification of hydration, association with mortality, effect measure – odds ratio (OR), hazard ratio (HR), area under the curve (AUC) - from each selected study. In case of disagreement, a fourth reviewer did the arbitration. When possible, data units were standardized to allow comparison.

Meta-analyses were performed using Review Manager 5.3[®] (RevMan; Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Colaboration, 2014). Statistical significance was considered $p < 0.05$. We employed a random effect model, OR and 95% confidence interval (CI) were calculated. A global analysis was conducted and stratified by medical condition and BIA device.

The quality of each study was assessed by the Effective Public Health Practice Project (EPHPP), which included: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection methods, withdrawals and drop-outs, resulting in a global rating (strong, moderate or weak).

The systematic review protocol was recorded at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number 74938.

3. Results

A total of 769 studies were identified based on the search strategy. After duplicates/triplicates were excluded, 512 were screened by title and abstract, remaining 73 for

full-text evaluation. Finally, 29 studies were included, among them, one identified by the references list ([Figure 1](#)).

In total, 8,617 participants were evaluated in 26 (89.6%) prospective and 3 (10.4%) retrospective studies. One study was conducted with children and 28 were performed in adults and elderly. Most studies were conducted in KD (n=15), followed by critical illness (n=7) and HF (n=7). Thirteen (44.8%) were conducted in Asia. The studies were published from 2002 to 2017. Based on EPHPP, 14 (48.3%) were considered moderate, 8 (27.6%) weak and 7 (24.1%) strong. The relationship between hydration status, assessed by BIA, and mortality in the studies included in the systematic review is summarized in [Table 2](#). 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

3.1 Systematic review

The majority of studies presented a positive association between hyperhydration and mortality (n=26; 89.6%). In 1 (3.4%) study, dehydration or hyperhydration was associated with higher rates of mortality. Hydration status was assessed by ICW, ECW and/or TBW in 15 (51.7%) studies; 4 (13.8%) used BIA vectors (Z, R and Xc); and 8 (27.6%) used BIVA parameters (BIVA scale and vector length) ([Table 3](#)). 16-17,18,19,20,22-23,24-25,26-27,28-29,30,31-32,33,34,35,36,37,38,40,41,42,43,44

3.2 Effect on mortality (Meta-analyses)

As shown in [Figure 2](#), meta-analyses of 12 studies (other studies were not included in the meta-analyses due to lack of information), with 1,929 patients, indicated a significant effect of hyperhydration on mortality (OR 4.38; 95%CI 2.76 – 6.94). When stratified by medical condition, the association remained significant: mortality was higher in hyperhydrated participants with KD (OR 4.36; 95%CI 2.73 – 6.96), HF (OR 3.05; 95%CI 1.55 – 6.00) and critical illness (OR 8.16; 95%CI 1.15 – 57.78) ([Figure 3](#)).

Hyperhydration was also significant associated with mortality when stratified by BIA device: single-frequency BIA (OR 3.78; 95%CI 3.00 – 5.14) and multi-frequency BIA (OR 4.11; 95%CI 2.72 – 6.20) ([Figure 4](#)).

4. Discussion

The main results of this systematic review were: 1) The majority of the studies (n=27) presented a positive association between hyperhydration and mortality; 2) hyperhydration was associated with a significant increase in mortality, when assessed by both single-frequency BIA and multi-frequency BIA, regardless the medical condition.

Fluid retention may result in several complications such as arterial hypertension, dyspnea, left ventricular hypertrophy, diastolic heart failure, and other adverse cardiovascular sequelae.^{30,45,46} Moreover, fluid retention may cause tissue edema and subsequent reduction of perfusion, oxygenation and nutrient delivery.⁴⁷ In this context, fluids may migrate from intracellular to extracellular space, accumulating in interstitial compartments as edema, pleural effusions, and ascites.^{48, 49} Thus, the causes of hyperhydration vary according to the medical condition.

The literature shows that fluid retention is associated to negative outcomes in patients with critical illness, including mortality, as presented in our systematic review. In the first days of hospitalization, fluid retention is probably increased due to the clinical practice of abundant infusion, in order to guarantee adequate perfusion to organs and tissues, support circulation and preserve normal diuresis.²⁰ Furthermore, the higher incidence of sepsis, surgery, and multiple organ failure in critically ill patients constitutes settings in which more fluid is typically administered for resuscitation.⁴ Based on these findings, the detection of hyperhydration by an effective method and the definition of an ideal dry weight gain are important to ensure adequate treatment.

In patients with HF, fluid retention can be caused primarily by acute fluid redistribution, presenting with pulmonary edema and normal or increased systolic pressure, or by fluid accumulation, due to a progressive increase in body fluid with predominant systemic congestion. Thus, an early and adequate fluid repletion is required to prevent a multiple organic dysfunction and to correct the fluid management.¹⁸

Kidney dysfunction requires special attention to fluid replacement and hyperhydration¹⁶. Patients with fluid retention have lower urine outputs, lower blood urea nitrogen and serum creatinine at acute kidney injury diagnosis, and also a higher incidence of ventilator-requiring respiratory failure. Therefore, the duration, progression and correction of fluid retention emerge as important features associated with mortality.⁴ In hemodialysis patients, optimal weight or 'dry weight' has been determined by clinical assessment, considering blood pressure trends and changes in weight. However, this clinical assessment is

subjective and requires experience and careful evaluation.⁵⁰ Thus, BIA may be an alternative to complement the assessment.

Although there are more accurate methodologies to assess hydration status such as isotope dilution, plasma osmolarity and urinary indices, they are costly, relatively invasive and used for research settings.⁵¹⁻⁵³ Several other methods, all with significant limitations, are used: clinical evaluation, echocardiography, natriuretic peptides, lung ultrasound and BIA.⁵⁴ BIS is also an alternative to evaluate hydration, however, it has the disadvantages of being more expensive and less available than BIA.⁵⁵ Among the limitations of BIA, it can be influenced by factors such as diet, physical exercise and fluid intake prior to assessment, dehydration or water retention, use of diuretics and menstrual cycle.⁵⁶ There are also limitations in the evaluation of patients with severe obesity, amputation, atrophy or hemiplegia and abnormal limb or trunk.^{57,}
58

Although this method has limitations, the use of different BIA parameters (ECW, ICW, TBW, Z, R, Xc, BIVA and vector length) may be useful for early diagnosis of patients with fluid retention, allowing the provision of adequate treatment to reduce the risk of mortality. Considering the importance of hyperhydration as a prognostic factor,²⁰ the hydration status, evaluated by BIA, should be considered as an additional parameter in the clinical management of patients with KD, HF and critical illness.

It is noteworthy that only 2 of 29 studies included in the systematic review compared BIA assessment with gold standard.^{24,29} Santarelli et al. (2017) investigated the ability of brain natriuretic peptide (BNP) and BIVA to identify patients with acute HF at risk for 90 days cardiovascular death from hospital discharge. Receiving operating characteristic (ROC) curve analysis showed that BIVA is a predictor of death (AUC 0.71; 95%CI 0.65 – 0.76, $p < 0.04$), while BNP did not reach statistical significance (AUC 0.55; 95%CI 0.497 – 0.615, $p = 0.42$). However, combining BIVA with BNP provided the best prognostic value (AUC 0.73; 95%CI 0.682 – 0.788, $p < 0.0001$).²⁴

Doesh et al. (2010) compared epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance (CMR) and BIA parameters in patients with severe congestive HF. They found a significant correlation of CMR indexed epicardial adipose tissue with ICW (0.47, $P = 0.0003$) in these patients. Moreover, in a ROC curve analysis, ICW had a good predictive performance (AUC 0.83; 95%CI 0.68 – 0.97, $p = 0.03$) to predict future cardiac death in their cohort.²⁹

The results of the meta-analyses show that hyperhydration is associated with increased mortality both when evaluated by single-frequency BIA and multi-frequency BIA. Although

BIVA, evaluated by single-frequency BIA, can not discern between extravascular and intravascular volume, it can assess hydration status independently of predictive equations. This is relevant since multi-frequency BIA devices are not always available due to their high cost. In addition, single-frequency devices are often cheaper and portable, making it easier to evaluate bedridden patients.

We highlight, as strengths of our study, that is the first systematic review with meta-analyses that evaluated the association of hyperhydration, assessed by both single-frequency and multi-frequency BIA, with mortality in different medical conditions. Among the limitations, only 7 (24%) studies in the systematic review and 2 (16.7%) in the meta-analyses were classified as strong, due to selection bias and withdrawals and drop-outs. In addition, the studies were heterogeneous in the medical condition and in the BIA parameters to evaluate hydration. Also, not all authors that we contacted submitted the raw data, thus it was not possible to perform meta-analyses with all studies. Further studies, with appropriate design, are needed to validate the use of BIA for hydration status evaluation in different medical conditions in order to incorporate this tool, combined with clinical and biochemical parameters, into hydration status protocol.

Conclusion

The prognostic impact of hyperhydration may be properly assessed by BIA, which has been shown to be safe, easy to use and adequate for bedside evaluation. The use of BIA to assess hydration status in KD, HF and critical illness may be suitable and help in early diagnosis of hyperhydration, allowing adequate intervention to reduce the risk of mortality.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the scholarship provided to Silva AT, Hauschild DB and Oliveira LDA.

Supporting information

The following Supporting Information is available through the online version of this article at the publisher's website:

Appendix A1 Search strategy for PUBMED database

Conflict of interest disclosures

This is no financial conflict of interest or other type of conflict of interest.

Statement of Authorship

Silva AT; Hauschild DB; Oliveira LDA; Hinning PF; Moreno YMF; Wazlawik E contributed to the conception, design, statistical analyses, data interpretation, and manuscript drafting of this study. Silva AT; Hauschild DB; Oliveira LDA; Hinning PF; Moreno YMF; Wazlawik E contributed to the search and data analysis. All authors approved the final manuscript for submission. Hinning PF; Moreno YMF; Wazlawik E supervised the study.

References

1. Roberts KE. Pediatric fluid and electrolyte balance: critical care case studies. *Crit Care Nurs Clin North Am.* Dec 2005;17(4):361-373, x.
2. Fernandes M, Enders BC, Lira A. Analyzing the concept of fluid overload in Chronic Kidney Disease patients in dialysis therapy: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP.* 2017;51:e03299.
3. Selewski DT, Goldstein SL. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* Nov 30 2016.
4. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* Aug 2009;76(4):422-427.
5. Di Somma S, De Berardinis B, Bongiovanni C, Marino R, Ferri E, Alfei B. Use of BNP and bioimpedance to drive therapy in heart failure patients. *Congest Heart Fail.* Jul 2010;16 Suppl 1:S56-61.
6. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2017;28(8):2491-2497.
7. Di Somma S, Navarin S, Giordano S, et al. The emerging role of biomarkers and bio-impedance in evaluating hydration status in patients with acute heart failure. *Clin Chem Lab Med.* Dec 2012;50(12):2093-2105.
8. Ishibe SP, A.J. Methods fo assesment of volume status. 2004.
9. Koell B, Zotter-Tufaro C, Duca F, et al. Fluid status and outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* Mar 01 2017;230:476-481.
10. Mackenzie DC, Noble VE. Assessing volume status and fluid responsiveness in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* Dec 2014;1(2):67-77.
11. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Buccianti G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney International.* 1994;46(2):534-539.
12. Nescolarde L, Piccoli A, Román A, et al. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. *Physiological Measurement.* 2004;25(5):1271-1280.
13. Piccoli AP, G. BIVA software 2002. 2002.
14. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* Sep 2017;20(5):330-339.
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009-07-21 10:46:49 2009;339.
16. Hise AC, Gonzalez MC. Assessment of hydration status using bioelectrical impedance vector analysis in critical patients with acute kidney injury. *Clin Nutr.* Feb 21 2017.
17. Lee YH, Lee JD, Kang DR, Hong J, Lee JM. Bioelectrical impedance analysis values as markers to predict severity in critically ill patients. *J Crit Care.* Aug 2017;40:103-107.
18. Samoni S, Vigo V, Resendiz LI, et al. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording. *Crit Care.* Apr 08 2016;20:95.
19. Rhee H, Jang KS, Shin MJ, et al. Use of Multifrequency Bioimpedance Analysis in Male Patients with Acute Kidney Injury Who Are Undergoing Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133199.
20. Basso F, Berdin G, Virzi GM, et al. Fluid management in the intensive care unit: bioelectrical impedance vector analysis as a tool to assess hydration status and optimal fluid balance in critically ill patients. *Blood Purif.* 2013;36(3-4):192-199.
21. Santos MDC, J.; Valenzuela, R. Correlación entre índices de bioimpedancia eléctrica y score Apache II. 2010.

22. Shime NA, H.; Chihara, E.; Kageyama, K.; Katoh, Y.; Yamagashi, M.; Tanaka, Y. Bioelectrical impedance analysis for assessment of severity of illness in pediatric patients after heart surgery. 2002.
23. Lyons KJ, Bischoff MK, Fonarow GC, Horwich TB. Noninvasive Bioelectrical Impedance for Predicting Clinical Outcomes in Outpatients With Heart Failure. *Crit Pathw Cardiol*. Mar 2017;16(1):32-36.
24. Santarelli S, Russo V, Lalle I, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP) plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure. *Intern Emerg Med*. Jun 2017;12(4):445-451.
25. Santarelli S, Russo V, Lalle I, et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. Jun 2017;6(4):339-347.
26. Nunez J, Mascarell B, Stubbe H, et al. Bioelectrical impedance vector analysis and clinical outcomes in patients with acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Apr 2016;17(4):283-290.
27. Trejo-Velasco B, Fabregat-Andres O, Montagud V, Morell S, Nunez J, Facila L. Prognostic value of analysing the bioimpedance vector for patients hospitalised for acute decompensated heart failure: A validation cohort. *Rev Clin Esp*. Apr 2016;216(3):121-125.
28. Liu MH, Wang CH, Huang YY, et al. Edema index established by a segmental multifrequency bioelectrical impedance analysis provides prognostic value in acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. May 2012;13(5):299-306.
29. Doesch C, Suselbeck T, Leweling H, et al. Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. *Obesity (Silver Spring)*. Dec 2010;18(12):2326-2332.
30. Kim EJ, Choi MJ, Lee JH, et al. Extracellular Fluid/Intracellular Fluid Volume Ratio as a Novel Risk Indicator for All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170272.
31. Kim CR, Shin JH, Hwang JH, Kim SH. Monitoring Volume Status Using Bioelectrical Impedance Analysis in Chronic Hemodialysis Patients. *ASAIO J*. Jun 24 2017.
32. Demirci C, Asci G, Demirci MS, et al. Impedance ratio: a novel marker and a powerful predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. Jul 2016;48(7):1155-1162.
33. Rhee H, Baek MJ, Chung HC, et al. Extracellular volume expansion and the preservation of residual renal function in Korean peritoneal dialysis patients: a long-term follow up study. *Clin Exp Nephrol*. Oct 2016;20(5):778-786.
34. Tangvoraphonkchai KD, A. The importance of pre-dialysis rather than post-dialysis hydration status and survival in haemodialysis patents. 2016.
35. Tian JP, Wang H, Du FH, Wang T. The standard deviation of extracellular water/intracellular water is associated with all-cause mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. Sep 2016;48(9):1547-1554.
36. Chen H, Wu B, Gong D, Liu Z. Fluid overload at start of continuous renal replacement therapy is associated with poorer clinical condition and outcome: a prospective observational study on the combined use of bioimpedance vector analysis and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement. *Crit Care*. Apr 02 2015;19:135.
37. Guo Q, Lin J, Li J, et al. The Effect of Fluid Overload on Clinical Outcome in Southern Chinese Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. Dec 2015;35(7):691-702.
38. Ohashi YT, R.; Aoki, T.; Mizuiri, S.; Ogura, T.; Tanaka, T.; Okada, T.; Aikawa, A.; Sakai, K. The associations of malnutrition and aging with fluid volume imbalance between intra- and extracellular water in patients with chronic kidney disease. *J Nutr Health Aging*. 2015.
39. Guo QY, C.; Li, J.; Wu, X.; Yang, X.; Yu, X. Prevalence and Risk Factors of Fluid Overload in Southern Chinese Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One*. 2013.

40. Abad S, Sotomayor G, Vega A, et al. The phase angle of the electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. *Nefrologia*. 2011;31(6):670-676.
41. Basile C, Vernaglione L, Lomonte C, et al. Comparison of alternative methods for scaling dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*. Apr 2010;25(4):1232-1239.
42. al PFe. Enrollment Fluid Status Is Independently Associated with Long-Term Survival of Peritoneal Dialysis Patients. 2008.
43. Chen W, Guo LJ, Wang T. Extracellular water/intracellular water is a strong predictor of patient survival in incident peritoneal dialysis patients. *Blood Purif*. 2007;25(3):260-266.
44. Pillon L, Piccoli A, Lowrie EG, Lazarus JM, Chertow GM. Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney Int*. Sep 2004;66(3):1266-1271.
45. Wizemann V, Schilling M. Dilemma of assessing volume state--the use and the limitations of a clinical score. *Nephrol Dial Transplant*. Nov 1995;10(11):2114-2117.
46. Scribner BH, Buri R, Caner JE, Hegstrom R, Burnell JM. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. Apr 10-11 1960;6:114-122.
47. Saner FH, Bienholz A, Tyczynski B, Kribben A, Feldkamp T. Überwässerung und Dialyse beim akuten Nierenversagen. *Dtsch med Wochenschr*. // 13.05.2015 2015;140(10):744-749.
48. Malbrain ML, Huygh J, Dabrowski W, De Waele JJ, Staelens A, Wauters J. The use of bio-electrical impedance analysis (BIA) to guide fluid management, resuscitation and deresuscitation in critically ill patients: a bench-to-bedside review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. Nov-Dec 2014;46(5):381-391.
49. O'Connor ME, Prowle JR. Fluid Overload. *Crit Care Clin*. Oct 2015;31(4):803-821.
50. Eng CSY, Bhowruth D, Mayes M, et al. Assessing the hydration status of children with chronic kidney disease and on dialysis: a comparison of techniques. *Nephrol Dial Transplant*. Nov 9 2017.
51. Baron S, Courbebaisse M, Lepicard EM, Friedlander G. Assessment of hydration status in a large population. *Br J Nutr*. Jan 14 2015;113(1):147-158.
52. Buffa R, Saragat B, Cabras S, Rinaldi AC, Marini E. Accuracy of specific BIVA for the assessment of body composition in the United States population. *PLoS One*. 2013;8(3):e58533.
53. Armstrong LE. Assessing hydration status: the elusive gold standard. *J Am Coll Nutr*. Oct 2007;26(5 Suppl):575S-584S.
54. Voroneanu L, Gavrilovici C, Covic A. Overhydration, underhydration, and total body sodium: A tricky "menage a trois" in dialysis patients. *Semin Dial*. Jan 2018;31(1):21-25.
55. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys*. Dec 2008;30(10):1257-1269.
56. Kamimura MA, Draibe SA, Sigulem DM, Cuppari L. Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. *Revista de Nutrição*. 2004;17:97-105.
57. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. Sep 1996;64(3 Suppl):524S-532S.
58. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. Dec 2004;23(6):1430-1453.

Figures

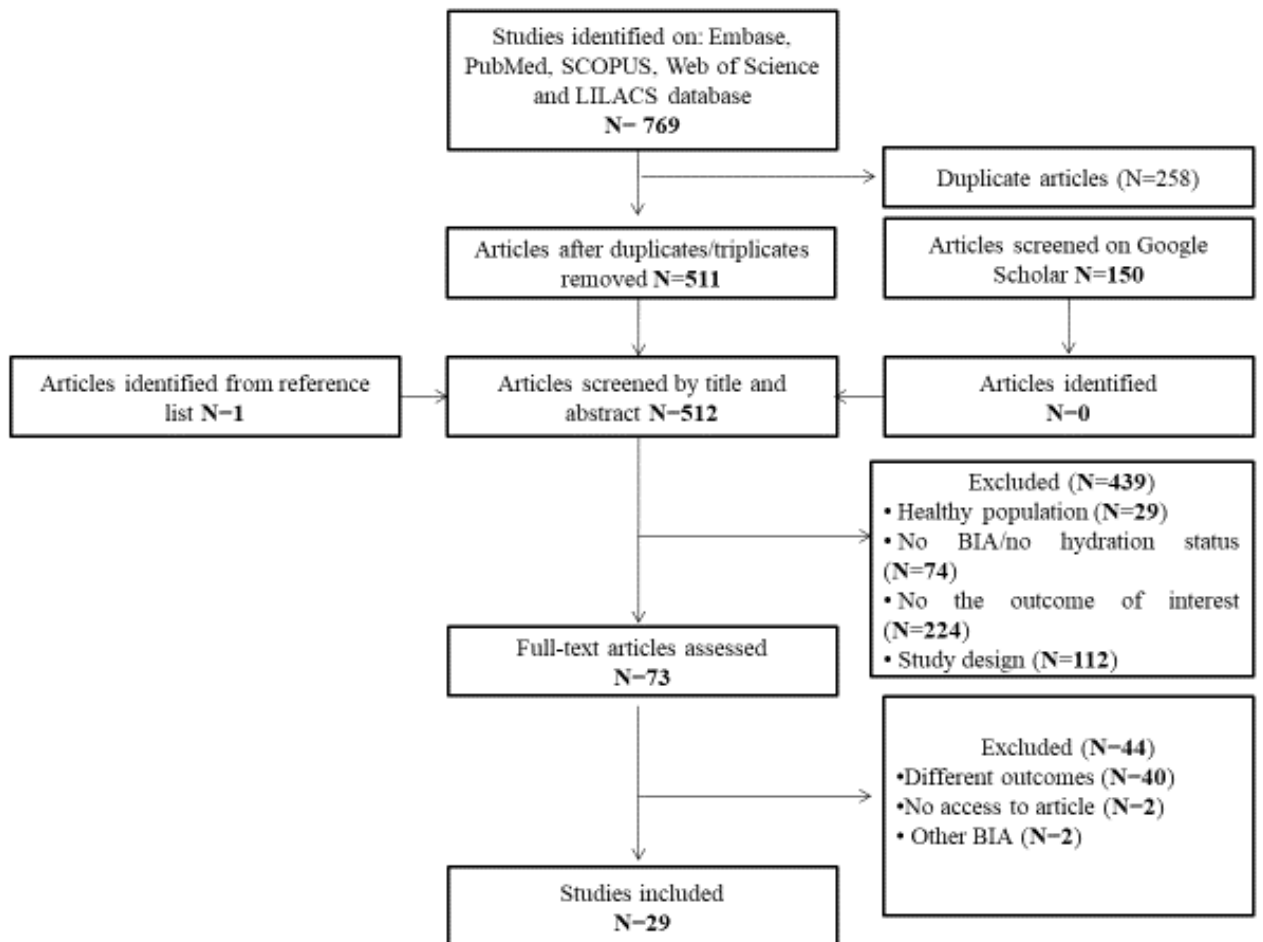


Figure 1 – Flowchart of the studies selection.

Abbreviations: LILACS - Latin American and Caribbean Health Sciences.

Table 1. PECOS criteria for inclusion and exclusion of studies

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Participants	Neonates, children, adolescents, adults and elderly with different medical conditions	healthy population and pregnant women
Exposure	Assessment of hydration status by BIA parameters	Other methods to assess the hydration status
Comparison	-	-
Outcome	Mortality	Other outcomes combined to mortality (i.e. length of stay, hospitalization, morbidity)

Table 2. Characteristics of the included studies that evaluated the association between hydration status assessed by bioelectrical impedance and mortality (continue).

Reference	Study Design	N	Age (years)	Medical condition	Hydration classification	Association with mortality	Effect measure	Quality (EPHPP)
Hise; Gonzalez. (2017) ¹⁵ *Brazil	Prospective	224	>18	Critical illness	R/H; Xc/H ^b	↑	Survivors R/H: 246.6 ± 69.6, Xc/H 20.5 ± 7.5. Non-survivors R/H: 220.5 ± 74.6; Xc/H: 15.8 ± 7.7	Moderate
Lee et al. (2017) ¹⁶ *Korea	Prospective	241	62.9 (sd13.1)	Critical illness	ECW, TBW, ECW/TBW ^a	↑	ECW: OR 1.12 (95%CI 1.03; 1.21) TBW: OR 1.04 (95%CI 1.00; 1.01) ECW/TBW: OR 1.44 (95%CI 1.31; 1.75)	Moderate
Samoni et al. (2016) ¹⁷ * Italy	Prospective	125	64.8 (sd=16.0)	Critical illness	BIVA - Hyperhydration: ^b Severe >87 %	↑	OR 22.91 (95 % CI 2.38; 220.07)	Weak
Rhee et al. (2015) ¹⁸ * Korea	Retrospective	208	65.19 (sd=12.90)	Critical illness	TBW/H ² ^a	↑	OR 1.312 (95% CI 1.0097; 1.705)	Strong
Basso et al. (2013) ¹⁹ * Italy	Prospective	64	64.5 (sd=13.9)	Critical illness	BIVA: ^b Numerical scale %	↑	Maximum % - ↑ 2.64% (CI 0.62–4.65) ingle point ↑ hydration = ↑2.90% (CI 0.72–5.08, p < 0.01) of death	Moderate
Santos et al. (2010) ²⁰ * Peru	Prospective	30	60.1 (sd=20.9)	Critical illness	ICW/ECW ^a	↔	No association with mortality	Weak
Shime et al. (2002) ²¹ * Japan	Prospective	107	Median 13 months	Critical illness	Pos operative impedance/ pre operative impedance (BI) ^b	↑	BI at day 1 of <0.8 mortality (25%) compared with BI ratio >1.0 (0%)	Weak
Lyons et al. (2017) ²² *USA	Prospective	359	56.0 (sd=14.0)	HF	Quartile edema index (ECW/TBW) ^a Hyperhydration: Edema index > 0.390	↔ ↑	HR adjusted 1.01 (95% CI 0.70; 1.46) HR adjusted 1.90 (95%CI 1.05; 3.56)	Moderate
Santarelli et al. (2017) ²³ * Italy/ Brazil	Prospective	292	Median Non survivors: 83.5 Survivors: 76.0	HF	Xc, R ^b BIVA: HI %	↑	Xc: AUC 0.71 (95% CI 0.65; 0.76) R: AUC 0.65 (95% CI 0.29; 0.70) HI: AUC 0.71 (95% CI 0.65; 0.76)	Strong
Santarelli et al. (2017) ²⁴ * Italy	Prospective	336	78.0 (sd=10.0)	HF	Xc BIVA: HI % ^b	↑	HI >81.7% and Xc <32Ω/m: AUC 0.61 (p<0.01)	Moderate
Nuñez et al. ²⁵ (2016) * Spain	Prospective	369	72.7 (sd=11.3)	HF	BIVA - Hyperhydration: ^b >74.3%	↑	Hyperhydrated ↑mortality (p=0.004)	Weak
Trejo-Velasco et al. (2016) ²⁶ * Spain	Prospective	105	69.4 (sd=13.2)	HF	BIVA Dehydration: < 72,7% Normohydration:72,7-74,3% Hyperhydration: > 74,3%	↑	Dehydration or hyperhydration - HR 2.6 (CI95%, 1.05; 6.44)	Moderate
Liu et al. (2012) ²⁷ * Taiwan	Prospective	112	Normal: 59.8 (sd=12.2) Fluid overload 66.1 (sd=12.9)	HF	Hyperhydration: ^a ECW/TBW≥0.390	↑	Normal: ↓ mortality (p=0.006)	Moderate

Table 2. Characteristics of the included studies that evaluated the association between hydration status assessed by bioelectrical impedance and mortality (conclusion).

Reference	Study Design	N	Age (years)	Medical condition	Hydration classification	Association with mortality	Effect measure	EPHPP
Doesch et al. (2010) ²⁸ * Germany	Prospective	57	Control:61.0 (sd=11.0) HF:63.0 (sd=12.0)	HF	Hyperhydration: ^b ICW > 25 L	↑	AUC = 0.83 (95% CI =0.68; 0.97)	Weak
Kim et al. (2017) ²⁹ *Korea	Prospective	77	52.6 (sd=12.5)	CKD	Hyperhydration: ^a ECW/ICW ≥ 0.57	↑	HR:1.12 (95%CI 1.01; 1.25)	Moderate
Kim et al. (2017) ³⁰ *Korea	Retrospective	142	64.0 (sd=13.0)	CKD	Hyperhydration: ^a ECW/TBW ≥ 0.40	↑	HR 4.7 (95%CI 1.4; 16.1)	Strong
Demirci et al. (2016) ³¹ * Turkey	Prospective	493	57.7 (sd=13.9)	CKD	Imp-R ^a	↑	HR overall mortality 1.13 (95% CI 1.04; 1.23) HR cardiovascular mortality 1.15 (95% 1.03; 1.27)	Moderate
Rhee et al. (2016) ³² * Korea	Retrospective	129	49.7 (sd=10.0)	CKD	Hyperhydration: ^a ECW/TBW ≥0.396	↑	HR 1.001 (95% CI 1.001; 1.086)	Weak
Tangvoraphonkchai et al. (2016) ³³ * UK	Prospective	362	Median 63.0	CKD	%ECW/ICW ^a	↑	Pre dialysis - HR 1.148 (95% CI 1.029; 1.279)	Moderate
Tian et al. (2016) ³⁴ * China	Prospective	152	60.5 (sd=12.8)	CKD	ECW/ICW ^a lower and higher according to SD	↑	Higher SD - HR 3.551 (95 %CI 1.442; 8.746)	Weak
Chen et al. (2015) ³⁵ * China	Prospective	89	49.0 (sd=17.2)	CKD	BIVA - Hyperhydration: ^b Lower pole - 75% tolerance ellipse	↑	Day 1: OR 3.60 (95% CI 1.44; 8.98)	Strong
Guo et al. (2015) ³⁶ *China	Prospective	307	47.8 (sd=15.3)	CKD	Hyperhydration: ^a ECW/TBW ≥ 0.4	↑	HR 12.98 (95% CI 1.06; 168.23)	Strong
Ohashi et al. (2015) ³⁷ *Japan	Prospective	149	Tertile: 1: 52.7 (sd=13.4) 2: 62.2 (sd=15.4) 3: 76.0 (sd=9.6)	CKD	ECW/ICW tertile ^a	↑	3 tertile - HR 1.29 (95%CI: 1.11; 1.50)	Weak
Guo et al. (2013) ³⁸ * China	Prospective	307	47.8 (sd=15.3)	CKD	Hyperhydration: ^a ECW/TBW≥0.4	↔	Survival rate: normal hydrated ↑ than hyperhydrated (98.0% vs 93.2%, p =0.086)	Strong
Abad et al. (2011) ³⁹ * Spain	Prospective	164	61.1 (sd=14.5)	CKD	ICW% ^a	↑	% ICW (P=.044) = ↓risk of mortality	Moderate
Basile et al. (2010) ⁴⁰ * Italy	Prospective	328	60.8 (sd=14.6)	CKD	R ^b	↑	HR 0.997 (p<0.04)	Moderate
Fein et al. (2008) ⁴¹ *USA	Prospective	53	53	CKD	ECW-BSA ^b ≥9L/m ²	↑	HR:1.5 (p=0.003)	Moderate
Chen; Guo; Wang (2007) ⁴² * China	Prospective	227	59.5 (sd=14.4)	CKD	ECW/ICW ^a	↑	RR 1.092 (95% CI 1.013–1.295)	Strong
Pillon et al. (2004) ⁴³ * USA	Prospective	3009	60.5 (sd=15.4)	CKD	BIVA - vector length ^b	↑	per 100 ohm/m in vector length – RR adjusted 0.75 (95% CI 0.57; 0.88)	Moderate

--	--	--	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: BIA: bioelectrical impedance analysis; BIVA: bioelectrical impedance vector analysis; OR: odds ratio; R: resistance; Xc: reactance; AUC: area under curve; HI: hydration index; ECW: extracellular water; ICW: intracellular water; TBW: total body water; SD: standard deviation; CKD: Chronic Kidney Disease; Imp-R: Impedance ratio; BI: pos-operative impedance/pre-operative impedance ratio; HF: heart failure; ^a Multi-frequency, ^b single-frequency ↑ positive association ↔ nule association

Table 3. Studies describing the impact of bioelectrical impedance analysis (BIA) parameters on the mortality risk.

Hydration Parameters (BIA)	Mortality
Intracellular water; extracellular water and/or total body water	(Kim et al., 2017) ³¹ (Kim et al., 2017) ³⁰ (Lee et al., 2017) ¹⁷ (Lyions et al., 2017) ²³ (Tangvoraphonkchai et al., 2016) ³⁴ (Tian et al., 2016) ³⁵ (Guo et al., 2015) ³⁷ (Ohashi et al., 2015) ³⁸ (Rhee et al., 2015) ¹⁹ (Rhee et al., 2016) ³³ (Liu et al., 2012) ²⁸ (Abad et al., 2011) ⁴⁰ (Doesch et al., 2010) ²⁹ (Fein et al., 2008) ⁴² (Chen; Guo; Wang, 2007) ⁴³
Impedance, resistance and/or reactance	(Hise; Gonzalez, 2017) ¹⁶ (Demirci et al., 2016) ³² (Basile et al., 2011) ⁴¹ (Shime et al., 2002) ²²
bioelectrical impedance vector analysis and/or vector length	(Nuñez et al., 2016) ²⁶ (Samoni et al., 2016) ¹⁸ (Santarelli et al., 2017) ²⁴ (Santarelli et al., 2017) ²⁵ (Trejo-Velasco et al., 2016) ²⁷ (Chen et al., 2015) ³⁶ (Basso et al., 2013) ²⁰ (Pillon et al., 2004) ⁴⁴

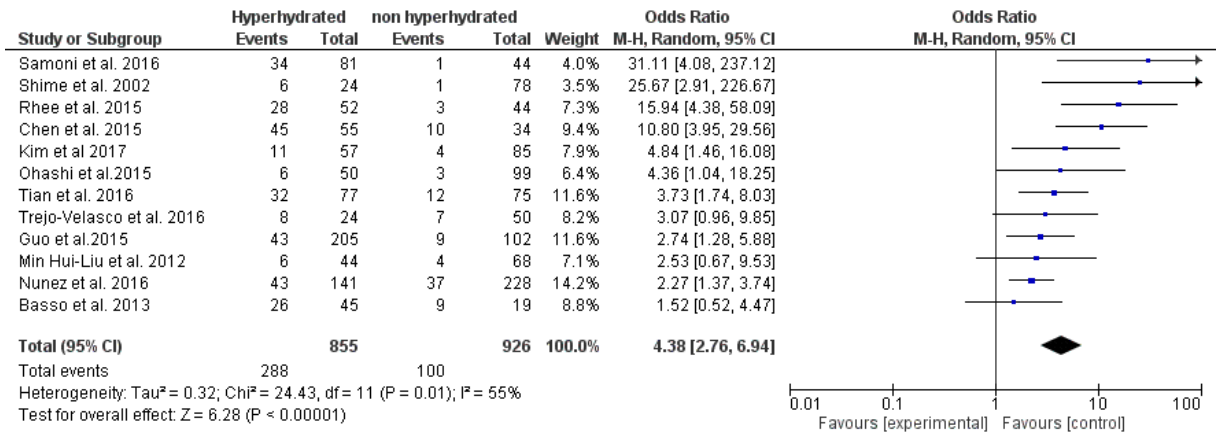


Figure 2. Forest plot and meta-analysis of the hyperhydration effect on mortality.

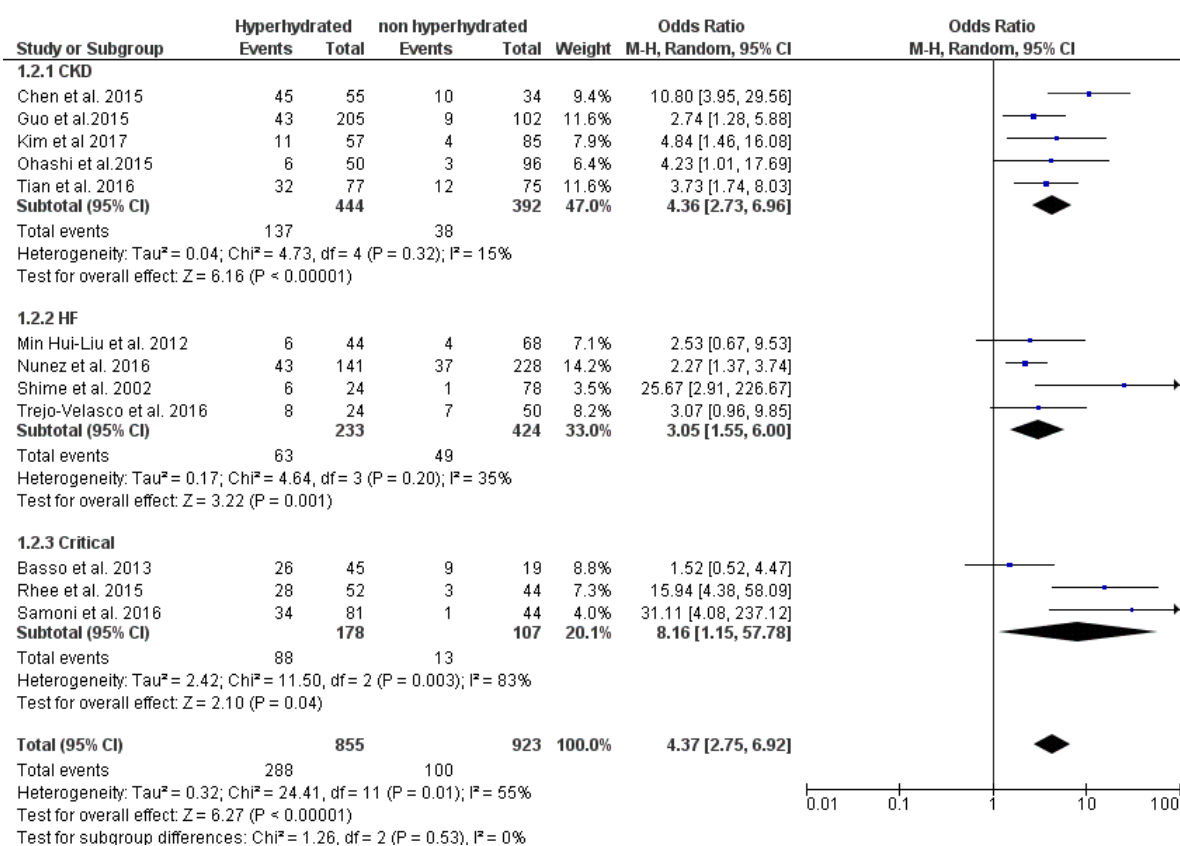


Figure 3. Forest plot and meta-analysis of the hyperhydration effect on mortality according to medical condition.

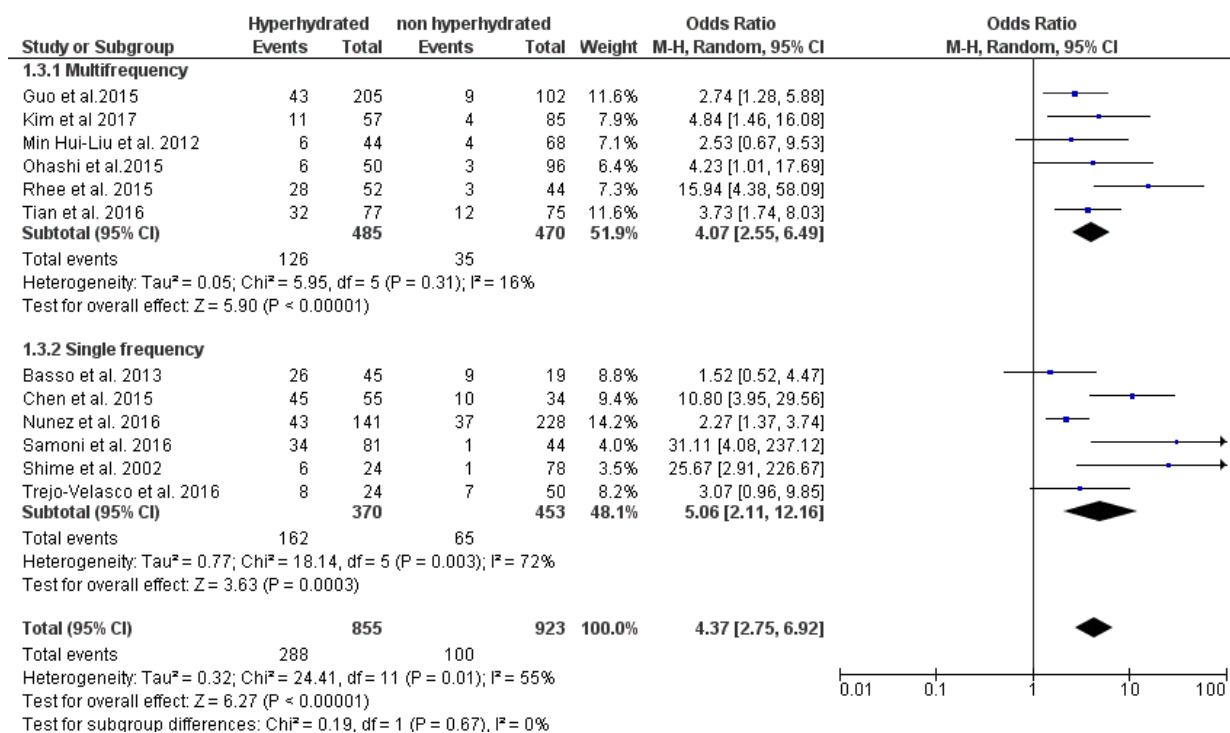


Figure 4. Forest plot and meta-analysis of the hyperhydration effect on mortality according to bioelectrical impedance analysis device.

Appendices

((“electric impedance” [mesh terms] or “bioelectrical impedance analysis” [all fields] or “bioimpedance analysis”[all fields] or BIA [all fields] or “bioelectrical impedance vector analysis” or “bioimpedance vector analysis” [all fields] or BIVA [all fields]) and (dehydration [mesh terms] or “body fluids” [mesh terms] or “body water” [mesh terms] or “water-electrolyte imbalance” [mesh terms] or edema [mesh terms] Hydration [all fields] or hyperhydration [all fields] or Overhydration [all fields] or “Fluid overload” [all fields] or “Fluid status” [all fields] or “Extracellular water” [all fields]) and (“Mortality” [mesh terms] or “survival rate” [mesh terms] or “hospitalization” [mesh terms] or “length of stay” or “morbidity” [mesh terms] or Prognosis [mesh terms])) or ((“electric impedance” or “bioelectrical impedance analysis” or “bioimpedance analysis” or BIA or “bioelectrical impedance vector analysis” or “bioimpedance vector analysis” or BIVA) and (dehydration or “body water” or “body fluids” or edema or oedema or “water-electrolyte imbalance” or Hydration or hyperhydration or Overhydration or “Fluid overload” or “Fluid status” or “Extracellular water”) and (“Mortality” or “survival rate” or “hospitalization” or “hospitalisation” or “length of stay” or “morbidity” or Prognosis) not medline[sb])

Appendix A1– Search strategy for PUBMED database

6.2ARTIGO 2

Título: Suplementação com proteínas do soro do leite e vitaminas C e E em marcadores inflamatórios e parâmetros do estado nutricional de pacientes em hemodiálise: Estudo piloto, ensaio clínico randomizado, placebo controlado e duplo cego

Revista: *British Journal of Nutrition* (Qualis A1- Nutrição)

Autores: Angela Teodósio da Silva, Roberta Pieri Machado, Eduardo Dalmarco, Edson Luiz da Silva, Elisabeth Wazlawik.

RESUMO:

Objetivo: Avaliar os efeitos da suplementação com proteínas do soro do leite (PSL) e vitaminas C e E nos marcadores inflamatórios e no estado nutricional de pacientes em hemodiálise (HD).

Métodos: Ensaio clínico randomizado placebo controlado duplo-cego. Vinte e nove pacientes foram randomizados em dois grupos. Os pacientes no grupo suplementação receberam 20 g de PSL, 250 mg de vitamina C e 600 UI de vitamina E. Os pacientes do grupo placebo receberam 20 g de farinha de arroz e cápsulas de celulose microcristalina. Os dois grupos receberam as intervenções imediatamente após a sessão de HD, 3 vezes por semana, durante 8 semanas.

Resultados: Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais na comparação entre os grupos após a intervenção. Em relação às mudanças relativas houve redução de interleucina 6 (IL-6) de 810,95%, no grupo suplementado, enquanto no grupo placebo houve aumento de 732,8%. Houve aumento na razão neutrófilo/linfócito (RNL) de 3,99% no grupo suplementado; no grupo placebo houve aumento de 12,7 % na RNL. **Conclusão:** A suplementação com PSL, vitaminas C e E não diminuiu os marcadores inflamatórios e não melhorou o estado nutricional dos pacientes analisados, no período do estudo.

Palavras - chave: Diálise renal. Suplementação nutricional. Inflamação. Estado nutricional. Proteínas do soro do leite. Vitamina C. Vitamina E

INTRODUÇÃO

A desnutrição, também denominada *protein energy wasting* (PEW) é um dos distúrbios nutricionais mais prevalentes nos pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles em hemodiálise (HD) (IKIZLER et al., 2020). Da mesma forma, a ingestão proteica insuficiente é comum nessa população (IKIZLER et al., 2020; MAH et al., 2020). Os pacientes em HD têm maior necessidade de proteínas do que pessoas saudáveis, sendo em torno de 1,0 a 1,2g/kg/dia (IKIZLER et al., 2020) devido a perda de aminoácidos pela membrana do dialisador e ao estado inflamatório crônico (MAH et al., 2020; RAPA et al., 2020), bem como maior risco de catabolismo proteico induzido pela uremia (LECKER, 2009). Considerando que os pacientes não conseguem atingir as necessidades proteicas por meio da dieta (KALANTAR-ZADEH, 2013) e que isto está associado a desfechos clínicos desfavoráveis como o aumento da mortalidade (KANG; CHANG; PARK., 2017), a suplementação nutricional é uma importante estratégia a ser considerada (KALANTAR-ZADEH et al., 2011; MAH et al., 2020). As proteínas do soro do leite (PSL) contêm elevado teor de aminoácidos essenciais, especialmente os aminoácidos de cadeia ramificada e elevado teor de peptídeos bioativos (HARAGUCHI; ABREU; PAULA, 2006; SOUSA et al., 2012). Também são consideradas agentes anabólicos devido à estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina (HILL; MILNER, 1985; GAUDEL et al., 2013) ativação da via da proteína quinase alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin-mTor*) (CHEN et al., 2014); e, apresentam propriedades antioxidantes (SOHRABI et al., 2016) e anti-inflamatórias (MARCONE et al., 2015; HEALY et al., 2016).

Foi proposta a realização de estudos associando a suplementação proteica com nutrientes anti-inflamatórios (MORETTI et al., 2009), dentre os quais destaca-se a vitamina C ou o ácido ascórbico (RICHTER, 2008; IKIZLER, 2020). A vitamina C atua na reciclagem da vitamina E e, conseqüentemente, previne a peroxidação lipídica. No entanto, para manter essa ação antioxidante sobre a vitamina E, a própria vitamina C precisa ser reciclada (FORMAN et al., 2009). A fim de replicar seus efeitos antioxidantes, a vitamina E atua sinergicamente com a vitamina C, pela qual seu radical tocoferoxil é reduzido pela vitamina C (CERULLO et al., 2020). Foi reportado que a vitamina C e os tocoferóis regulam a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B– *nuclear factor kappa B*) (COOK-MILLS; MCCARY, 2010; CERULLO et al., 2020) e bloqueiam a ativação da via em diferentes tipos celulares, pela inibição da produção de radicais livres (BERDNIKOVS et al., 2009). Além disso, o aminoácido cisteína, presente nas

PSL, também pode propiciar a conversão intracelular do antioxidante glutatona e interferir na atividade da via do NF- κ B (KLATT et al., 1999; MARSHALL, 2004; QANUNGO et al., 2007).

Até o presente momento, nenhum estudo avaliou a eficácia da suplementação com PSL em conjunto com vitaminas C e E nos marcadores inflamatórios e nos parâmetros do estado nutricional de pacientes em HD. Portanto, este ensaio clínico randomizado placebo controlado foi realizado para avaliar os efeitos da suplementação com PSL, e vitaminas C e E nos marcadores inflamatórios e no estado nutricional de pacientes em HD. A nossa hipótese foi que a suplementação diminuiria marcadores inflamatórios e propiciaria melhora do estado nutricional.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade e Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário e está inscrito no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo piloto, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado no período de janeiro a março de 2020 na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Participantes

A amostra foi composta por pacientes, de ambos os sexos, que realizavam HD na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC no período da coleta de dados, elegíveis para o estudo e que aceitaram participar. Os critérios de inclusão foram: possuir idade igual ou superior a 19 anos; possuir diagnóstico de DRC; realizar HD duas ou três vezes por semana num período \geq três meses. Os critérios de não inclusão foram: fazer ou ter feito uso de antioxidantes como vitamina C ou E e aminoácidos, suplementos de proteína ou cetoácidos, n-acetilcisteína, ou medicamentos imunossupressores nos 2 meses anteriores ao estudo; infecção ou hospitalização no mês anterior ao início do estudo; apresentar alergia à proteína do leite, ser

portador do vírus da imunodeficiência adquirida (*Human immunodeficiency virus* - HIV); apresentar diagnóstico de câncer; insuficiência cardíaca avançada; doença pulmonar crônica; doença hepática; peças de metal no corpo (estimuladores cardíacos, stents, pontos de metal); estar internado; estar grávida ou amamentando; possuir sequelas que impedissem a mensuração dos parâmetros e não ter capacidade de entendimento e comunicação.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi determinado de acordo com o cálculo de diferença de média a partir da interleucina 6 (IL-6) um dos desfechos primários avaliados no presente estudo. Foi utilizado para o cálculo um estudo prévio com pacientes em HD que receberam suplementação de PSL e vitamina E (SOHRABI et al., 2016). Foi utilizado o software Open Epi 3.1 e uma amostra de 16 pacientes por grupo foi determinada a partir da diferença de médias da IL-6 antes e após a intervenção de $-1.18 \pm 2,70$ no grupo suplementado e de $+2,77 \pm 4.80$ no grupo controle, com poder do estudo de 80 % e intervalo de confiança bilateral de 95 %, totalizando uma amostra de 32 pacientes no estudo.

Randomização

Os pacientes foram randomizados em dois grupos na proporção de 1:1 e estratificados pela frequência de HD (2 ou 3 vezes por semana), com homogeneidade no número de pacientes em cada grupo. Os pacientes elegíveis foram alocados em códigos sequenciais gerados no *Research Randomizer*®; e distribuídos em cada grupo aleatoriamente.

Cegamento

Os participantes foram cegados pela semelhança visual de sachês e cápsulas idênticas para ambos os grupos, assim como, para o investigador responsável pelas análises estatísticas, constituindo-se assim um ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo controlado.

Intervenção nutricional

A intervenção nutricional foi administrada 3 vezes por semana, logo após a sessão de HD. Os pacientes do grupo suplementação receberam 50 mL de água com PSL (20 g do módulo), 1 cápsula de vitamina C e 2 cápsulas de vitamina E. O grupo placebo recebeu 50 mL de água com farinha de arroz (20 g), 1 cápsula de placebo de vitamina C e 2 cápsulas de placebo

da vitamina E. As cápsulas de placebo foram compostas de celulose microcristalina e de aparência idêntica às do grupo suplementação. Nas clínicas, os pesquisadores diluíram o suplemento proteico ou o placebo em um copo escuro contendo 50,0 mL de água filtrada e os pacientes ingeriram as cápsulas com o líquido. O módulo proteico e a farinha de arroz branca eram solúveis em água, equivalentes em coloração e foram embalados em sachês idênticos. Os sachês eram metalizados no exterior e opacos no interior, minimizando a influência da luz para manter a estabilidade das intervenções.

Durante o estudo todos os pacientes receberam aconselhamento nutricional para manter ingestão energética e proteica adequada no domicílio, de acordo com as recomendações da *National Kidney Foundation* (IKIZLER et al., 2020).

Proteínas do soro do leite

O módulo proteico utilizado foi de proteínas isoladas do soro do leite, e cada dose para suplementação teve 20,0 g do módulo, equivalente a 19,8 g aminoácidos (Tabela suplementar 1). Como placebo, foram administrados 20,0 g de farinha de arroz branca. O placebo não continha Na, P, K, vitaminas C e E, e seu valor energético por dose foi equivalente ao das PSL (Tabela suplementar 2).

Vitamina C

A dose de 250 mg de vitamina C foi escolhida com base em estudos anteriores, sem prejuízo aos pacientes em HD. Além disso, para prevenir a oxalose, esta dose foi considerada segura (< 0,50 g / dia) (FOUQUE et al, 2007).

Vitamina E

Foram administradas 600 UI de vitamina E em 2 cápsulas contendo 300 UI cada, no mesmo momento da oferta da vitamina C e das PSL, imediatamente após a sessão de HD.

Aderência

Para garantir a aderência, priorizou-se diluir e administrar as intervenções logo após a sessão de HD, na unidade de terapia dialítica. Os pacientes em HD 2 vezes por semana

receberam orientação, semanalmente, para preparar e ingerir o conteúdo do terceiro sachê de suplementação e das cápsulas em casa, sendo, na sessão seguinte, os pacientes questionados sobre o uso da intervenção no domicílio.

Coleta e preparo de materiais biológicos

A coleta do sangue foi realizada antes da sessão de HD na primeira semana do estudo e após 8 semanas. O acesso da fistula ou cateter foi utilizado para a coleta do sangue e foram coletados 20 mL de amostra sanguínea por um profissional técnico habilitado de enfermagem. A coleta foi com sistema a vácuo (Vacutainer®, BD Biosciences) em tubos secos ou com ácido etileno-diaminoacético (EDTA).

A separação do soro do plasma foi realizada por meio da centrifugação do sangue a 1000x g por 15 min a 4 °C. Todas as análises foram realizadas em duplicata. As alíquotas de soro e plasma foram armazenadas em microtubos tipo eppendorf, devidamente identificados com os códigos de cada participante, à temperatura de -80°C.

O sangue total foi utilizado para a determinação de neutrófilos, linfócitos, hematócrito e hemoglobina e o soro para análise da albumina. O plasma foi utilizado para determinação das citocinas inflamatórias IL-12p70, TNF- α , IL-10, IL-6 e IL-8.

Marcadores inflamatórios

As concentrações plasmáticas de IL-12p70, IL-10, IL-6, IL-8 e TNF- α , foram quantificadas por meio da técnica de citometria de fluxo, conhecida por *Cytometric bead array* (CBA) em Citômetro de Fluxo BD FACSVerse™ (BD Biosciences, São Jose, CA, EUA). As determinações foram realizadas de acordo com as instruções do fabricante. Neste protocolo, foi utilizado kit comercial (*Mouse Inflammation Cytokine*), no qual os anticorpos monoclonais para cada marcador foram incubados com o plasma formando um imunocomplexo que é quantificado em concentrações por meio do FCAP *Array Software* (BD Biosciences, São Jose, CA, EUA) e, expressos em pg/mL.

Marcadores bioquímicos

Os neutrófilos (cél/mm³), linfócitos (cél/mm³), hematócrito (%) e hemoglobina (g/ dL) foram obtidos a partir do sangue total do paciente e analisados por automação no aparelho BC6200 – Mindray/SP/Brasil.

A razão neutrófilo/linfócito (RNL) foi obtida dividindo o número de neutrófilos pelo número de linfócitos presentes no sangue total (AO et al., 2021).

A albumina sérica (g/ dL) foi analisada por ensaio colorimétrico automatizado pelo equipamento *Dimension* RXL Max – Siemens/SP/Brasil.

Avaliação do estado nutricional

Todas as avaliações foram realizadas na semana do início do estudo e após 8 semanas, após a segunda sessão semanal de HD.

Parâmetros do estado nutricional:

Índice de massa corporal (IMC)

O IMC foi calculado conforme proposto pela WHO (2008). O peso foi aferido em balança calibrada disponível na clínica de diálise. A estatura foi avaliada pelo estadiômetro *Alturaexata*®. Para os pacientes impossibilitados de se levantar, a estatura foi estimada pela altura do joelho (CHUMLEA; GUO; ROCHE, 1988), aferida por fita inelástica (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil).

Circunferência muscular do braço (CMB)

Para obter a CMB foram utilizadas as medidas da dobra cutânea tricipital (DCT) e circunferência do braço (CB). Para avaliação da DCT foi utilizado um adipômetro *Lange*® (*Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland*), conforme protocolo de Lohman; Roche; Martorell (1988) utilizando-se a média de três aferições. A CB foi medida no ponto médio do braço, com uma fita inelástica, em aço plano, da marca *Cescorf*® (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) conforme método

descrito por Frisancho (1974). A CMB foi determinada pela seguinte equação: $[CMB (cm) = CB (cm) - \pi \times [DCT (mm) / 10]$.

Avaliação subjetiva global de 7 pontos (ASG-7p)

Este estudo considerou a ASG-7p proposta para indivíduos em diálise (CANUSA, 1996), validada especificamente para pacientes em HD (STEIBER et al, 2007) com adaptação de Fetter et al (2014).

A ASG-7p contém informações sobre: peso/alteração de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e doenças e comorbidades relacionadas ao estado nutricional. Para cada categoria, obtêm-se uma pontuação de 1 a 7 pontos. O instrumento inclui exame físico que serve como complemento para o diagnóstico final. Cada categoria foi avaliada subjetivamente, considerando a experiência de uma única pesquisadora. Após a aplicação da ASG-7p, as pontuações de cada item foram analisadas concomitantemente com o exame físico, para o diagnóstico final. O diagnóstico obedece a pontuação: 1 a 2, desnutrição severa; 3 a 5, desnutrição leve a moderada; 6 a 7, risco muito leve de desnutrição a bem nutrido (CANUSA, 1996).

Espessura do músculo adutor do polegar (EMAP)

A medida da EMAP (mm) foi realizada com o paciente sentado, obtendo-se a medida da mão do lado sem o acesso vascular, flexionando o antebraço a aproximadamente 90°. Os pacientes foram orientados a manter a mão relaxada e o dedo polegar afastado do restante, formando 90° com o dedo indicador. Com o auxílio de um adipômetro científico Lange® (*Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland*), foi exercida uma pressão contínua de 10 g/mm², e foi pinçado o músculo no centro de um triângulo imaginário formado pelo dedo indicador e o polegar da mão (PEREIRA et al., 2013). Foram realizadas três aferições sequenciais, sendo que a média do valor da EMAP foi considerada para análise.

Análise por impedância bioelétrica (BIA)

A análise por impedância bioelétrica (*bioelectrical impedance analysis-BIA*) foi realizada para a obtenção das medidas de resistência (R) e reatância (Xc), utilizando-se o equipamento portátil tetrapolar *Biodynamics*®, modelo 310e (Biodynamics Corporation -

Seattle, Washington, USA), com corrente elétrica de intensidade de 800 μ A e com frequência simples de 50 kHz. Os eletrodos foram colocados um na superfície dorsal da mão, um sobre o processo estiloide no punho, um sobre a superfície dorsal do pé e outro entre o maléolo lateral e medial do tornozelo. Os pacientes foram avaliados aproximadamente 20 minutos após o procedimento de HD, no lado do corpo sem o acesso vascular, de acordo com a *National Institute of Health* (1996).

Ângulo de fase (AF)

As medidas de R e Xc obtidas pela BIA foram utilizadas para o cálculo do AF (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988): ângulo de fase ($^{\circ}$) = arco tangente $[(Xc(\Omega)/R(\Omega)) \times (180/\pi)]$.

O AF apresenta uma relação positiva com a R e negativa com a Xc. Baixos valores de AF estão associados com alteração na composição corporal, principalmente perda de massa celular corporal (MCC), sugerindo morte ou diminuição da integridade celular, enquanto maiores valores de AF indicam aumento da MCC e maior integridade das membranas celulares (NIH, 1996; SELBERG; SELBERG, 2002; PETERS; JORGETTI; MARTINI, 2006).

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando *Data Analysis and Statistical Software* (STATA, versão 13 para Windows – *Stata Corporation, College Station, TX, USA*). A descrição da amostra foi realizada por frequências absolutas e relativas, médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis avaliadas conforme critérios de normalidade, de acordo com a análise visual do histograma e dos valores de Kurtosis e Skewness. Para verificar a diferença destas variáveis conforme o grupo de intervenção foi utilizado o teste Qui-quadrado no caso de variáveis categóricas e os testes t de Student ou de Mann-Whitney no caso das variáveis numéricas.

Eventuais diferenças promovidas pelos dois tratamentos (suplementação ou placebo) bem como nos diferentes tempos analisados foram detectadas pela análise de variância para medidas repetidas de duas vias (*two-way RM-ANOVA*). Realizou-se o cálculo de mudança relativa por meio da fórmula: $\% \Delta = ((\text{valor final} - \text{valor inicial}) / \text{valor inicial}) \times 100$. Para análise das mudanças percentuais antes e após as intervenções entre as médias do grupo

suplementação e grupo placebo foram realizados os testes t de Student ou Mann-Whitney, conforme simetria dos dados. Realizou-se também o teste t pareado ou de Wilcoxon para verificar a diferença entre os tempos de cada variável, em cada intervenção. O programa Graph Pad Prism 5 foi utilizado para a criação dos gráficos.

Foi realizada a correlação de Spearman para avaliar a correlação entre os parâmetros nutricionais e os marcadores inflamatórios. Foi considerada correlação fraca quando o valor foi de 0 a 0,29; moderada de 0,30–0,69 e forte de 0,70-1,0 (ARANGO, 2005).

O nível de significância estatística considerada foi de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 50 pacientes que realizavam HD na Unidade de Terapia Dialítica 29 foram elegíveis e randomizados em dois grupos (suplementação e placebo). Durante o período de acompanhamento houve 6 perdas (Figura 1). Por fim, 23 indivíduos concluíram a intervenção e foram analisados.

A Tabela 1 apresenta os parâmetros clínicos, marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais dos pacientes estratificados por grupo de tratamento, no momento basal. A partir dos resultados de Kt/V pode-se observar que os pacientes dos dois grupos estavam adequadamente dialisados e não houve diferença entre os grupos, indicando a homogeneidade da amostra.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais na comparação entre os grupos após a suplementação. Por outro lado, na avaliação intragrupo, houve uma redução significativa na IL-10 no grupo suplementação de 11.29 (10.17; 11.70) no basal para 10.17 (10.00; 10.98) após 8 semanas, $p=0.0382$. Análises de variância para medidas repetidas de duas vias (*two-way* RM-ANOVA) não demonstraram efeito significativo no tratamento, tempo e na interação entre o tipo de tratamento e tempo para os marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais avaliados (Tabela 2).

Em relação às mudanças relativas nos marcadores inflamatórios houve redução em TNF- α e IL-6 de 7.08% e 810,95%, respectivamente, no grupo suplementado e no grupo placebo houve aumento de 7.97% e 732,8%, respectivamente. Houve aumento na RNL de 3,99% e na albumina de 2,94% no grupo suplementado; no grupo placebo houve aumento de 12,7 % na RNL e redução da albumina de 2,03% (Tabela 3). Quanto as mudanças relativas nos parâmetros nutricionais houve aumento na EMAP e na ASG de 7 pontos de 12,4 % e 24,2%,

respectivamente no grupo suplementado e no grupo placebo houve aumento de 6,90% e 6,39%, respectivamente (Tabela 3).

A Figura 2. ilustra o comportamento das citocinas inflamatórias nos dois grupos de intervenção.

Foi encontrada correlação negativa fraca entre (% Δ) IL-6 e presença de diabetes *mellitus* (DM) (r: -0.1074, *P*: 0.6256), e correlação positiva fraca entre (% Δ) IL-6 e presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (r: 0.2985, *P*: 0.1664) (dados não mostrados), porém ambas sem significância estatística.

DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a mostrar os efeitos da suplementação com PSL, vitaminas C e E em marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais de pacientes em HD. Nossa hipótese não foi confirmada, sendo que, a suplementação nutricional não diminuiu os marcadores inflamatórios e não melhorou o estado nutricional dos pacientes em HD. No entanto, foi verificada tendência de diminuição de IL-6 e melhora de parâmetros nutricionais no grupo que recebeu a suplementação nutricional.

Em relação aos marcadores inflamatórios avaliados no presente estudo, houve uma redução da IL-6 de 810,95% no grupo suplementado e um aumento de 732,8% no placebo. A grande variabilidade individual nas citocinas inflamatórias em nossa amostra, também foi observada em outros estudos em pacientes em HD (KIM et al., 2010, LISOWSKA et al., 2019).

Poucos estudos avaliaram a eficácia da intervenção com PSL nos marcadores inflamatórios de pacientes em HD (TOMAYKO et al., 2015; SOHRABI et al., 2016; JEONG et al., 2019). Jeong et al. (2019) observaram que doze meses de suplementação com PSL com ou sem exercícios físicos não modificaram os marcadores inflamatórios em pacientes em HD, no entanto, em outros dois ensaios clínicos com hemodialisados, com 6 meses e 8 semanas de duração, respectivamente, (TOMAYKO et al., 2015; SOHRABI et al., 2016) houve redução das concentrações séricas de IL-6 após suplementação com PSL e PSL com vitamina E. Uma das justificativas para a redução da IL-6 com suplementação de PSL é que as proteínas lácteas possam interferir na resposta inflamatória pela inibição do NF- κ B (MALINOWSKI et al., 2014; MARCONE et al., 2015; HEALY et al., 2016). Seja, a via do NF- κ B, poderia ser inibida pelos aminoácidos glutamina, leucina e prolina, presentes nas PSL (VAN MEIJL; POPEIJUS; KENSINL, 2010). Dessa forma, as PSL atenuariam o TNF- α induzido por expressão gênica inflamatória por inibição do NF- κ B (SILVA et al., 2017). Além disso, as PSL possuem

lactoferrina, proteína com atividade anti-inflamatória (GONZÁLEZ-CHÁVEZ et al., 2009; LEGRAND, 2016; WANG et al., 2017), que poderia inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 (MATTSBY-BALTZER et al., 1996; HAVERSEN et al., 2002; SOUSA et al., 2012). O estado inflamatório e o estresse oxidativo são inter-relacionados e sinérgicos na DRC (BISWAS, 2016; LIAKOPOULOS et al., 2017). Apesar dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao elo entre o estresse oxidativo e a inflamação em pacientes com DRC ainda não estarem totalmente elucidados, é reconhecido que as mitocôndrias são extremamente suscetíveis ao estresse oxidativo, o que propicia uma superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs) (GALVAN; VERDE; DANESH, 2017) e ativação do inflamassoma e NF- κ B, que desencadeiam o processo inflamatório (MAFRA, et al., 2018). As PSL também são ricas em aminoácidos cisteína. Com alta concentração desses aminoácidos, há aumento na função imunológica por meio da conversão intracelular do antioxidante glutatona (MARSHALL, 2004). A glutationilação, ou seja, a formação de dissulfetos mistos entre cisteínas e glutatona (GSH/cisteína), é uma modificação reversível pós-tradução catalisada por diferentes oxidoredutases celulares, pela qual o estado redox da célula modula a função da proteína (CHECCONI et al., 2019). Vários estudos têm mostrado que a glutationilação, por meio da ligação de glutatona ao domínio de ligação ao DNA, é capaz de regular a atividade da via do NF- κ B (KLATT et al., 1999; QANUNGO et al., 2007). Em particular, foi descrito que a subunidade p65 do NF- κ B é glutationilada em diferentes condições, como após a suplementação de GSH, o que leva à inibição da ligação ao DNA (QANUNGO et al., 2007). Sendo assim, a glutationilação tem papel na via do NF- κ B por inibição da ligação ao DNA e atividade transcricional, podendo assim, reduzir marcadores inflamatórios (CHECCONI et al., 2019).

A vitamina C é o antioxidante hidrossolúvel mais importante nos fluidos extracelulares. É capaz de neutralizar EROs na fase aquosa antes do início da peroxidação lipídica. Apesar de haver estudos contraditórios em relação aos efeitos anti-inflamatórios da vitamina C em pacientes em HD (FUMERON et al., 2005; ZHANG et al., 2013; CHAGHOURI et al., 2021; MARTINS et al., 2021), é atribuída a essa vitamina a propriedade de modular a atividade do NF- κ B (ELLULU et al., 2017). A vitamina C pode reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (CHAGHOURI et al., 2021) (como TNF- α e IL-6), por meio da modulação do NF- κ B de pelo menos duas maneiras (CERULLO et al., 2020): 1) através de sua forma reduzida (ascorbato), pela neutralização das EROs e inibição da sinalização relacionada a EROs para a transcrição da NF- κ B (PENG et al., 2005; MAIUOLO et al., 2018; THOMA; LIGHTFOOT, 2018); 2) por meio de sua forma oxidada (desidroascorbato), produzida em

consequência da neutralização de EROs, por inibir diretamente a atividade de várias quinases (MAPK p38, I κ B quinase α e β) envolvidas na ativação de NF- κ B, mediada por TNF- α (BOWIE; O'NEIL, 2000; CÁRCAMO et al., 2002; CÁRCAMO et al., 2004). Por outro lado, a vitamina E é um importante antioxidante lipossolúvel e atua na neutralização do ânion superóxido, regulando positivamente a atividade de enzimas antioxidantes e protegendo os ácidos graxos das membranas da peroxidação lipídica (IANNITTI; PALMIERI, 2009; MODI et al., 2015). Os tocoferóis regulam a lipoxigenase, PKC, MAPK e as vias NF- κ B (COOK-MILLS; MCCARY, 2010), o α -tocoferol bloqueia a ativação da proteína C quinase e bloqueia a ativação da via NF- κ B por peróxido de hidrogênio em vários tipos celulares (TRABER; PACKER, 1995; BERDNIKOVS et al., 2009).

Postula-se que a vitamina C tenha a capacidade de regenerar a vitamina E (SIES et al., 1992; CERULLO et al., 2020). A vitamina E, como um potente antioxidante, auxilia na redução do estresse oxidativo em pacientes em HD e demonstrou reduzir a expressão de NF- κ B, diminuindo os níveis de citocinas inflamatórias como a IL-6 (AHMADI et al., 2013). Para replicar seus efeitos antioxidantes, a vitamina E atua sinergicamente com a vitamina C, pela qual seu radical tocoferoxil é reduzido (STRAIN et al., 1992; CERULLO et al., 2020). A hipótese do efeito sinérgico das PSL e vitaminas C e E na redução da produção das citocinas pró - inflamatórias pela inibição da via do NF- κ B é apresentada na Figura 3.

A RNL é um marcador útil para determinar o estado inflamatório, sendo utilizada a contagem de neutrófilos, que representa a imunidade inata, e a contagem de linfócitos, que se refere à imunidade adaptativa (GASTEIGER; RUDENSKY, 2014). A RNL elevada desempenha papel importante na predição de mortalidade de pacientes com DRC (AO et al., 2021). Em nosso estudo, houve um aumento da RNL nos dois grupos de intervenção, no entanto, foi cerca de três vezes maior no grupo placebo.

Não foram encontrados resultados significativos na albumina sérica após a intervenção (houve aumento de 2,4% no grupo suplementado e redução de 2,07% no placebo). De acordo com metanálise (16 estudos publicados com 790 pacientes com DRC) suplementos nutricionais orais à base de proteína contribuíram para maior aumento na albumina sérica no grupo suplementado em comparação com o grupo controle (MAH et al., 2020). A suplementação com PSL e vitaminas C e E no presente estudo fez pouco ou nenhum efeito nos parâmetros do estado nutricional, corroborando com metanálise de JY et al., 2020, que avaliou o efeito de suplementos nutricionais proteicos em desfechos do estado nutricional de pacientes com DRC. Além disso, hipótese que não pode ser descartada para a ausência de alterações nos parâmetros nutricionais mesmo com a suplementação é a resistência anabólica, consequente da atrofia do

músculo esquelético, desuso muscular e presença de comorbidades como HAS e DM. A resistência anabólica refere-se à estimulação reduzida da síntese de proteína muscular após uma dose de proteína / aminoácidos e contribuiu para o declínio da massa muscular esquelética (MORTON et al., 2018; VAN VLIET et al., 2018).

Foram realizadas análises adicionais para verificar a correlação entre os marcadores inflamatórios e nutricionais no presente estudo (dados não demonstrados). O AF é um indicador do estado nutricional e é utilizado como indicador prognóstico em pacientes com DRC (TAN et al., 2019; SAITOH et al., 2020). Foi encontrada correlação negativa forte entre as mudanças relativas (% Δ) IL6 e AF (r : -0,8810, p : 0,039) no grupo suplementado. Também foi encontrada correlação negativa forte entre % Δ IL6 e ASG de 7 pontos (r : -0,7705, p : 0,0013) no grupo placebo. Esses resultados evidenciam correlação forte do estado inflamatório (IL-6) com pior estado nutricional (AF e ASG-7p).

O pequeno número amostral foi um fator limitante do estudo. A perda de pacientes durante o estudo reduziu principalmente o grupo suplementação. Além disso, o desenho do estudo teve que ser modificado devido à pandemia de COVID-19. O pequeno tamanho amostral impediu a estratificação por sexo, tempo de HD e comorbidades, além disso, os pacientes que faziam HD duas vezes por semana ingeriram a terceira dose semanal da suplementação no domicílio. Também, não foram dosadas as concentrações de vitaminas C e E antes e após a intervenção. No entanto, não houve diferença estatística nos indicadores nutricionais entre os grupos, no início do estudo. Também deve ser considerado a ausência da avaliação de consumo alimentar, e, talvez o tempo de intervenção. Destaca-se que, antes do início do estudo foi realizada recomendação dietética, visando contemplar as necessidades proteicas e energéticas de cada paciente e, além disso, foi realizado aconselhamento nutricional (não analítico) durante todo o período do estudo. Ainda, como a suplementação foi padronizada para todos os pacientes, os resultados podem não demonstrar o efeito dose dependente das suplementações.

Embora consideremos essas limitações, nosso estudo deve ser caracterizado como original, relevante e pioneiro em analisar o efeito da suplementação conjunta de PSL e das vitaminas C e E. Deve ser ressaltado que, para minimizar os vieses metodológicos, aplicaram-se: randomização, estratificação e duplo-cegamento, e que, apesar de não haver grupo controle, houve um grupo que recebeu intervenção (placebo).

Em conclusão, a suplementação com PSL, vitamina C e E não diminuiu os marcadores inflamatórios e/ou melhorou os parâmetros do estado nutricional dos pacientes analisados, no entanto, houve uma redução percentual considerável da IL-6 no grupo suplementado e aumento

no grupo placebo, justificando estudos futuros com maior número de pacientes, maior dose e intervenções mais longas.

Agradecimentos

Os autores são muito gratos a todos os pacientes que voluntariamente participaram do estudo e aos profissionais de saúde da Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, que prestaram total apoio aos pesquisadores durante a realização da pesquisa. Assim como, ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina por todo o apoio acadêmico e financeiro.

Além disso, os autores agradecem à Farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli) pela doação das vitaminas C, E e celulose microcristalina; à empresa Fumacense pela doação da farinha de arroz Risovita; e, à NutriCenter pela venda do suplemento de PSL com preço reduzido para a realização da pesquisa.

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Programa de Bolsas Demanda Social/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

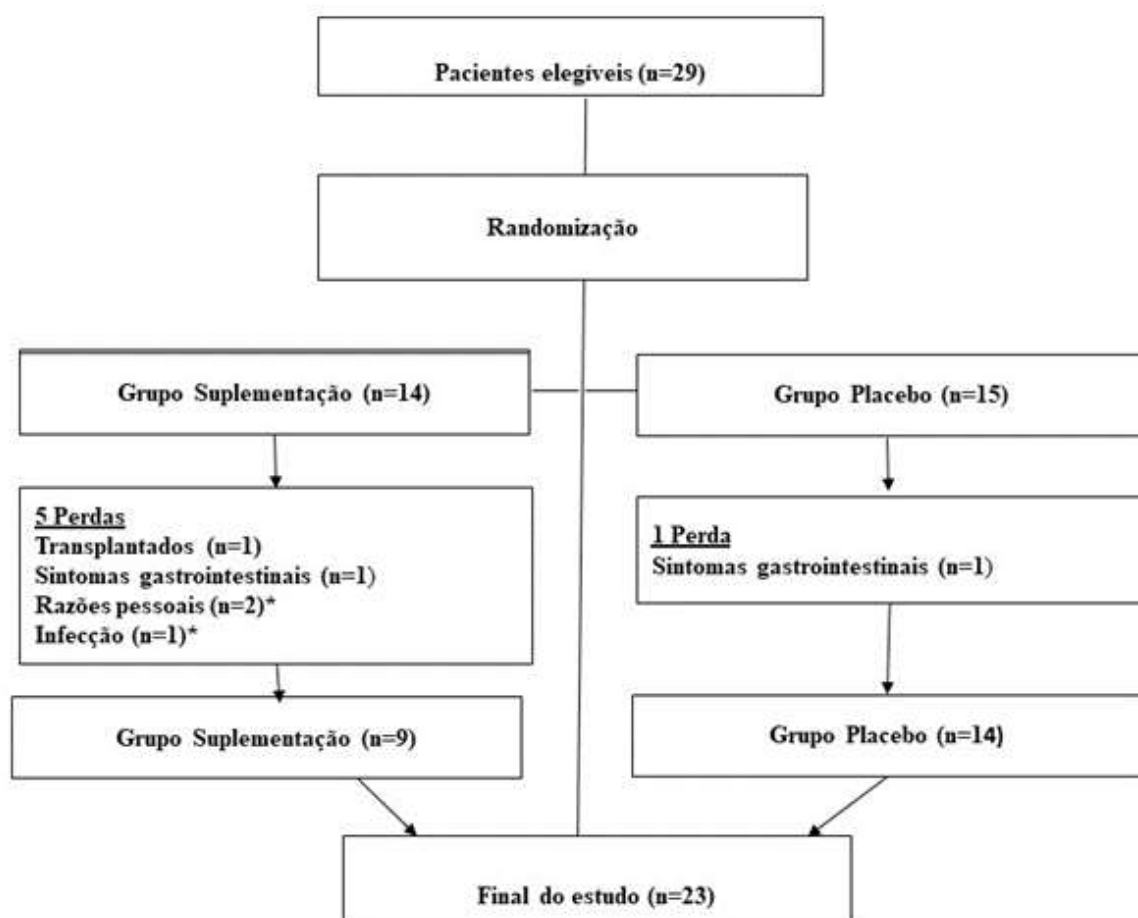


Figura 1. Fluxograma do estudo.

*Dois pacientes do grupo suplementação receberam o suplemento até o final do estudo, porém, não foi possível realizar a coleta de sangue final (um caso de infecção e outro caso de falta na HD por medo da pandemia COVID-19), sendo excluídos da pesquisa.

Tabela 1. Parâmetros clínicos, marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais de pacientes submetidos à hemodiálise estratificados por tipo de intervenção no momento basal, na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC, 2020.

	Suplementação (n=9)	Placebo (n=14)	P
Idade (anos)	54.9 (± 12.7)	54.0 (± 13.8)	0.878 ^a
Sexo (n, % mulheres)**	6 (40%)	9 (60%)	0.907 ^b
Tabagismo			
Fumante	1 (11.1 %)	0 (0.00%)	0.315 ^b
Ex-fumante	2 (22.2%)	6 (42.9%)	
Nunca	6 (66.7%)	8 (57.2%)	
Comorbidades - n (%)**			
Hipertensão arterial sistêmica	8 (88.8%)	13 (92.9%)	0.742 ^b
Diabetes <i>mellitus</i>	5 (55.5%)	9 (64.3%)	0.675 ^b
Outras	1 (11.1%)	3 (21.4%)	0.524 ^b
Tempo de hemodiálise (meses)	27.0(± 11.2)	27.8(± 22.7)	0.9264 ^a
Frequência de HD**			0.809 ^b
3 vezes	6 (66.6%)	10 (71.4%)	
2 vezes	3 (33.3%)	4 (28.6%)	
Dose de diálise (Kt/V)	1.26 (± 0.25)	1.33(± 0.28)	0.5399 ^a
Marcadores inflamatórios			
IL-12p70 (pg/mL)	11.15(10.66; 61.80)	11.82 (8.90; 12.59)	0.6592 ^c
TNF- α (pg/mL)	13.56± 1.18	13.02±1.83	0.4403 ^a
IL-10 (pg/mL)	11.29(10.17; 11.70)	9.94(8.97; 11.03)	0.1474 ^c
IL-6 (pg/mL)	19.79±111.29	18.52±7.81	0.7516 ^a
IL-8 (pg/mL)	33.59(29.27; 50.03)	31.83(24.90; 41.42)	0.5708 ^c
Parâmetros bioquímicos			
Razão Neutrófilo/linfócito	2.78 (1.87; 6.22)	2.93 (2.19;4.98)	0.9498 ^c
Hemoglobina (g/dL)	10,72 (±1,93)	9,74 (±1,74)	0.2168 ^a
Hematócrito (%)	32,73 (±5,09)	30,35 (±5,31)	0.2979 ^a
Albumina (g/dL)	3,35 (±0,57)	3,35 (± 0,28)	0.9539 ^a
Estado nutricional			
Peso (kg)	69.44 (±14.6)	78.31(±22.4)	0.3060 ^a
IMC (kg/m ²)	26.76 (±4.95)	29.90 (±5.63)	0.1866 ^a
ASG- 7p	4.78 (±2.17)	5.43 (±1.79)	0.4410 ^a
EMAP(mm)	12.33 (±2.84)	13.47 (±2.44)	0.3176 ^a
CMB (cm)	25.1 (± 3.35)	25.5 (± 3.14)	0.8000 ^a
Ângulo de fase (°)	6.51 (±1.17)	5.94 (±1.11)	0.2838 ^a

Dados apresentados como média e desvio-padrão **Frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas; HD- hemodiálise; IL –interleucina; TNF- α -*Tumor necrosis fator α* (fator de necrose tumoral α); IMC- índice de massa corporal; ASG 7p- avaliação subjetiva global de 7 pontos; EMAP- espessura do músculo adutor do polegar; CMB- circunferência muscular do braço

^aTeste *T* de Student, ^bTeste qui-quadrado, ^cTeste Mann-Whitney * P<0.05

Tabela 2. Efeito da intervenção nos marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais de pacientes submetidos à hemodiálise na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC, 2020 (continua)

Variável	Grupo Suplementação (n=9)			Grupo Placebo (n=14)			P		
	T0	T8	P	T0	T8	P	P ^c (G1 vs G2)	P ^d (T0 vs T8)	P ^e (G vs T)
IL12-p70 (pg/mL)	11.15 (10.66; 61.80)	8.69 (7.06; 8.89)	0.1386 ^b	11.82 (8.90; 12.59)	7.68 (6.99;366.01)	0.7299 ^b	0.8305	0.6509	0.6693
TNF-α (pg/mL)	13.56 ± 1.18	12.55± 1.78	0.1394 ^a	13.02± 1.83	13.98±4.74	0.4551 ^a	0.6531	0.9747	0.2431
IL-10 (pg/mL)	11.29 (10.17; 11.70)	10.17 (10.00; 10.98)	0.0382^{b*}	9.94 (8.97; 11.03)	10.54 (10.21;11.51)	0.7299 ^b	0.2469	0.2120	0.1972
IL-6 (pg/mL)	19.79±111.29	22.30± 14.93	0.6407 ^a	18.52± 7.81	19.64±9.18	0.6688 ^a	0.5992	0.4935	0.7925
IL-8 (pg/mL)	33.59 (29.27; 50.03)	43.65 (23.85; 66.34)	0.3139 ^b	31.83 (24.90;41.42)	27.02 (23.71;35.50)	0.1981 ^b	0.7125	0.7849	0.0995
RNL	2.78 (1.87;6.22)	3.36 (2.50;4.35)	0.4434 ^b	2.93 (2.19; 4.98)	3.14 (2.76;4.17)	0.3967 ^b	0.7737	0.4127	0.5826
Hemoglobina (g/dL)	10.72 ±1.93	10.13±2.02	0.1944 ^a	9.74 ±1.74	9.46 ±1.48	0.5430 ^a	0.2340	0.1965	0.6382

Hematócrito (%)	32.73 ±5.09	31.23 ±5,75	0.2555 ^a	30.35±5.31	29,66±4,78	0.6249 ^a	0.3316	0.2812	0.6845
Albumina (g/dL)	3.35 ±0.57	3.33±0.23	0.9415 ^a	3.35 ± 0.28	3,29± 0,44	0.4413 ^a	0.9196	0.6574	0.7707
Peso (kg)	69.44± 14.56	69.03±14.36	0.2100 ^a	78.31±22.38	78.16± 22.41	0.7903 ^a	0.298	0.4399	0.7069
IMC (kg/m ²)	26.76± 4.95	25.89±4.98	0.2805 ^a	29.90± 5.63	29.84± 5.82	0.8022 ^a	0.6125	0.2939	0.4623
ASG-7p (pontuação)	4.78 ± 2.17	4.89± 1.27	0.8337 ^a	5.43 ± 1.79	5.43 ± 1.65	1.000 ^a	0.4008	0.8374	0.8374
EMAP (mm)	12.33 ± 2.84	13.44± 2.82	0.1788 ^a	13.47± 2.44	14.10± 2.45	0.4377 ^a	0.3579	0.1454	0.6753
CMB (cm)	25.12±3.35	24.53±3.95	0.1917 ^a	25.47±3.14	25.50±3.21	0.9626 ^a	0.6386	0.4600	0.4208
AF (°)	#6.51±1.17	#6.65±1.25	0.5887 ^a	#5.95±1.11	# 6.07± 1.32	0.5102 ^a	0.2906	0.3914	0.9428

G1- grupo suplementação; G2- grupo placebo; T0- basal; T8- após 8 semanas.

IL–interleucina; TNF- α - *Tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral α); RNL- razão neutrófilo/linfócito; IMC- índice de massa corporal; ASG 7p- avaliação subjetiva global de 7 pontos; EMAP- espessura do músculo adutor do polegar; CMB- circunferência muscular do braço; AF- ângulo de fase.

#dados faltantes de 1 paciente

^aTeste t pareado (média e desvio-padrão), ^bteste Wilcoxon- Mediana e intervalo interquartil –^cAnova de medidas repetidas de 2 vias – análise por grupo; ^dAnova de medidas repetidas de 2 vias – análise por tempo; ^eAnova de medidas repetidas de 2 vias – análise por interação grupo e tempo

*P<0.05

Tabela 3. Mudanças relativas (% Δ) após a intervenção nos marcadores inflamatórios e parâmetros nutricionais de pacientes submetidos à hemodiálise na Unidade de Terapia Dialítica do HU- UFSC, 2020.

Variável	Grupo suplementação (n=9)	Grupo placebo (n=14)	P ^a
IL-12p70 (pg/mL)	647.03 ± 2096.433 (-964.43 a 2258.49)	573.88± 1591.96 (-345.29 a 1493.06)	0.2314
TNF-α (pg/mL)	-7.08 ± 13.46 (-17.43 a 3.27)	7.97± (-12.40 a 28.34)	0.5287
IL-10 (pg/mL)	-100.28± 64.55 (-149.90 a -50.66)	-73.88± 47.92 (-101.55 a -46.21)	0.2314
IL-6 (pg/mL)	-810.95± 2316.37 (-2591.47 a 969.57)	732.79± 1812.43 (-313.68 a 1779.26)	0.1658
IL-8 (pg/mL)	-251.19± 108.86 (-334.86 a -167.51)	-243.24± 201.78 (-359.75 a -126.74)	0.5708
RNL	3.99± 40.4 (-27.1 a 35.0)	12.7± 36.3 (-8.25 a 33.7)	0.6143
Hemoglobina (g/dL)	-5.32± 10.8(-13.6 a 2.98)	-281.0 ± 1048.1(-886.2a 324.1)	0.8501
Hematócrito (%)	-4.54± 10.5(-12.6 a 3.57)	-0.66± 1 18.7(-11.4 a 10.1)	0.9498
Albumina (g/dL)	2.94± 24.6 (-16.0 a 21.8)	-2.03± 9.49 (-7.51 a 3.46)	0.1382
Peso (kg)	-0.55 ± 1.33 (-1.57 a 0.48)	-0.32± 2.82 (-1.94 a 1.31)	0.3447
IMC (kg/m ²)	-2.97±7.79 (-8.96 a 3.02)	-0.29±2.85 (-1.94 a 1.35)	0.2568
ASG-7p	24.2 ± 20.2 (-22.5 a 70.9)	6.39 ± 20.2 (-12.7 a 25.5)	0.6214
EMAP (mm)	12.4 ± 26.4 (-7.90 a 32.7)	6.90 ± 20.3 (-4.80 a 18.6)	0.8997
CMB (cm)	-2.57±5.05 (-6.46 a 1.31)	0.35±8.01 (-4.27 a 4.97)	0.3135
Ângulo de fase (°)	2.22 ± 11.8 (-7.69 a 12.1) [#]	1.96± 10.9 (-4.62 a 8.54) [#]	0.7721

IL–interleucina; TNF- α - *Tumor necrosis fator α* (fator de necrose tumoral α); RNL- razão neutrófilo/linfócito; IMC- índice de massa corporal; ASG 7p- avaliação subjetiva global de 7 pontos; EMAP- espessura do músculo adutor do polegar; CMB- circunferência muscular do braço

[#]dados faltantes de 1 paciente

^aTeste Mann-Whitney

*P<0.05

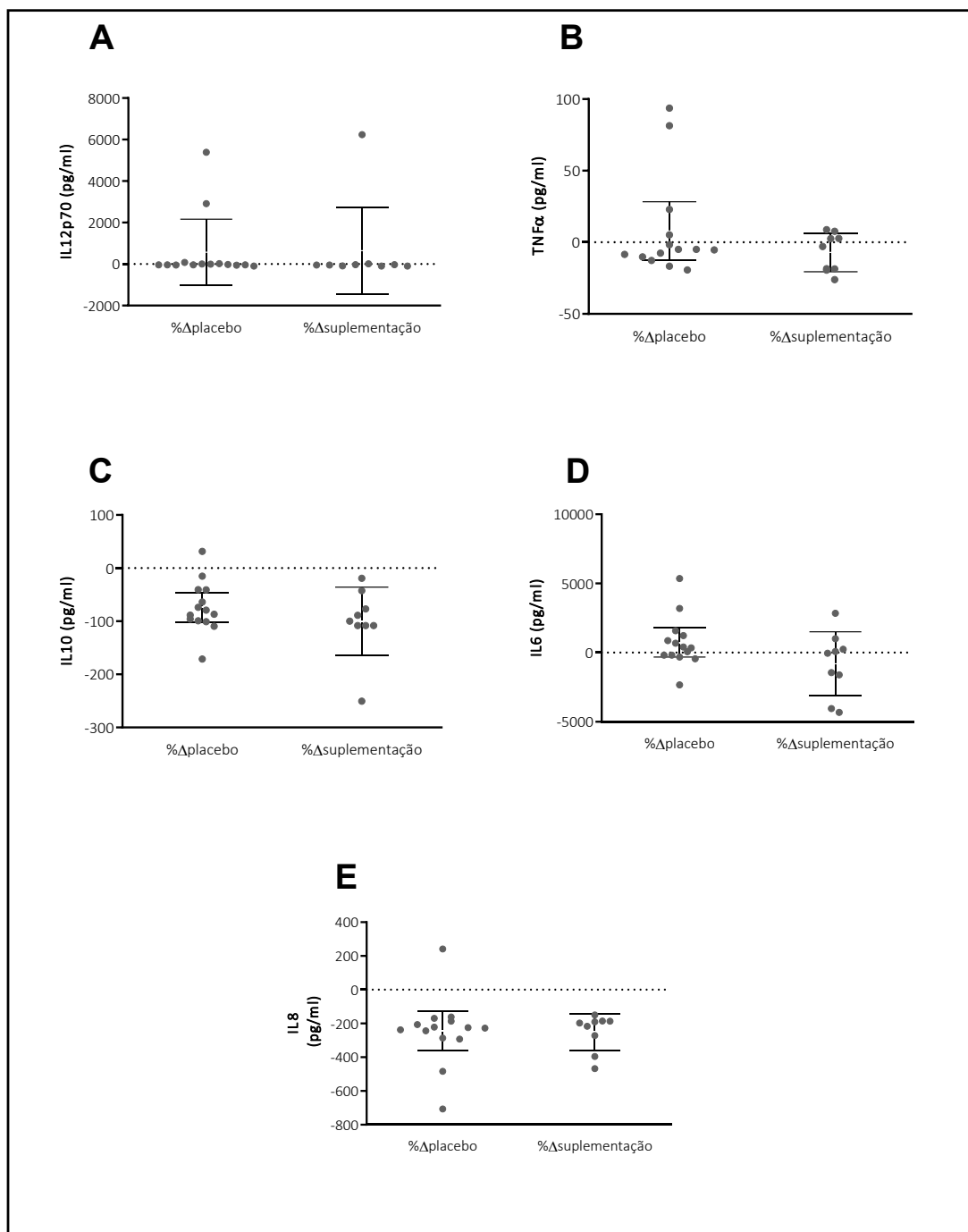


Figura 2. Mudanças relativas (% Δ) após a intervenção nutricional nos marcadores inflamatórios dos pacientes submetidos à hemodiálise na Unidade de Terapia Dialítica do HU- UFSC, 2020. IL – interleucina; TNF- α - *Tumor necrosis factor α* (fator de necrose tumoral α)

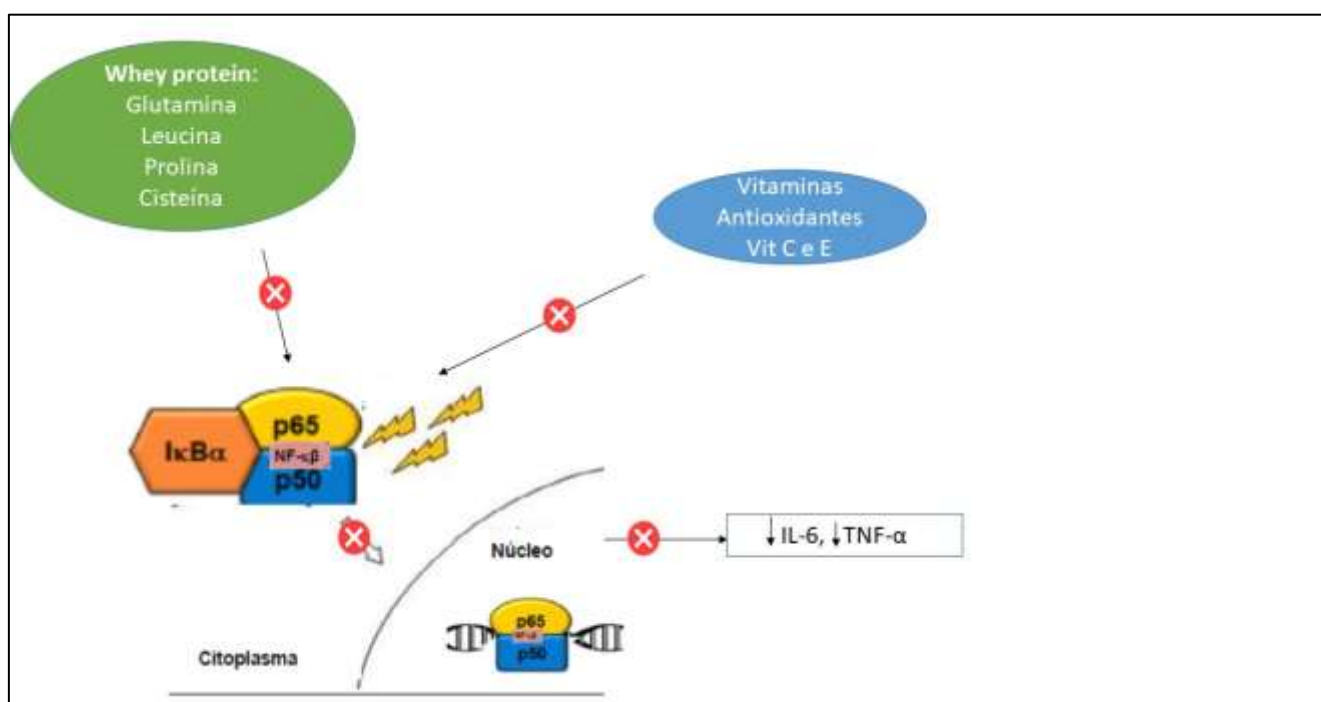


Figura 3. Hipótese da ação das proteínas do soro do leite, vitaminas C e E na inibição da ativação do NF-κB (subunidade p65) e consequente translocação para o núcleo com redução na produção de marcadores inflamatórios (IL6 e TNF-α).

Fonte: Autor (2021).

Tabela Suplementar 1. Composição de aminoácidos do módulo proteico.

Aminoácidos	Dose- 1 dia (20g)	Dose- 1 semana (60 g)
Indispensáveis		
Lisina (g)	1,80	5,40
Treonina (g)	1,40	4,20
Metionina (g)	0,40	1,20
Fenilalanina (g)	0,56	1,68
Triptofano (g)	0,36	1,08
Valina (g)	1,16	3,48
Leucina (g)	2,00	6,00
Isoleucina (g)	1,32	3,96
Condicionalmente indispensáveis		
Tirosina (g)	0,56	1,68
Cisteína (g)	0,48	1,44
Taurina (g)	-	-
Histidina (g)	0,36	1,08
Arginina (g)	0,36	1,08
Glutamina (g)	1,08	3,24
Dispensáveis (não essenciais)		
Glicina	0,32	0,96
Alanina	0,96	2,88
Prolina	1,28	3,84
Serina	1,00	3,00
Ácido Glutâmico	2,32	6,96
Ácido Aspártico e Asparagina	2,08	6,24

Fonte: Ficha técnica do Fresubin Protein Powder

Tabela Suplementar 2. Contribuição nutricional de 20g do módulo proteico e seu placebo (farinha de arroz branca).

Nutrientes	Módulo proteico (20g)	Farinha de arroz (20g)
Energia (Kcal)	72	73,2
Proteína (g)	17,6	1,36
Lipídeos (g)	0,2	0,28
Carboidrato (g)	0,2	16,4
Cálcio (mg)	12	0,20
Fósforo (mg)	48	7,2
Sódio (mg)	110	0
Potássio (mg)	240	2,60
Vitamina C (mg)	-	-
Vitamina E (mg)	-	-

Fonte: Ficha técnica do Fresubin Protein Powder e da farinha de arroz branca da Risovita.

Referências Bibliográficas

1. Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D et al (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am. J. Kidney Dis* **76** Suppl 1, S1–S107.
2. Mah, J. Y., Choy, S. W., Roberts, M. A et al (2020). Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev*, **5**, CD012616.
3. Rapa, S. F., Di Iorio, B. R., Campiglia, P. et al (2019). Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci* **21**, 263.
4. Kalantar-Zadeh, K., Ikizler, T. A. (2013). Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* **23**, 157–163.
5. Kang, S. S., Chang, J. W., & Park, Y. (2017). Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients* **9**, 399.
- 6; Haraguchi, F.K.; Abreu, W.C.; Paula, H. (2006). Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Rev. Nutr.*, **19**,479-488.
7. Sousa, G. T., Lira, F. S., Rosa, J. C. et al (2012). Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review *Lipids Health Dis.*, **11**, 1-9.
8. Hill, D. J., & Milner, R. D. (1985). Insulin as a growth factor. *Pediatr. Res*, **19**, 879–886.
9. Gaudel, C., Nongonierma, A. B., Maher, S et al (2013). A whey protein hydrolysate promotes insulinotropic activity in a clonal pancreatic β -cell line and enhances glycemic function in ob/ob mice . *J Nutr*, **143**, 1109–1114.
10. Chen, W. C., Huang, W. C., Chiu, C. C et al (2014). Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. *Med Sci Sports Exerc*, **46**, 1517–1524.
11. Sohrabi, Z., Eftekhari, M. H., Eskandari, M. H et al (2016). Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis*, **68**, 122–130.
12. Malinowski, J., Klempt, M., Clawin-Rädecker et al. (2014). Identification of a NF κ B inhibitory peptide from tryptic β -casein hydrolysate. *Food Chem*, **165**, 129–133.
13. Marcone, S., Haughton, K., Simpson, P. J., et al (2015). Milk-derived bioactive peptides inhibit human endothelial-monocyte interactions via PPAR- γ dependent regulation of NF- κ B. *J Inflamm* **12**,1.
14. Healy NP, Kirwan AM, McArdle MA, et al (2016). A casein hydrolysate protects mice against high fat diet induced hyperglycemia by attenuating NLRP3 inflammasome-mediated inflammation and improving insulin signaling. *Mol Nutr Food Res*, **60**, 2421-2432.
15. Moretti, H. D., Johnson, A. M., & Keeling-Hathaway, T. J. (2009). Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*, **19**, 298–303.
16. Richter A, Kuhlmann MK, Seibert E, et al. (2008) Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, **23**, 2058-2063.
17. Forman H, Zhang H, Rinna A (2009). Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.*; **30**,1–12.
18. Cerullo, G., Negro, M., Parimbelli, M, et al. (2020). The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID- *Front Immunol.*, **11**, 574029.
19. Cook-Mills, J. M., & McCary, C. A. (2010). Isoforms of vitamin E differentially regulate inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Target*, **10**, 348–366.
20. Berdnikovs S, Abdala-Valencia H, McCary C, et al. (2009). Isoforms of Vitamin E have Opposing Immunoregulatory Functions during Inflammation by Regulating Leukocyte Recruitment. *J Immunol*; **182**, 4395–4405.
21. Klatt, P.; Molina, E.P.; De Lacoba, M.G, et al. (1999). Redox regulation of c-Jun DNA binding by reversible S-glutathiolation. *FASEB J*, **13**, 1481–1490.
22. Marshall, K. (2004). Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev*, **9**,136-56.

23. Qanungo, S.; Starke, D.W.; Pai, H.V., et al (2007) Glutathione supplementation potentiates hypoxic apoptosis by S-glutathionylation of p65-NFkappaB. *J. Biol. Chem.* **282**, 18427–18436.
24. Fouque, D., Vennegoor, M., Ter Wee, P., et al. (2007). EBPG guideline on nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant*, **22**, ii45–ii87.
25. World Health Organization (2008). BMI classification. Geneva, Switzerland. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (accessed May 2021).
26. Chumlea WC, Guo S, Roche AF *et al* (1988). Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc.* **88**, 564-568.
27. Lohman, T. G., Roche, A.F., Martorell, R (1988). Anthropometric standardization reference manual. New York: Champaign Human Kinetics Books.
28. Frisancho AR (1974). Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr.* **27**, 1052-1058.
29. CANUSA (1996). Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group. *J. Am. Soc. Nephrol*, **7**, 198–207.
30. Steiber, A., Leon, J. B., Secker, D *et al* (2007). Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *J Ren Nutr*, **17**, 336–342.
31. Fetter, R. L., Bigogno, F. G., Oliveira, F. G. P *et al* (2014). Adaptação transcultural para o português de instrumentos de avaliação do estado nutricional de pacientes em diálise. *J Bras Nefrol*, **36**, 176-185.
32. Pereira, R. A., Caetano, A. L., Cuppari, L *et al* (2013). Espessura do músculo adutor do polegar como preditor da força de preensão manual nos pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol*, **35**, 177-184.
33. National Institute of Health (NIH). Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. (1996). *Am J Clin Nutr*, **64**, 524S–532S
34. Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C., & Roche, A. F. (1988). Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*, **48**, 16–23.
35. Selberg, O., Selberg, D. (2002). Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Appl. Physiol*, **86**, 509–516.
36. Peters, B. S., Jorgetti, V., & Martini, L. A. (2006). Body composition changes in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy measured by conventional and vector bioimpedance analysis. *Br. J. Nutr*, **95**, 353–357.
37. Arango, H.G. (2005). *Bioestatística: Teórica e Computacional*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 423 p.
38. Kim, H. W., Woo, Y. S., Yang, H. N., et al (2011). Primed monocytes: putative culprits of chronic low-grade inflammation and impaired innate immune responses in patients on hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*, **15**, 258–263.
39. Lisowska, K. A., Pindel, M., Pietruczuk, K., et al. (2019). The influence of a single hemodialysis procedure on human T lymphocytes. *Sci Rep.*, **9**, 5041.
40. Tomayko E. J. Kistler B.M., Fitschen P.J., et al (2015). Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.*, **25**, 276-83.
41. Sohrabi, Z., Eftekhari, M. H., Eskandari, M. H *et al* (2016). Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis.*, **68**, 122–130.
42. Jeong, J. H., Biruete, A., Tomayko, E. J., et al. (2019). Results from the randomized controlled IHOPE trial suggest no effects of oral protein supplementation and exercise training on physical function in hemodialysis patients. *Kidney Int.* **96**, 777–786.
43. Van meijl, L.E.C.; Popeijus, H.E., Mensink, R.P (2010). Amino acids stimulate Akt phosphorylation and reduce IL-8 production and NF-κB activity in HepG2 liver cells. *Mol Nutr Food Res.* **54**, 1568-1573.

44. Da Silva MS, Bigo C, Barbier O, Rudkowska I (2017). Whey protein hydrolysate and branched-chain amino acids downregulate inflammation-related genes in vascular endothelial cells. *Nutr Res.* **38**, 43-51.
45. González-Chávez, S. A., Arévalo-Gallegos, S., & Rascón-Cruz, Q. (2009). Lactoferrin: structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents.*, **33**-301-e18.
46. Legrand, D. (2016). Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *J Pediatr.*, **173**, S10-S15.
47. Wang, B., Timilsena, Y. P., Blanch, E., & Adhikari, B. (2019). Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, **59**, 580–596.
48. Mattsby-Baltzer, I., Roseanu, A., Motas, C., et al. (1996) Lactoferrin or a fragment thereof inhibits the endotoxin-induced interleukin-6 response in human monocytic cells. *Pediatr Res*, **40**,257-62
49. Håversen, L., Ohlsson, B. G., Hahn-Zoric, M., et al. (2002). Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol.*, **220**, 83–95.
50. Sousa G.T., Lira F.S, Rosa J.C, et al. (2012) Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids Health Dis*,**10**;11:67.
51. Biswas, S.K (2016). Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidante paradox? *Oxid Med Cell Longev*, 5698931.
52. Liakopoulos, V., Roumeliotis, S., Gorny, X., et al. (2017). Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*, 3081856.
53. Galvan, D. L., Green, N. H., Danesh, F. R. (2017). The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, **92**, 1051–1057.
54. Mafra, D., Gidlund, E.K., Borges, N.A., et al. (2018). Bioactive food and exercise in chronic kidney disease: Targeting the mitochondria. *Eur J Clin Invest.* 2018,**48**, e13020.
55. Checconi, P., Limongi, D., Baldelli, S., et al (2019). Role of Glutathionylation in Infection and Inflammation. *Nutrients*, **11**, 1952.
56. Fumeron, C., Nguyen-Khoa, T., Saltiel, C., et al (2005). Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.*, **20**,1874-1879.
57. Zhang, K., Li, Y., Cheng, X. et al. (2013). Cross-over study of influence of oral vitamin C supplementation on inflammatory status in maintenance hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* **14**;14-25.
58. Chaghouri P, Maalouf N, Peters SL, et al (2021). Two Faces of Vitamin C in Hemodialysis Patients: Relation to Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*,**13**,791.
59. Martins, M. L., Silva, A.T., Machado, R.P., et al. (2021). Vitamin C decreases reduced glutathione in chronic haemodialysis patients: a pilot, randomised, double-blind trial. *Int Urol Nephrol.* **53**, 1695–1704.
60. Peng, Y., Kwok, K.H., Yang, P.H., et al. (2005). Ascorbic acid inhibits ROS production, NF-κB activation and prevents ethanol-induced growth retardation and microencephaly. *Neuropharmacology*, **48**, 426–34.
61. Maiuolo, J., Maretta, A., Gliozzi, M., et al. (2018). Ethanol-induced cardiomyocyte toxicity implicit autophagy and NFκB transcription factor. *Pharmacol Res* **133**, 141–50.
62. Thoma, A., Lightfoot, A.P. (2018). Nf-kb and inflammatory cytokine signalling: Role in skeletal muscle atrophy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*,**1088**, 267–79.
63. Bowie, A.G, O'Neill, L.A.J. (2000) Vitamin C Inhibits NF-kB Activation by TNF Via the Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *J Immunol*, **165**, 7180–8.
64. Cárcamo, J.M. Pedraza, A., Bórquez-Ojeda, O. et al. (2002). Vitamin C suppresses TNFα-induced NFκB activation by inhibiting IκBa phosphorylation. *Biochemistry*, **41**, 12995–3002.
65. Cárcamo, J.M, Pedraza, A., Bórquez-Ojeda, O. et al. (2004). Vitamin C Is a Kinase Inhibitor: Dehydroascorbic Acid Inhibits IκBa Kinase b, *Cell. Mol. Biol.* **24**, 6645–52.
66. Iannitti, T., Palmieri, B. (2009). Antioxidant therapy effectiveness: An up to date. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.***13**, 245–78.
67. Modi, J., Modi, P., Pal, B., et al. (2015). Role of Vitamin C and E supplementation in reduction of serum level of renal injury marker following shock wave lithotripsy: Prospective single centre experience. *Urol Ann*, **7**, 350–354.

68. Traber, M.G, Packer, L. (1995) Vitamin E: beyond antioxidant function. *Am J Clin Nutr.* 1 **62**, 1501S–1509S.
69. Berdnikovs, S., Abdala-Valencia H, McCary. C., et al (2009). Isoforms of Vitamin E have Opposing Immunoregulatory Functions during Inflammation by Regulating Leukocyte Recruitment. *J Immunol.* **182**, 4395–4405.
70. Sies, H., Stahl, W., Sundquist, A.R (1992). Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci.* **30**, 7–20
71. Ahmadi, A., Mazooji, N., Roozbeh, J., et al. (2013). Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis,* **7**, 461–467.
72. Strain, J.J.; Mulholland, C.W. (1992) Vitamin C and vitamin E-synergistic interactions in vivo? *Exs,* **62**, 419– 422.
73. Ao, G., Wang, Y., Qi, X., et al. (2021). Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of cardiovascular or all-cause mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.,* **25**, 157–165.
74. Gasteiger, G., Rudensky, A.Y (2014). Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol.;***14**, 631–9.
75. Morton, R. W., Traylor, D. A., Weijs, P. *et al* (2018). Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care,* **24**, 124–130.
76. Van Vliet, S., Skinner, S. K., Beals, J. W *et al* (2018). Dysregulated Handling of Dietary Protein and Muscle Protein Synthesis After Mixed-Meal Ingestion in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.,* **3**, 1403–1415.
77. Saitoh, M., Ogawa, M., Kondo, H., et al. (2020). Bioelectrical impedance analysis-derived phase angle as a determinant of protein-energy wasting and frailty in maintenance hemodialysis patients: retrospective cohort study. *BMC Nephrol,* **21**, 438.
78. Tan, R.S, Liang, D.H, Liu, Y., et al. (2019). Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle Predicts Protein-Energy Wasting in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* **29**, 295-301.

6.3ARTIGO 3

REVISTA: European Journal of Nutrition (qualis A1- Nutrição)

Título: Análise vetorial da impedância bioelétrica antes e após uma intervenção nutricional em pacientes em hemodiálise: Estudo piloto, ensaio clínico randomizado, placebo controlado e duplo cego

Autores: Angela Teodósio da Silva, Roberta Pieri Machado, Jhonatan Costa, Mayara Lopes Martins, Patrícia de Fragas Hinnig, Edson Luiz da Silva, Elisabeth Wazlawik

Resumo:

Objetivo: Avaliar o estado nutricional por meio de parâmetros da impedância bioelétrica (BIA) e de outros parâmetros nutricionais em pacientes submetidos à hemodiálise (HD) suplementados com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado placebo controlado duplo-cego. Vinte e nove pacientes foram randomizados em dois grupos. Os pacientes do grupo suplementação receberam 20 g de proteínas do soro do leite, 250 mg de vitamina C e 600 UI de vitamina E e do grupo placebo receberam 20 g de farinha de arroz e cápsulas de celulose microcristalina. Os dois grupos receberam as intervenções imediatamente após a sessão de HD, 3 vezes por semana, durante 8 semanas. **Resultados:** Após a intervenção, o vetor médio da análise vetorial da impedância bioelétrica (BIVA) do grupo suplementado foi deslocado para região central dentro da elipse de 50% e o vetor médio do grupo placebo foi deslocado da elipse de 95% para a elipse de 75%, sugerindo uma melhora no estado nutricional e de hidratação. O grupo suplementado foi diagnosticado com 62,5% de desnutrição no início do estudo e 37,5% no final, e o grupo placebo, com 69,5% de desnutrição no início e 61,5% no final. **Conclusão:** De acordo com os resultados, 8 semanas não foram suficientes para promover alterações significativas intragrupos, no entanto, após a intervenção nutricional houve deslocamento dos vetores da BIVA, sugerindo mudanças na integridade da membrana celular e aumento na massa celular corporal de pacientes em HD.

Palavras-chave: Hemodiálise. Intervenção nutricional. Impedância Bioelétrica. Análise Vetorial da Impedância Bioelétrica. Avaliação nutricional

INTRODUÇÃO

A desnutrição, também denominada *protein energy wasting* (PEW) é um dos distúrbios nutricionais mais prevalentes nos pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente naqueles em hemodiálise (HD) [1] e está associada com o aumento da mortalidade e morbidade, redução da função física, piora da qualidade de vida e redução da capacidade funcional [2, 3].

A avaliação e o monitoramento do estado nutricional de pacientes com DRC são fundamentais para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da PEW [4]. Nessa população, a avaliação do estado nutricional pode ser comprometida, devido a frequentes alterações na hidratação corporal [5,6]. Comparado com outros métodos, a análise por impedância bioelétrica (*Bioelectrical Impedance Analysis*- BIA) apresenta muitas vantagens, como ser um indicador com aferição não-invasiva e de baixo custo [1,7]. O novo *guideline* NKF-KDOQI sugere a utilização da BIA, e quando disponível a BIA multifrequencial, para avaliação da composição corporal de pacientes em HD [1].

A BIA baseia-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. A impedância (Z), nome dado a esta oposição, apresenta dois vetores, denominados resistência (R) e reatância (X_c) [8]. A R reflete a oposição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo, e está inversamente relacionada à quantidade de água presente nos tecidos, logo o volume das soluções iônicas intra e extracelulares é inversamente relacionado ao componente R de Z . Em tecidos magros, com maior quantidade de água e eletrólitos, a corrente elétrica atravessa com maior facilidade, ou seja, apresentam baixa R . Por sua vez, os tecidos com menor quantidade de fluidos, como o tecido adiposo, a pele e os ossos, apresentam maior dificuldade, e, portanto, elevada R . A quantidade de estruturas contendo tecidos moles está diretamente relacionada com a X_c , componente de Z . A X_c está relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular, ou seja, de armazenar elétrons produzidos pelas interfaces dos tecidos e das membranas celulares, de maneira que variações podem ocorrer dependendo da integridade, função e composição da membrana celular [8-11].

A análise vetorial da impedância bioelétrica (*Bioelectrical Impedance Vector Analysis* - BIVA) é baseada na avaliação dos valores de R e X_c normalizados para altura (H) do paciente, a fim de reduzir o efeito do comprimento do condutor, visto que a impedância de um condutor está relacionada ao seu comprimento, à área seccional e à frequência da corrente elétrica

aplicada sobre ele. Após a normalização, os parâmetros da BIA (resistência/altura - R/H; reatância/altura- X_c/H e impedância/altura- Z/H) são plotados como vetores no gráfico resistência-reatância (RXc). A posição e o comprimento dos vetores fornecem informações sobre o estado de hidratação, massa celular corporal e integridade das membranas celulares [7]. O diferencial da BIVA, em relação as outras avaliações da BIA, consiste em ser um procedimento autônomo, que independe de equações ou modelos preditivos e permite a avaliação do paciente por meio de medidas diretas dos vetores de impedância [6,12].

Pacientes em HD consomem menos proteínas e energia do que as recomendações nutricionais e isto pode desencadear em perda de massa magra e desnutrição [1,13,14], desta forma, quando a ingestão nutricional é insuficiente para atingir as metas nutricionais, a suplementação pode ser uma importante estratégia para tratar e prevenir a PEW [1]. Dentre as suplementações, as proteínas do soro do leite além de aumentarem as concentrações plasmáticas de aminoácidos, aumentam, significativamente, a concentração de insulina plasmática [15] favorecendo a captação de aminoácidos para o interior da célula muscular, otimizando a síntese e reduzindo o catabolismo proteico [16].

As proteínas do soro do leite também são consideradas agentes anabólicos devido ao seu alto teor de aminoácidos de cadeia ramificada, ativação da via do mTor [17] e à estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina [18,19] e possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias [20,21]. No entanto, o conhecimento atual sobre suplementação proteica em pacientes em HD é limitado. Os estudos são poucos e inconclusivos em termos de melhora do estado nutricional [22]. Devido a complexidade da PEW nesses pacientes, pesquisadores sugerem intervenções conjuntas com proteínas e nutrientes anti-inflamatórios [13, 22, 23]. As vitaminas C e E caracterizam-se como anti-inflamatórias [21, 24].

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia de uma intervenção nutricional por meio da hidratação e do estado nutricional através da análise por BIA (resistência/altura, reatância/altura, impedância/altura; análise vetorial da impedância bioelétrica, ângulo de fase) e outros parâmetros nutricionais em pacientes em HD.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Ética:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade e Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário e está inscrito no Registro

Brasileiro de Ensaio Clínicos. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo piloto, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado no período de janeiro a março de 2020 na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Participantes

A amostra foi composta por pacientes, de ambos os sexos, que realizavam HD na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC no período da coleta de dados, elegíveis para o estudo e que aceitaram participar. Os critérios de inclusão foram: possuir idade igual ou superior a 19 anos; possuir diagnóstico de DRC; realizar HD duas ou três vezes por semana num período \geq três meses. Os critérios de não inclusão foram: fazer ou ter feito uso de antioxidantes como vitamina C ou E e aminoácidos, suplementos de proteína ou cetoácidos, n-acetilcisteína, ou medicamentos imunossupressores nos 2 meses anteriores ao estudo; infecção ou hospitalização no mês anterior ao início do estudo; apresentar alergia a proteína do leite, ser portador do vírus da imunodeficiência adquirida (*Human immunodeficiency virus* - HIV); apresentar diagnóstico de câncer; insuficiência cardíaca avançada; doença pulmonar crônica; doença hepática; peças de metal no corpo (estimuladores cardíacos, stents, pontos de metal); estar internado; estar grávida ou amamentando; possuir sequelas que impedissem a mensuração dos parâmetros e não ter capacidade de entendimento e comunicação.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi determinado de acordo com o cálculo de diferença de média a partir da resistência (um dos desfechos primários avaliados pela análise por impedância bioelétrica- *bioelectrical impedance analysis* - BIA) em um estudo prévio com pacientes em HD que receberam suplementação nutricional [25]. Foi utilizado o software Open Epi 3.1 e uma amostra de 25 pacientes por grupo foi determinada a partir da média de 585.2 (505.3- 664) ohm antes da intervenção e 567 (529-634) ohm após a intervenção, com poder do estudo de 80 % e intervalo de confiança bilateral de 95 %.

Randomização

Os pacientes foram randomizados em dois grupos na proporção de 1:1 e estratificados pela frequência de HD (2 ou 3 vezes por semana), com homogeneidade no número de pacientes em cada grupo. Os pacientes elegíveis foram alocados em códigos sequenciais gerados no *Research Randomizer*[®]; e distribuídos em cada grupo aleatoriamente.

Cegamento

Os participantes foram cegados pela semelhança visual de sachês e cápsulas idênticos para ambos os grupos, assim como, o investigador responsável pelas análises estatísticas.

Intervenção nutricional

A intervenção nutricional foi administrada 3 vezes por semana, logo após a sessão de HD. Os pacientes do grupo suplementação receberam 50 mL de água com PSL (20 g do módulo), 1 cápsula de vitamina C e 2 cápsulas de vitamina E. O grupo placebo recebeu 50 mL de água com farinha de arroz (20 g), 1 cápsula de placebo de vitamina C e 2 cápsulas de placebo da vitamina E. As cápsulas de placebo foram compostas de celulose microcristalina e de aparência idêntica às do grupo suplementação. Nas clínicas, os pesquisadores diluíram o suplemento proteico ou o placebo em um copo escuro contendo 50,0 mL de água filtrada e os pacientes ingeriram as cápsulas com o líquido. O módulo proteico e a farinha de arroz branca eram solúveis em água, equivalentes em coloração e foram embalados em sachês idênticos. Os sachês eram metalizados no exterior e opacos no interior, minimizando a influência da luz para manter a estabilidade das intervenções.

Antes do início do estudo, sem o conhecimento dos pesquisadores e pacientes de quem faria parte de cada grupo (suplementação ou placebo), todos os pacientes receberam aconselhamento nutricional para manter ingestão energética e proteica adequada no domicílio, de acordo com as recomendações da *National Kidney Foundation* [1]. Essas orientações foram reforçadas durante o estudo.

Proteínas do soro do leite

O módulo proteico utilizado foi de proteínas isoladas do soro do leite, e cada dose para intervenção teve 20,0 g do módulo, equivalente a 19,8 g aminoácidos (Tabela suplementar 1). Como placebo, foram administrados 20,0 g de farinha de arroz branca. O placebo não continha Na, P, K, vitaminas C e E, e seu valor energético por dose foi equivalente ao das PSL (Tabela suplementar 2).

Vitamina C

A dose de 250 mg de vitamina C foi escolhida com base em estudos anteriores, sem prejuízo aos pacientes em HD. Além disso, para prevenir a oxalose, esta dose foi considerada segura ($< 0,50$ g / dia) [26].

Vitamina E

Foram administradas 600 UI de vitamina E em 2 cápsulas contendo 300 UI cada, no mesmo momento da oferta da vitamina C e das PSL, imediatamente após a sessão de HD.

Aderência

Para garantir a aderência, priorizou-se diluir e administrar as intervenções logo após a sessão de HD, na unidade de terapia dialítica. Os pacientes em HD 2 vezes por semana receberam orientação, semanalmente, para preparar e ingerir o conteúdo do terceiro sachê de suplementação e das cápsulas em casa, sendo, na sessão seguinte, os pacientes questionados sobre o uso da intervenção no domicílio.

Avaliação do estado nutricional e composição corporal

Todas as avaliações foram realizadas na semana do início do estudo e após 8 semanas, ao final da segunda sessão semanal de HD.

Parâmetros nutricionais

Índice de massa corporal (IMC)

O IMC foi calculado conforme proposto pela WHO [27]. O peso foi aferido em balança calibrada disponível na clínica de diálise. A estatura foi avaliada por estadiômetro Alturaexata®. Para os pacientes impossibilitados de se levantar, a estatura foi estimada pela altura do joelho [28], aferida por fita inelástica (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil).

Circunferência muscular do braço (CMB)

Para obter a CMB foram utilizadas as medidas da dobra cutânea tricipital (DCT) e circunferência do braço (CB). Para avaliação da DCT foi utilizado um adipômetro Lange® (*Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland*), conforme protocolo de Lohman; Roche; Martorell [29] utilizando-se a média de três aferições. A CB foi medida no ponto médio do braço, com uma fita inelástica, em aço plano, da marca Cescorf® (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil) conforme método descrito por Frisancho (1974) [30]. A CMB foi determinada pela seguinte equação: $[CMB (cm) = CB (cm) - \pi \times [DCT (mm) / 10]$.

Área muscular do braço (AMB)

Para obter a área muscular do braço (AMB) de cada participante foi utilizada a fórmula de Blackburn; Thornton (1979) [31].

Sexo masculino: $[\text{circunferência braquial (cm)} - \pi \times \text{prega cutânea tricipital (mm)/10}]^2 - 10 / 4\pi$

Sexo feminino: $[\text{circunferência braquial (cm)} - \pi \times \text{prega cutânea tricipital (mm)/10}]^2 - 6,5 / 4\pi$

Avaliação subjetiva global de 7 pontos (ASG-7p)

Este estudo considerou a ASG-7p proposta para indivíduos em diálise [32], validada especificamente para pacientes em HD [33] com adaptação de Fetter; Bigogno; Oliveira *et al.* [34].

A ASG-7p contém informações sobre: peso/alteração de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional e doenças e comorbidades relacionadas ao estado nutricional. Para cada categoria, obtêm-se uma pontuação de 1 a 7 pontos. O instrumento inclui exame físico que serve como complemento para o diagnóstico final. Cada categoria foi avaliada subjetivamente, considerando a experiência de uma única pesquisadora. Após a aplicação da ASG-7p, as pontuações de cada item foram analisadas concomitantemente com o exame físico, para o diagnóstico final. O diagnóstico obedece a pontuação: 1 a 2, desnutrição severa; 3 a 5, desnutrição leve a moderada; 6 a 7, risco muito leve de desnutrição a bem nutrido [32].

Espessura do músculo adutor do polegar (EMAP)

A medida da EMAP (mm) foi realizada com o paciente sentado, obtendo-se a medida da mão do lado sem o acesso vascular, flexionando o antebraço a aproximadamente 90°. Os pacientes foram orientados a manter a mão relaxada e o dedo polegar afastado do restante, formando 90° com o dedo indicador. Com o auxílio de um adipômetro científico Lange® (*Beta Technology Incorporated Cambridge, Maryland*), foi exercida uma pressão contínua de 10 g/mm², e foi pinçado o músculo no centro de um triângulo imaginário formado pelo dedo indicador e o polegar da mão [35]. Foram realizadas três aferições sequenciais, sendo que a média do valor da EMAP foi considerada para análise.

Análise por impedância elétrica (BIA)

A análise por impedância elétrica foi realizada para a obtenção das medidas de resistência (R) e reatância (Xc), utilizando-se o equipamento portátil tetrapolar *Biodynamics*®, modelo 310e (*Biodynamics Corporation - Seattle, Washington, USA*), com corrente elétrica de intensidade de 800 µA e com frequência simples de 50 kHz.

A análise por BIA foi a última avaliação a ser realizada, os pacientes foram avaliados aproximadamente 20 a 30 minutos após o procedimento de HD, no lado do corpo sem acesso vascular [36].

-Parâmetros da bioimpedância elétrica:

Para as análises a partir dos parâmetros da BIA, os valores de R e Xc foram utilizados para cálculo da impedância (Z): $Z = \sqrt{R^2 + Xc^2}$ [37]

Em seguida, os valores de R, Xc e Z foram padronizados para a altura de cada paciente, por meio da divisão pela altura (H) em metros (R/H, Xc/H, Z/H).

Análise vetorial da bioimpedância elétrica (BIVA):

Para a determinação da BIVA com a criação das elipses de tolerância de 50 %, 75 % e 95 % e das elipses de confiança foi utilizado o *software* BIVA 2002 desenvolvido por Picolli e Pastori [10]. A relação da R e da Xc pela altura em metros foi expressa em score-z (z-R/H e z-Xc/H) com a população de referência de Piccoli; Pillon e Dumler (2002) [38].

Para a análise, as categorias magros e caquéticos foram agrupadas. Os pacientes que apresentaram vetores fora da elipse de 75% no quadrante superior (magros) e inferior (caquéticos), do lado direito do gráfico, foram classificados como desnutridos. Os pacientes que apresentaram vetores fora da elipse de 75%, com o eixo maior no sentido da hiperhidratação (quadrante inferior) foram classificados como hiperhidratados e fora da elipse de 75% no quadrante superior como desidratados (Figura 2-A).

A BIVA, por meio do gráfico RXc, permite três tipos de avaliação: a) os vetores individuais podem ser analisados em relação aos valores de referência (elipses de tolerância – 50 %, 75 % e 95 %); b) os vetores médios de grupos de pessoas, por meio do intervalo de confiança para média dos vetores; c) o acompanhamento de um único paciente, por meio da plotagem sobre as elipses de tolerância da linha trajetória representada pelas sucessivas medições do vetor de impedância [7, 10]. Dentro deste contexto, podem ser representados no mesmo gráfico, alterações tanto da hidratação quanto da massa celular corporal (MCC) [7, 8, 10].

Os vetores individuais ou o vetor médio de grupos podem ser classificados em relação às elipses de tolerância que representam 50 %, 75 % e 95 % dos valores de referência [7] e as elipses variam de acordo com a idade e tamanho corporal. Os indivíduos saudáveis geralmente são posicionados dentro da elipse de tolerância de 75 % [10].

Ângulo de fase (AF):

As medidas de R e Xc obtidas pela BIA foram utilizadas para o cálculo do AF: ângulo de fase (°) = arco tangente $[(Xc(\Omega)/R(\Omega)) \times (180/\pi)]$ [9].

O AF apresenta uma relação positiva com a R e negativa com a Xc. Baixos valores de AF estão associados com alteração na composição corporal, principalmente perda de MCC, sugerindo morte ou diminuição da integridade celular, enquanto maiores valores de AF indicam aumento da MCC e maior integridade das membranas celulares [36;39].

Análises estatísticas

Os dados foram analisados utilizando *Data Analysis and Statistical Software* (STATA, versão 13 para Windows – *Stata Corporation, College Station, TX, USA*). A descrição da amostra foi realizada por frequências absolutas e relativas, médias e desvios-padrão ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis avaliadas conforme critérios de normalidade, de acordo com a análise visual do histograma e dos valores de Kurtosis e Skewness. Para verificar a diferença destas variáveis conforme o grupo de intervenção foi utilizado o teste Qui-quadrado no caso de variáveis categóricas, e os testes t de Student ou de Mann-Whitney no caso das variáveis numéricas.

Eventuais diferenças promovidas pelos dois tratamentos (suplementação ou placebo) bem como nos diferentes tempos analisados foram detectadas pela análise de variância para medidas repetidas de duas vias (*two-way* RM-ANOVA). Realizou-se o cálculo de mudança relativa por meio da fórmula: $\% \Delta = ((\text{valor final} - \text{valor inicial}) / \text{valor inicial}) \times 100$. Para análise das mudanças percentuais antes e após as intervenções entre as médias do grupo suplementação e grupo placebo foram realizados os testes t de Student ou Mann-Whitney, conforme simetria dos dados. Realizou-se também o teste t pareado ou de Wilcoxon para verificar a diferença entre os tempos de cada variável, em cada intervenção.

As médias vetoriais do gráfico RXc foram analisadas pelos testes T^2 de Hotelling e análise univariada (teste F). O nível de significância estatística foi de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 50 pacientes que realizavam HD na Unidade de Terapia Dialítica 29 foram elegíveis e randomizados em dois grupos (suplementação e placebo). Durante o período de acompanhamento houve 6 perdas. Ressalta-se que dois pacientes do grupo suplementado receberam o suplemento até o final do estudo, no entanto, não foi possível a realização da avaliação nutricional final (um caso de infecção e outro caso de falta na HD devido ao receio à pandemia de COVID-19, sendo excluídos da pesquisa. (Figura 1.) Por fim, 23 indivíduos concluíram a intervenção e foram analisados.

A Tabela 1 apresenta os parâmetros clínicos, de impedância bioelétrica e nutricionais dos pacientes estratificados por grupo de tratamento no basal. A partir dos resultados de Kt/V pode-se observar que os pacientes dos dois grupos estavam adequadamente dialisados e não houve diferença entre os grupos, indicando a homogeneidade da amostra. Em relação aos parâmetros da BIA, o grupo suplementação apresentou valores significativamente maiores de reatância do que o grupo placebo. Ao analisar os dados brutos observou-se que uma paciente do grupo suplementação tinha valor muito superior à média do grupo. Após a análise com exclusão dos dados da paciente outlier (dados não mostrados) observou-se que não houve diferença significativa nos grupos para a X_c ($P= 0,1277$).

A análise vetorial da impedância bioelétrica (BIVA) é apresentada na figura 2. A No início do estudo, a média do vetor do grupo suplementação estava na elipse de tolerância de 50%, no quadrante inferior à direita. No grupo placebo, a média vetorial estava localizada fora da elipse de 75 % no quadrante inferior à direita (2.B). A figura 2.C representa a média vetorial dos dois grupos no final do estudo e a figura 2. D representa o deslocamento do vetor médio dos pacientes do grupo suplementação e do grupo placebo no início e no final do estudo, indicando uma melhora nos dois grupos, no plano RX_c da BIVA. Pode-se observar que o vetor médio dos pacientes do grupo suplementação foi deslocado para a região mais central dentro da elipse de 50% e o vetor médio do grupo placebo foi deslocado da elipse de 95% para a elipse de 75%, indicando melhora no estado nutricional nos dois grupos e na hidratação do grupo placebo. Na figura 2.E pode ser observado o vetor de cada indivíduo do grupo suplementação e placebo no basal após as transformações das medidas de impedância em score-z. Na figura 2. F estão representados os vetores de cada indivíduo do grupo suplementação e placebo no final do estudo.

Pela BIVA foi diagnosticado no grupo suplementação 62,5% (n=5) de desnutrição no basal e 37,5% (n=3) no final do estudo, sendo que um paciente saiu do quadrante de caquexia e foi deslocado para magreza. No grupo placebo foi diagnosticado 69,5% (n=9) de desnutrição no basal e 61,5% (n=8) no final do estudo. Em relação a hidratação, no basal, o grupo suplementado apresentou 37,5% de pacientes hiperhidratados (n=3) e 1 desidratado (12,5%) e no final do estudo 1 paciente hiperhidratado (12,5%) e 1 desidratado (12,5%). Este paciente que permaneceu desidratado ao longo do estudo foi o que apresentou valores muito superiores de R e Xc em relação aos outros do mesmo grupo. Em relação ao grupo placebo, 46,2% (n=6) estavam hiperhidratados no início do estudo, e 38,5% (n=5) no final do estudo. A figura 2.G apresenta o intervalo de confiança entre os vetores R/H e Xc/H do grupo suplementação (linha contínua) e placebo (linha tracejada) no início do estudo. Os testes de Hotelling ($T^2=4,5$) e teste F ($F=2,1$) não mostraram diferença significativa ($P=0,1445$) entre os grupos. A figura 2.H apresenta o intervalo de confiança entre os vetores R/H e Xc/H do grupo suplementação e placebo no final do estudo, os testes de Hotelling ($T^2=4,1$) e teste F ($F=1,9$) não mostraram diferença significativa ($P=0,1712$) entre os grupos também no final do estudo. Na figura suplementar 1 pode-se observar o deslocamento do vetor de cada paciente após as transformações das medidas de impedância em escore-z do basal (símbolos de menor tamanho) até o final do estudo (símbolos de maior tamanho).

Na Tabela 2 pode-se observar o efeito da intervenção nos parâmetros da BIA e nutricionais, por grupo (suplementação ou placebo). Análises de variância para medidas repetidas de duas vias (*two-way* RM-ANOVA) denotaram aumento significativo ao longo do tempo nos desfechos MG (kg) ($P= 0,0198$), %MG ($P=0,0344$), Xc ($P=0,0081$), Xc/H ($P=0,0140$), R ($P=0,0399$) e Z ($P=0,0374$) independente do tratamento (grupo suplementado ou placebo). Não foi observado efeito significativo do tratamento e da interação entre o tipo de tratamento e tempo.

Em relação às mudanças relativas nos desfechos foram observadas maiores, porém não significativas, diferenças nos parâmetros da BIA antes e após a intervenção no grupo suplementação. Houve aumento na Xc, na EMAP e na ASG-7p de 9,44%, 12,4 % e 24,2% no grupo suplementação, enquanto no placebo esse aumento foi de 5,20%, 6,90% e 6,39%, respectivamente (Tabela 3).

DISCUSSÃO:

A BIVA tem se mostrado útil para avaliar a eficácia de intervenções nutricionais, visto que a trajetória do vetor no gráfico indica como está a resposta à intervenção, propiciando um feedback do tratamento, sendo um método útil para ser utilizado na prática clínica [40, 41]. A BIVA foi utilizada para avaliar a eficácia de suplementação nutricional com zinco em crianças pré-puberes não deficientes em zinco [40, 42, 43], para avaliar o efeito da suplementação de simbióticos em idosos [44] e para avaliar o efeito de uma intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama [41]. Foi identificado apenas um estudo que utilizou a BIVA para avaliar a eficácia de uma intervenção com suplementação nutricional em pacientes em HD, submetidos ou não a um programa de exercícios físicos, durante 12 semanas. De acordo com Martín-Alemañy et al. [25] o gráfico da BIVA não mostrou diferença significativa na composição corporal e hidratação nos pacientes antes ou depois das intervenções, no entanto, houve uma migração dos vetores na direção do peso seco e uma melhora da massa magra corporal no final do estudo, que avaliados juntamente com outros indicadores nutricionais demonstraram que as intervenções foram estratégias eficazes e seguras para prevenir ou tratar a desnutrição em pacientes em HD [25].

A ilustração da figura 2.A, demonstra a proposição de Piccoli, com as interpretações do estado nutricional e hidratação, a partir da BIVA. Variações nos vetores bioelétricos ao longo do eixo maior da elipse de tolerância indicam progressivas alterações na hidratação dos tecidos (desidratação com vetores longos no pólo superior, e hiper-hidratação com vetores no polo inferior). Variações ao longo do eixo menor indicam alterações na MCC (aumento ou redução das membranas e interfaces dos tecidos moles) sendo que vetores localizados à esquerda ou à direita do eixo indicam respectivamente mais ou menos MCC [7, 8, 10, 45].

Os vetores médios de grupos de pacientes podem ser analisados e comparados por meio das elipses de confiança. Quando grupos são plotados no gráfico RXc como vetores médios, a distribuição dos vetores é descrita por intervalo de confiança de 95% [7]. Não foram encontradas diferenças entre os grupos no início (Figura 2 G) ou final do estudo (Figura 2 H).

Estudos de validação clínica em adultos com diferentes doenças mostraram que vetores fora da elipse de tolerância de 75 % indicam uma impedância do tecido anormal, que é interpretada e classificada de acordo com as duas direções do eixo maior e menor das elipses de tolerância [10]. No presente estudo, o vetor médio da BIVA dos pacientes do grupo suplementação estava localizado dentro da elipse de tolerância de 50% no início do estudo e foi

deslocado para a região mais central dentro da mesma elipse, e, o vetor médio do grupo placebo foi deslocado da elipse de 95% para a elipse de 75%, indicando uma melhora no estado nutricional em ambos os grupos.

No grupo suplementação, a taxa de desnutrição no período basal foi de 62,5% (n=5) enquanto no final do estudo foi de 37,5% (n=3), sendo que um paciente saiu do quadrante de caquexia e foi deslocado para magreza. No grupo placebo foi diagnosticado 69,5% (n=9) de desnutrição no basal e 61,5% (n=8) no final do estudo, então, sugere-se uma melhora na composição corporal após a suplementação. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela uma vez que não existem dados na literatura para comparar com nossos resultados. Não se pode descartar, a interferência, que o incentivo frequente para uma adequada ingestão alimentar, para ambos os grupos, tenha contribuído na melhora da composição corporal, inclusive no grupo placebo, uma vez que, os grupos foram cegados.

Em relação a hidratação, no grupo placebo 46,2% (n=6) estavam hiper hidratados no basal e no final do estudo, 38,5% (n=5). O grupo suplementado apresentou no basal 37,5% (n=3) de pacientes hiper hidratados e 1 desidratado (12,5%) e, no final do estudo 1 paciente hiper hidratado (12,5%) e 1 desidratado (12,5%). Este paciente que permaneceu desidratado ao longo do estudo apresentou valores muito superiores de R e Xc em relação aos outros do mesmo grupo. No basal, a média de R e Xc do grupo suplementado foi respectivamente de 569 ($\pm 125,04$) e 64,38 ($\pm 15,37$) e quando as análises foram realizadas sem o paciente (dados não mostrados) foi 529,71 ($\pm 61,94$) e 60,57 ($\pm 11,86$). Ao final do estudo a média de R e Xc do grupo suplementado foi respectivamente de 601,88 ($\pm 109,98$) e 70,75 ($\pm 19,97$) e, com a exclusão do referido paciente 567,57 \pm (55,93) e 66,29 ($\pm 16,7$) (dados não mostrados). O componente R da BIA representa a oposição ao fluxo de uma corrente alternativa por meio de soluções iônicas, e está inversamente relacionado à água intra e extracelular, ou seja, ao conteúdo de água e de hidratação dos tecidos [46, 47].

Em situações de doença, um alto valor de R pode estar relacionado à desnutrição. O componente Xc, por outro lado, representa a oposição adicional devido a capacitância elétrica ou efeitos de reatância dos tecidos celulares, sugerindo maior quantidade de massa celular corporal (MCC) e massa corporal magra [46, 47].

Não foram encontradas diferenças na AMB, na CMB e no IMC após a intervenção. Uma revisão sistemática com metanálise recentemente publicada [22] analisou dados de nove artigos, com 368 pacientes, que realizaram suplementação nutricional com proteínas em pacientes com DRC sendo verificado que houve pequena ou nenhuma diferença no IMC após

a intervenção. Ao analisarem os resultados referentes a CMB, com dados de 4 artigos (216 participantes), os autores encontraram melhora na CMB (tamanho de efeito: 1.33 [0.24, 2.43]) no grupo suplementação em comparação ao grupo controle [22].

Uma hipótese que não pode ser descartada para a ausência de alterações nos parâmetros nutricionais, é a resistência anabólica, consequente da atrofia do músculo esquelético, desuso muscular e a presença de comorbidades como HAS e DM. A resistência anabólica refere-se à estimulação reduzida da síntese de proteína muscular após uma dose de proteína / aminoácidos e contribuiu para o declínio da massa muscular esquelética [48, 49]. Em estudo realizado com pacientes em HD foi observada resistência anabólica muscular à ingestão de refeição com 546 kcal; 20 g de proteína, 59 g de carboidratos e 26 g de gordura após a sessão de HD, quando comparados ao grupo controle [49]. O quadro de inflamação crônica presente nos pacientes em HD com resistência à insulina, presente em 55,5 % no grupo suplementação e 64,3% no grupo placebo, foi relacionado ao quadro de hiperaminoacidemia e resistência anabólica [48]. Além disso, propõe-se que a inatividade física seja o principal contribuinte para a resistência anabólica em idosos e pacientes enfermos [48], destacando-se que nossa amostra foi composta por pacientes inativos ou pouco ativos fisicamente.

Tem sido postulado que a BIA pode detectar mudanças na MCC e hidratação antes de alterações em parâmetros nutricionais [50]. Apesar de não significativo, foi encontrado um aumento comparando-se o momento basal e final na Xc, na EMAP e na ASG-7p no grupo suplementado de 9,44%, 12,4 % e 24,2%, respectivamente; sendo que, no grupo placebo, houve aumento menor (5,20%, 6,90% e 6,39%, respectivamente). Os resultados em relação a Xc sugerem um aumento na integridade das membranas celulares e aumento da MCC nos dois grupos, sendo maior no grupo suplementado. A EMAP tem sido utilizada desde 2012 para avaliação do estado nutricional de pacientes com DRC e foi correlacionada positivamente com o percentual de massa muscular nesta população [51]. No presente estudo foi encontrado um aumento na EMAP tanto no grupo suplementação quanto no placebo, sendo cerca do dobro no grupo suplementação. A ASG-7p considera vários outros parâmetros, sendo considerada um parâmetro nutricional composto [32]. Ressalta-se que, no presente estudo foi detectado um aumento de 24,2% na pontuação da ASG-7p no grupo suplementado em comparação ao grupo placebo que aumentou a pontuação em 6,39% do início ao final do estudo. A ASG-7p foi considerada um instrumento efetivo na determinação de mudanças no estado nutricional, principalmente tratando-se da depleção muscular em pacientes em HD [52].

O pequeno tamanho da amostra foi um fator limitante do estudo. Apesar disso, utilizou-se de um parâmetro da BIA que permitiu a observação do deslocamento dos vetores no gráfico da BIVA, sugerindo detecção precoce de mudanças, antes de perceptíveis por outros parâmetros nutricionais. Com base nisso, sugerimos que a BIVA pode ser utilizada para indicar integridade celular e estado de hidratação, sem a necessidade de equações preditivas. Estes resultados encorajam a replicação deste estudo em outras populações. Outra limitação foi a perda de pacientes ao longo do estudo, especialmente do grupo suplementação, e a redução do tamanho da amostra, que pode ter afetado o poder do estudo. Além disso, o desenho do estudo teve que ser modificado, devido a pandemia de COVID-19. No entanto, destaca-se que, para minimizar os vieses metodológicos, aplicaram-se: randomização, estratificação e duplo-cegamento, e que, apesar de não haver grupo controle, houve um grupo que recebeu placebo.

Recomendamos o acompanhamento nutricional individual de pacientes em HD, visando que alcancem as recomendações nutricionais por meio da alimentação, bem como, exercícios físicos e/ou fisioterapia para minimizar a resistência anabólica, preferentemente durante o horário de permanência dos pacientes na clínica de HD.

CONCLUSÃO:

De acordo com os resultados, 8 semanas de intervenção indicaram deslocamento dos vetores da BIVA, sugerindo mudanças na integridade da membrana celular e aumento na MCC. Não houve alteração significativa intragrupo nos demais parâmetros nutricionais utilizados.

Agradecimentos

Os autores são muito gratos a todos os pacientes que voluntariamente participaram do estudo e aos profissionais de saúde da Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, que prestaram total apoio aos pesquisadores durante a realização da pesquisa. Assim como, ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina por todo o apoio acadêmico e financeiro.

Além disso, os autores agradecem à Farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli) pela doação das vitaminas C, E e celulose microcristalina; à empresa Fumacense pela doação da farinha de arroz Risovita; e, à NutriCenter pela venda do suplemento de PSL com preço reduzido para a realização da pesquisa.

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo Programa de Bolsas Demanda Social/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

Tabela 1. Parâmetros clínicos, de impedância bioelétrica e nutricionais por grupo de intervenção no momento basal em pacientes de uma Unidade de Terapia Dialítica.

	Suplementação (n=9)	Placebo (n=14)	<i>P</i>
Idade (anos)	54.9 (± 12.7)	54.0 (± 13.8)	0.878 ^a
Sexo (n, % mulheres)**	6 (40%)	9 (60%)	0.907 ^b
Tabagismo			
Fumante	1 (11.1 %)	0 (0.00%)	0.315 ^b
Ex-fumante	2 (22.2%)	6 (42.9%)	
Nunca	6 (66.7%)	8 (57.2%)	
Comorbidades - n (%)**			
Hipertensão arterial sistêmica	8 (88.8%)	13 (92.9%)	0.742 ^b
Diabetes <i>mellitus</i>	5 (55.5%)	9 (64.3%)	0.675 ^b
Outras	1 (11.1%)	3 (21.4%)	0.524 ^b
Tempo de HD (meses)	27.0(± 11.2)	27.8(± 22.7)	0.9264 ^a
Frequência de HD**			0.809 ^b
3 vezes	6 (66.6%)	10 (71.4%)	
2 vezes	3 (33.3%)	4 (28.6%)	
Dose de diálise (Kt/V)	1.26 (± 0.25)	1.33(± 0.28)	0.5399 ^a
Avaliação por BIA			
Resistência (ohm)	569 (±125.04)	518.15 (±70.12)	0.2442 ^a
R/H(ohm)	353.09 (±83.1)	328.68 (±60.50)	0.4453 ^a
Reatância (ohm)	64.38 (±15.37)	53.31 (± 48.22)	0.0451 ^{*a}
Xc/H (ohm)	39.83 (±9.70)	33.46 (±4.49)	0.0535 ^a
Impedância (ohm)	572.73 (±125.47)	520.98 (± 69.91)	0.2368 ^a
Z/H (ohm)	355.39 (±83.37)	330.44 (± 60.35)	0.4356 ^a
Ângulo de fase (°)	6.51 (±1.17)	5.94 (±1.11)	0.2838 ^a
Massa de gordura (%)	31.09 (±9.43)	32.68 (±10.14)	0.7246 ^a
Massa de gordura (kg)	21.91 (±8.87)	22.27 (±10.87)	0.9393 ^a
Estado nutricional			
Albumina (g/dL)	3.35 (±0.57)	3.35 (± 0.28)	0.9539 ^a
IMC (kg/m ²)	26.76 (±4.95)	29.90 (±5.63)	0.1866 ^a
CMB (cm)	25.1 (± 3.35)	25.5 (± 3.14)	0.8000 ^a
AMB (cm)	50.3 (± 13.8)	51.7 (± 12.9)	0.8029 ^a
ASG-7p (pontuação)	4.78 (±2.17)	5.43 (±1.79)	0.4410 ^a
EMAP (mm)	12.33 (±2.84)	13.47 (±2.44)	0.3176 ^a

Dados apresentados como média e desvio-padrão **Frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas; HD- hemodiálise; BIA- *bioelectrical impedance analysis* (análise por impedância bioelétrica); R/H -resistência para altura; Xc/H- reatância para altura; Z/H -impedância para altura; IMC- índice de massa corporal; ASG 7p- avaliação subjetiva global de 7 pontos; EMAP- espessura do músculo adutor do polegar; CMB- circunferência muscular do braço; AMB -área muscular do braço;

^aTeste *T* de Student, ^bTeste qui-quadrado, * *P*<0.05

Tabela 2. Efeito da intervenção nos parâmetros da impedância bioelétrica e parâmetros nutricionais de pacientes submetidos à hemodiálise na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC, 2020.

Variável	Suplementação (n=9)			Placebo (n=14)			P		
	T0	T8	Pa	T0	T8	Pa	Pb (G1 vs G2)	Pc (T0 vs T8)	Pd (G vs T)
Momento de Intervenção									
Resistência (ohm)	#569± 125.04	#601.88± 109.98	0.0676	#518.15± 70.12	#535± 67.83	0.2815	0.1465	0.0399*	0.4856
R/H (ohm/m)	#353.09± 83.10	#366.48± 67.60	0.2600	#328.68± 60.51	#339.41± 60.83	0.2853	0.3857	0.1233	0.8607
Reatância (ohm)	#64.38± 15.37	#70.75± 19.97	0.1017	#53.31± 8.42	#56.23± 11.0	0.0528	0.0392*	0.0081*	0.2861
Xc/H (ohm/m)	#39.83± 9.70	#42.95± 11.96	0.1435	#33.46± 4.49	#35.21± 5.61	0.0533	0.0495*	0.0140*	0.4538
Impedância (ohm)	#572.73± 125.47	#606.13± 111.08	0.0662	#520.98± 69.91	#538.08± 67.61	0.2738	0.1410	0.0374*	0.4787
Z/H (ohm/m)	#355.39± 83.37	#369.06± 68.22	0.2526	#330.44± 60.35	#341.32± 60.60	0.2781	0.3753	0.1171	0.8539
Ângulo de fase(°)	#6.51± 1.17	#6.65± 1.25	0.5887	#5.95± 1.11	#6.07± 1.32	0.5102	0.2906	0.3914	0.9428
MG (%)	#31.09± 9.43	#33.29± 9.97	0.0855	#32.68± 10.14	#33.98± 8.25	0.2144	0.7866	0.0344*	0.5694
MG (Kg)	#21.91± 8.87	#23.47± 9.54	0.0626	#24.24± 9.26	#25.24± 8.87	0.1529	0.6204	0.0198*	0.5913
IMC (kg/m²)	26.76± 4.95	25.89± 4.98	0.2805	29.89± 5.63	29.84± 5.82	0.8022	0.6125	0.2939	0.4623
CMB (cm)	25.12± 3.35	24.53± 3.95	0.1917	25.47± 3.14	25.50± 3.21	0.9626	0.6386	0.4600	0.8374
AMB (cm)	50.29± 13.77	48.34± 16.03	0.2655	51.72± 12.90	51.31± 12.82	0.8396	0.7027	0.4102	0.5892
ASG 7p (pontuação)	4.78 ± 2.17	4.89 ± 1.27	0.8337	5.43 ± 1.79	5.43 ± 1.65	1.000	0.4008	0.8374	0.8374
EMAP (mm)	12.33 ± 2.84	13.44 ± 2.82	0.1788	13.47 ± 2.44	14.10 ± 2.45	0.4377	0.3579	0.1454	0.6753

G1- grupo suplementação; G2- grupo placebo; T0- basal; T8- após 8 semanas.

R/H -resistência para altura; Xc/H- reatância para altura; Z/H -impedância para altura; MG- massa de gordura; IMC- índice de massa corporal; ASG 7p- avaliação subjetiva global de 7 pontos; EMAP- espessura do músculo adutor do polegar; CMB- circunferência muscular do braço; AMB -área muscular do braço;

#dados faltantes de 1 paciente

^aTeste t pareado (média e desvio-padrão), ^bAnova de medidas repetidas de 2 vias – análise por grupo; ^cAnova de medidas repetidas de 2 vias – análise por tempo; ^dAnova de medidas repetidas de 2 vias – análise por interação grupo e tempo

*P<0.05

Tabela 3. Mudanças relativas (% Δ) após a intervenção nos parâmetros da impedância bioelétrica e parâmetros nutricionais de pacientes submetidos à hemodiálise na Unidade de Terapia Dialítica do HU-UFSC 2020.

Variável	Grupo suplementação (n=9)	Grupo placebo (n=14)	P ^a
Resistência (ohm)	6.72±9.23 (-1.00 a 14.4) [#]	3.95±11.8 (-3.17 a 11.1) [#]	0.2183
R/H(ohm/m)	5.15±10.3 (-3.45 a 13.8) [#]	3.94±11.8 (-3.17 a 11.1) [#]	0.5623
Reatância (ohm)	9.44 ±17.8 (-5.47 a 24.3) [#]	5.20 ± 8.66 (-0.03 a 10.4) [#]	0.3848
Xc/H(ohm/m)	7.60 ±16.8 (-6.47 a 21.7) [#]	5.19± 8.66 (-0.04 a 10.4) [#]	0.5623
Impedância (ohm)	6.75±9.27 (-1.00 a 14.5) [#]	3.97 ± 11.7 (-3.10 a 11.0) [#]	0.2183
Z/H(ohm/m)	5.18 ± 10.3 (-3.43 a 13.8) [#]	3.97 ± 11.7 (-3.10 a 11.0) [#]	0.5623
Ângulo de Fase (°)	2.22 ± 11.8 (-7.69 a 12.1) [#]	1.96± 10.9 (-4.62 a 8.54) [#]	0.7721
MG (%)	7.20 ± 14.4 (-4.81 a 19.2) [#]	6.98±13.5 (-1.19 a 15.1) [#]	0.4689
MG (kg)	6.71±14.7 (-5.55 a 19.0) [#]	6.58± 11.8 (-0.56 a 13.7) [#]	0.7721
IMC (kg/m ²)	-2.97±7.79 (-8.96 a 3.02)	-0.29±2.85 (-1.94 a 1.35)	0.2568
CMB (cm)	-2.57±5.05 (-6.46 a 1.31)	0.35±8.01 (-4.27 a 4.97)	0.3135
AMB (cm)	-4.69±9.68 (-12.1 a 2.75)	0.07±14.5 (-8.27 a 8.42)	0.3135
ASG- 7p	24.2 ± 20.2 (-22.5 a 70.9)	6.39 ± 20.2 (-12.7 a 25.5)	0.6214
EMAP (mm)	12.4 ± 26.4 (-7.90 a 32.7)	6.90 ± 20.3 (-4.80 a 18.6)	0.8997

Dados apresentados em média ± desvio-padrão (Intervalo de confiança de 95%)

R/H -resistência para altura; Xc/H- reatância para altura; Z/H -impedância para altura; MG- massa de gordura; IMC- índice de massa corporal; ASG 7p- avaliação subjetiva global de 7 pontos; EMAP- espessura do músculo adutor do polegar; CMB- circunferência muscular do braço; AMB -área muscular do braço.

[#]dados faltantes de 1 paciente

^a Teste Mann -Whitney

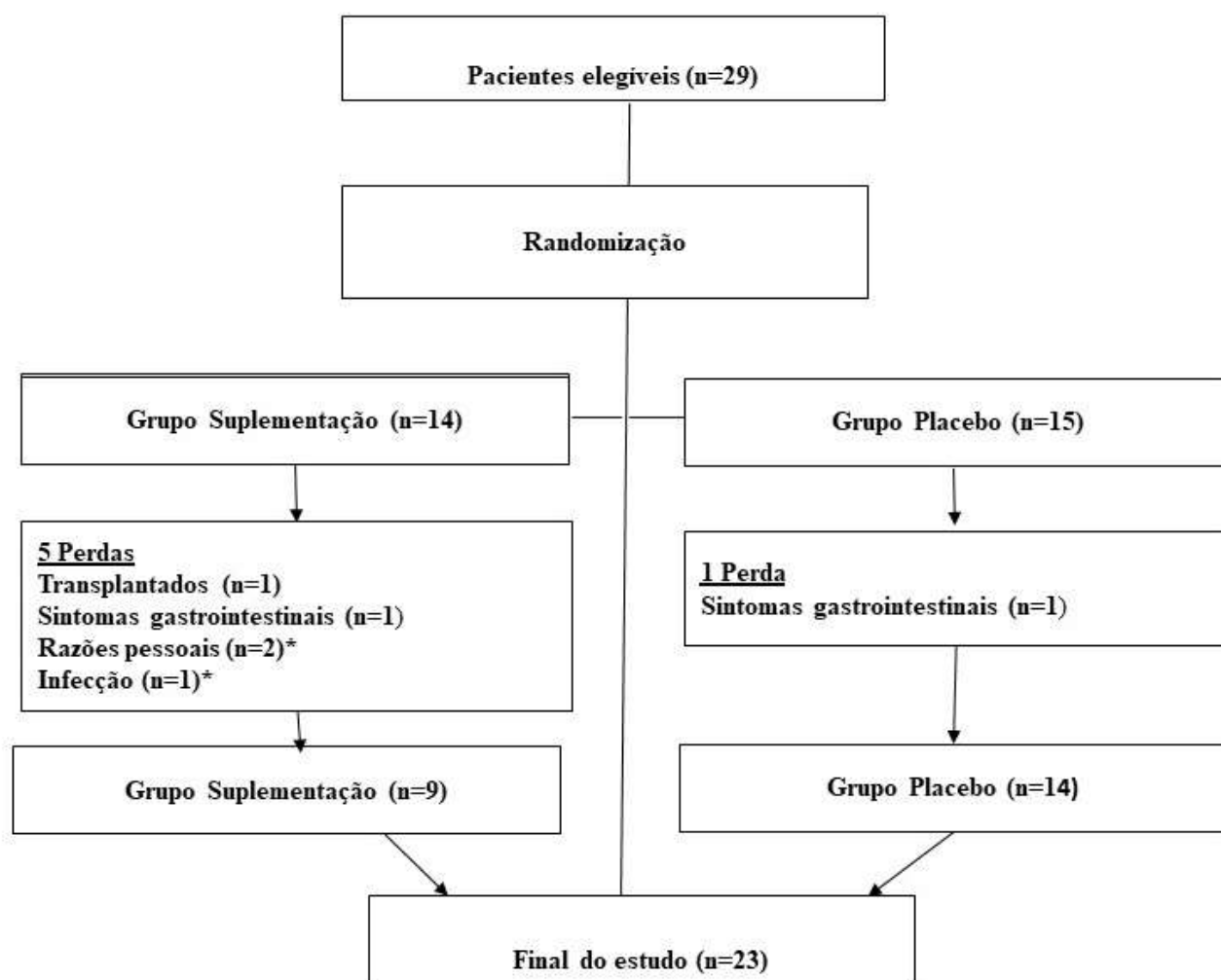


Figura 1. Fluxograma do estudo.

*Dois pacientes do grupo suplementação receberam o suplemento até o final do estudo, porém, não foi possível realizar a coleta de sangue final (um caso de infecção e outro caso de falta na HD por medo da pandemia COVID-19), sendo excluídos da pesquisa.

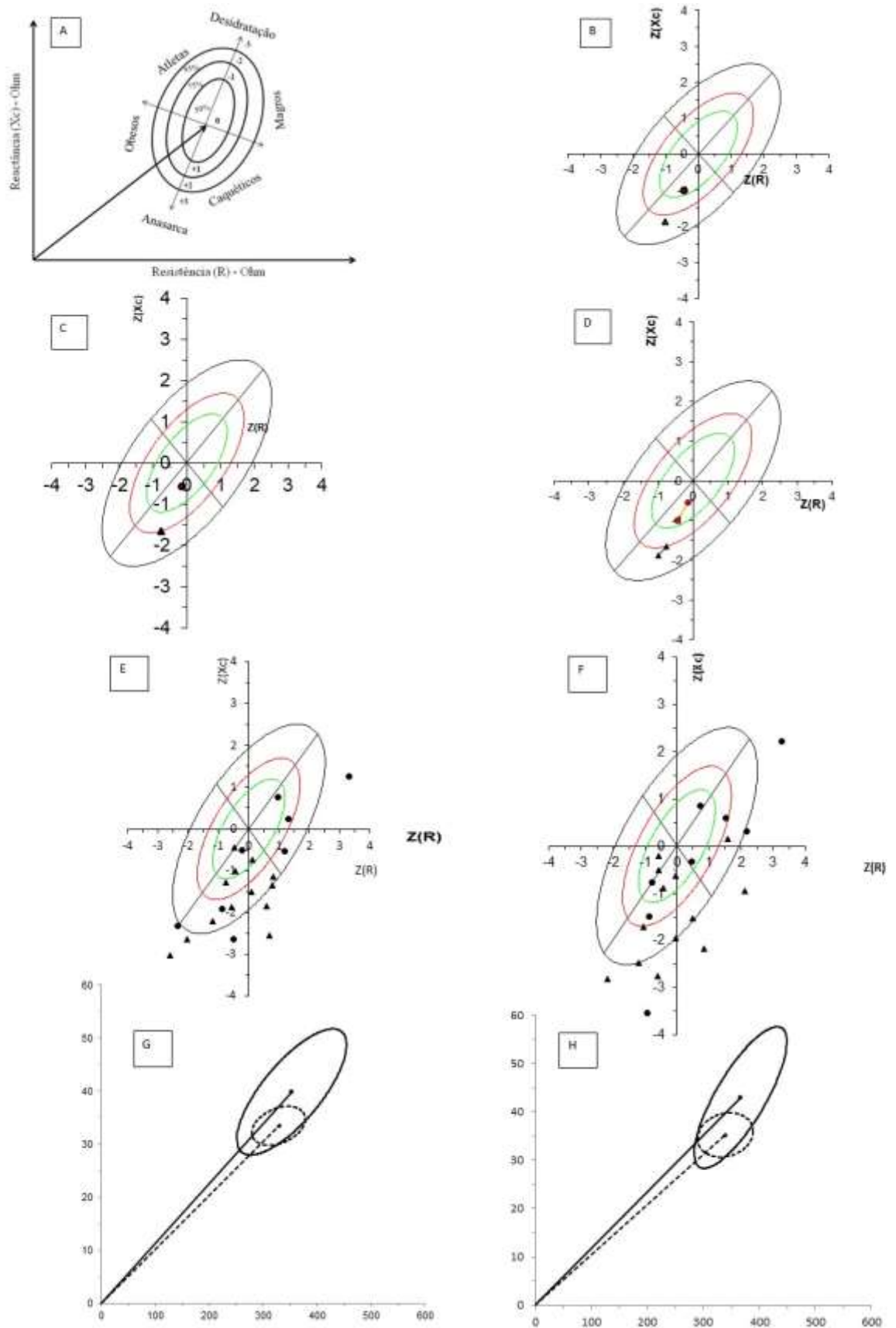


Figura 2 - (A) Gráfico com as regiões de probabilidade elípticas sobre o plano RX_c normalizado pela altura (R/H e X_c/H , em Ω/m). (B) Posição da média do vetor do grupo suplementação (●) e placebo (▲) após as

transformações das medidas de impedância em escore-z no basal. **(C)** Posição da média do vetor do grupo suplementação e placebo após as transformações das medidas de impedância em escore-z no final do estudo. **(D)** Deslocamento da média do vetor do grupo suplementação e placebo após as transformações das medidas de impedância em escore-z do início ao final do estudo. **(E)** Posição do vetor de cada indivíduo dos grupos após as transformações das medidas de impedância em escore-z no basal **(F)** Posição do vetor de cada indivíduo por grupo (após as transformações das medidas de impedância em escore-z) no final do estudo. **(G)** Elipses de confiança do grupo suplementação (contínua) e placebo (tracejada) no basal. **(H)** Elipses de confiança do grupo suplementação (contínua) e placebo (tracejada) no final do estudo

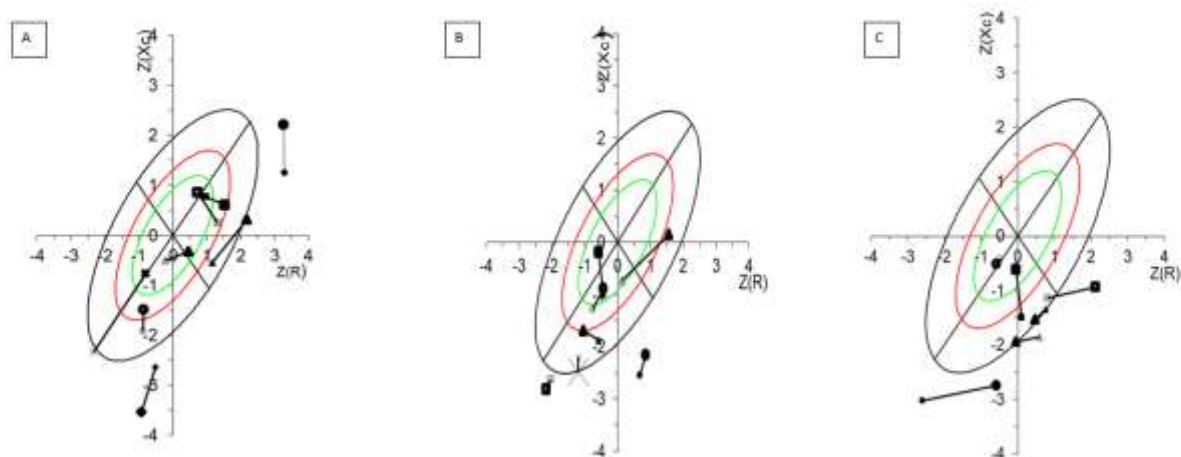


Figura suplementar 1. Deslocamento do vetor de cada paciente do grupo suplementação após as transformações das medidas de impedância em escore-z do basal (símbolos menores) até o final do estudo (símbolos maiores) (A). Deslocamento do vetor de cada paciente do grupo placebo após as transformações das medidas de impedância em escore-z do basal (figuras menores) até o final do estudo (figuras maiores) (B-C).

Tabela Suplementar 1. Composição de aminoácidos do módulo proteico.

Aminoácidos	1 dose (20g)	3 doses (60 g)
Indispensáveis		
Lisina (g)	1,80	5,40
Treonina (g)	1,40	4,20
Metionina (g)	0,40	1,20
Fenilalanina (g)	0,56	1,68
Triptofano (g)	0,36	1,08
Valina (g)	1,16	3,48
Leucina (g)	2,00	6,00
Isoleucina (g)	1,32	3,96
Condicionalmente indispensáveis		
Tirosina (g)	0,56	1,68
Cisteína (g)	0,48	1,44
Taurina (g)	-	-
Histidina (g)	0,36	1,08
Arginina (g)	0,36	1,08
Glutamina (g)	1,08	3,24
Dispensáveis (não essenciais)		
Glicina	0,32	0,96
Alanina	0,96	2,88
Prolina	1,28	3,84
Serina	1,00	3,00
Ácido Glutâmico	2,32	6,96
Ácido Aspártico e Asparagina	2,08	6,24

Fonte: Ficha técnica do Fresubin Protein Powder

Tabela Suplementar 2. Contribuição nutricional de 20g do módulo proteico e seu placebo (farinha de arroz branca).

Nutrientes	Módulo proteico (20g)	Farinha de arroz (20g)
Energia (Kcal)	72	73,2
Proteína (g)	17,6	1,36
Lipídeos (g)	0,2	0,28
Carboidrato (g)	0,2	16,4
Cálcio (mg)	12	0,20
Fósforo (mg)	48	7,2
Sódio (mg)	110	0
Potássio (mg)	240	2,60
Vitamina C (mg)	-	-
Vitamina E (mg)	-	-

Fonte: Ficha técnica do Fresubin Protein *Powder* e da farinha de arroz branca da *Risovitta*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D et al (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am. J. Kidney Dis* **76** Suppl 1, S1–S107.
2. de Roij van Zuijdewijn, C. L., Ter Wee, P. M., Chapdelaine, I et al (2015). A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* **25**, 412–419.
3. Giglio, J., Kamimura, M. A., Lamarca, F et al (2018). Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr*, **28**, 197–207.
4. Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., Kopple. et al (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, **73**, 391–398.
5. Mancini, A., Grandaliano, G., Magarelli, P. et al (2003). Nutritional status in hemodialysis patients and bioimpedance vector analysis *J Ren Nutr* **13**, 199–204.
6. Piccoli, A., Codognotto, M., Piasentin, P. et al (2014). Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clin Nutr* **33**, 673–677.
7. Piccoli, A., Rossi, B., Pillon, L. et al (1994). A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int*, **46**, 534–539.
8. Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo. et al (2004). Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, **23**, 1226–1243.
9. Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C., & Roche, A. F. (1988). Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*, **48**, 16–23.
10. Piccoli, A; Pastori G. (2002). BIVA software 2002. Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Padova, Italy.
11. Barbosa-Silva, M. C., Barros, A. J., Wang, J. et al (2005). Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*, **82**, 49–52.
12. Peters, B. S., Jorgetti, V., & Martini, L. A. (2006). Body composition changes in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy measured by conventional and vector bioimpedance analysis. *Br. J. Nutr*, **95**, 353–357.
13. Kalantar-Zadeh, K., Cano, N. J., Budde, K. et al (2011). Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol*, **7**, 369–384.
14. Burrowes, J. D., Larive, B., Cockram, D. B. et al (2003). Effects of dietary intake, appetite, and eating habits on dialysis and non-dialysis treatment days in hemodialysis patients: cross-sectional results from the HEMO study. *J Ren Nutr*, **13**, 191–198.
15. Calbet, J. A., & MacLean, D. A. (2002). Plasma glucagon and insulin responses depend on the rate of appearance of amino acids after ingestion of different protein solutions in humans. *J Nutr*, **132**, 2174–2182.
16. Haraguchi, F.K.; Abreu, W.C.; Paula, H. (2006). Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Rev. Nutr.*, **19**,479-488.
17. Chen, W. C., Huang, W. C., Chiu, C.C. et al (2014). Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. *Med Sci Sports Exerc*, **46**, 1517–1524.
18. Hill, D. J., & Milner, R. D. (1985). Insulin as a growth factor. *Pediatr. Res*, **19**, 879–886.
19. Gaudel, C., Nongonierma, A. B., Maher, S. et al (2013). A whey protein hydrolysate promotes insulinotropic activity in a clonal pancreatic β -cell line and enhances glycemic function in ob/ob mice. *J Nutr*, **143**, 1109–1114.
20. Badr, G., Badr, B. M., Mahmoud, M. H. et al. (2012). Treatment of diabetic mice with undenatured whey protein accelerates the wound healing process by enhancing the expression of MIP-1 α , MIP-2, KC, CX3CL1 and TGF- β in wounded tissue. *BMC Immunol*, **13**,32.
21. Sohrabi, Z., Eftekhari, M. H., Eskandari, M. H. et al (2016). Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Kidney Dis*, **68**, 122–130.

22. Mah, J. Y., Choy, S. W., Roberts, M. A. et al (2020). Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev*, **5**, CD012616.
23. Moretti, H. D., Johnson, A. M., & Keeling-Hathaway, T. J. (2009). Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*, **19**, 298–303.
24. Liu Y, Weisberg LS, Langman C.B. et al (2016). Plasma oxalate levels in prevalent hemodialysis patients and potential implications for ascorbic acid supplementation. *Clin Biochem*, **49**, 1133-1139.
25. Martin-Alemañ G., Valdez-Ortiz R., Olvera-Soto G. et al (2016). The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant*, **31**, 1712-1720.
26. Fouque, D., Vennegoor, M., Ter Wee, P. et al (2007). EBPG guideline on nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant*, **22**, ii45–ii87.
27. World Health Organization (2008). BMI classification. Geneva, Switzerland. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (accessed November 2020).
28. Chumlea WC, Guo S, Roche AF et al (1988). Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc*. **88**, 564-568.
29. Lohman, T. G., Roche, A.F., Martorell, R (1988). Anthropometric standardization reference manual. New York: Champaign Human Kinetics Books.
30. Frisancho A.R. (1974). Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr*. **27**, 1052-1058.
31. Blackburn, G.L., & Thornton, P. A. (1979). Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med. clin. North America.*, **63**, 11103–11115.
32. CANUSA. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. (1996). *J. Am. Soc. Nephrol*, **7**, 198–207.
33. Steiber, A., Leon, J.B., Secker, D. et al (2007). Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. *J Ren Nutr*, **17**, 336–342.
34. Fetter, R.L., Bigogno, F.G., Oliveira, F.G. P. et al (2014). Adaptação transcultural para o português de instrumentos de avaliação do estado nutricional de pacientes em diálise. *J Bras Nefrol*, **36**, 176-185.
35. Pereira, R.A., Caetano, A.L., Cuppari, L. et al (2013). Espessura do músculo adutor do polegar como preditor da força de prensão manual nos pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol*, **35**, 177-184.
36. National Institute of Health (NIH). Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. (1996). *Am J Clin Nutr*, **64**, 524S–532
37. Gray D.S. (1988). Changes in bioelectrical impedance during fasting. *Am J Clin Nutr* **48**, 1184–1187.
38. Piccoli, A., Pillon, L., Dumler, F. (2002). Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutr.*, **18**, 153–167.
39. Selberg, O., Selberg, D. (2002). Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Appl. Physiol*, **86**, 509–516.
40. Vermeulen, K.M., Lopes, M., Alves, C.X et al (2019). Bioelectrical Impedance Vector Analysis and Phase Angle on Different Oral Zinc Supplementation in Eutrophic Children: Randomized Triple-Blind Study. *Nutrients*, **11**, 1215.
41. Limon-Miro, A.T., Valencia, M.E., Lopez-Teros. et al (2019). Bioelectric Impedance Vector Analysis (BIVA) in Breast Cancer Patients: A Tool for Research and Clinical Practice. *Medicina (Kaunas)*, **55**, 663.
42. Dantas, M.M., Rocha, É.D., Brito, N. J. et al (2015). Bioelectrical impedance vector analysis for evaluating zinc supplementation in prepubertal and healthy children. *J. Food Nutr. Res*, **59**, 28918.
43. Lopes, M.M., de Brito, N.J., de Medeiros Rocha, É. et al (2015). Nutritional assessment methods for zinc supplementation in prepubertal non-zinc-deficient children. *J. Food Nutr. Res*, **59**, 29733.
44. Neto, J. V., de Melo, C. M., Ribeiro, S. M. (2013). Effects of three-month intake of synbiotic on inflammation and body composition in the elderly: a pilot study. *Nutrients*, **5**, 1276–1286.

45. Buffa, R., Mereu, E., Comandini, O. et al (2014). Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for the assessment of two-compartment body composition. *Eur. J. Clin. Nutr*, **68**, 1234–1240.
46. Locatelli, F., Fouque, D., Heimbürger, O. et al (2002). Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol. Dial. Transplant*, **17**, 563–572.
47. Norman, K., Stobäus, N., Pirlich, M. et al (2012). Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr*, **31**, 854–861.
48. Morton, R.W., Traylor, D.A., Weijs, P. et al (2018). Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care*, **24**, 124–130.
49. Van Vliet, S., Skinner, S.K., Beals, J.W. et al (2018). Dysregulated Handling of Dietary Protein and Muscle Protein Synthesis After Mixed-Meal Ingestion in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.*, **3**, 1403–1415.
50. Barbosa-Silva M.C. (2008). Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **11**, 248–254.
51. Oliveira, C.M., Kubrusly, M., Mota, R.S. et al (2012). Adductor pollicis muscle thickness: a promising anthropometric parameter for patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr*, **22**, 307-316.
52. Sum, S.S., Marcus, A.F., Blair, D. et al (2017). Comparison of Subjective Global Assessment and Protein Energy Wasting Score to Nutrition Evaluations Conducted by Registered Dietitian Nutritionists in Identifying Protein Energy Wasting Risk in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*, **27**, 325–332.

7 DIFICULDADES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A pandemia do COVID 19, acarretou dificuldades para o desenrolar da pesquisa. Inicialmente o ensaio clínico seria do tipo *cross-over*, com período *washout* de 4 semanas e seria trocada a intervenção dos grupos, sendo que os pacientes do grupo suplementação passariam a receber o placebo e os do grupo placebo iriam receber a suplementação. No entanto, devido ao COVID-19 o estudo teve que ser finalizado após as 8 semanas de intervenção. Dessa forma, as atividades de coleta de dados junto aos pacientes tiveram que ser interrompidas, bem como a obtenção de dados referentes a situação clínica.

Destaca-se que, as análises referentes aos marcadores inflamatórios deveriam ocorrer após a finalização do último ensaio clínico no HU, para poder ser aproveitado o mesmo kit de citocinas. A pandemia do Coronavírus acarretou atraso nas análises de marcadores inflamatórios a qual iniciou após a autorização justificada na UFSC, apenas no final de agosto de 2020. Após a análise estatística houve necessidade de realizar análises adicionais no laboratório, as quais só puderam ser finalizadas em fevereiro de 2021, devido à alta demanda de alunos para utilização do laboratório e a necessidade de distanciamento social, permitindo apenas três alunos por vez para realização das análises. Dessa forma, devido ao atraso nas análises dos marcadores inflamatórios, um dos desfechos principais da tese, a defesa do doutorado teve que ser adiada por cerca de 11 meses.

Entre as limitações, pode-se considerar a inviabilidade de manter os participantes em jejum para a análise de impedância bioelétrica e para a coleta de sangue, considerando-se, entre outros, o fato de haver indivíduos portadores de diabetes *mellitus* e o horário e turnos de HD.

O pequeno número amostral também foi um fator limitante do estudo. Destaca-se ainda, a perda de pacientes durante o estudo que reduziu principalmente no grupo suplementação (em torno de 36%), e o pequeno tamanho amostral impediu a estratificação por sexo, tempo de HD e comorbidades.

Os pacientes que faziam HD duas vezes por semana ingeriram a terceira dose semanal da suplementação no domicílio, no entanto, para minimizar essa limitação, foram devidamente orientados e questionados em relação a isso. Destaca-se, no entanto, que não houve diferença estatística nos indicadores nutricionais entre os grupos no início do estudo.

Apesar das reconhecidas limitações, utilizou-se de um parâmetro da BIA que permitiu a observação do deslocamento dos vetores no gráfico da BIVA, sugerindo detecção precoce de mudanças, antes de perceptíveis por outros parâmetros nutricionais. Com base nisso, sugerimos

que a BIVA pode ser utilizada para indicar integridade celular e estado de hidratação, sem a necessidade de equações preditivas. Estes resultados encorajam a replicação deste estudo em outras populações.

A ausência de dados de consumo alimentar e a não determinação sanguínea quanto as concentrações de vitaminas C e E antes e após a intervenção e, talvez, a dose de suplementação e o tempo de intervenção também podem ser limitações. Além disso, a suplementação foi padronizada para todos os pacientes e, conseqüentemente, os resultados podem não demonstrar o efeito dose dependente das suplementações.

Embora consideremos essas limitações, o estudo deve ser caracterizado como original, relevante e pioneiro em analisar o efeito da suplementação de proteínas do soro do leite e das vitaminas C e E. Destaca-se que, para minimizar os vieses metodológicos, aplicaram-se: randomização, estratificação e duplo-cegamento, e que, apesar de não haver grupo controle, houve um grupo que recebeu intervenção (placebo).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- De acordo com os resultados da revisão sistemática da literatura com metanálise, o impacto prognóstico da hiper-hidratação pode ser devidamente avaliado pela impedância bioelétrica (BIA), que se mostrou segura, fácil de usar e adequada para avaliação da hidratação. O uso da BIA para avaliar o estado de hidratação na doença renal crônica, insuficiência cardíaca e doenças críticas pode auxiliar no diagnóstico precoce da hiper-hidratação, permitindo intervenção adequada para reduzir o risco de mortalidade.

- No ensaio clínico randomizado, realizado em uma Unidade de Terapia Dialítica, a suplementação de proteínas do soro do leite, vitaminas C e E foi segura e bem tolerada.

- De acordo com o ensaio clínico randomizado, a suplementação com proteínas do soro do leite, vitamina C e E durante 8 semanas não diminuiu os marcadores inflamatórios, no entanto, houve uma redução considerável (810,95%) da IL-6 e aumento dessa citocina no grupo placebo (732,80%).

- De acordo com os resultados do ensaio clínico randomizado, 8 semanas de intervenção levaram a um deslocamento dos vetores no gráfico da análise vetorial da impedância bioelétrica (BIVA), sugerindo mudanças na integridade da membrana celular e aumento na massa celular corporal. Não houve alteração significativa intragrupo nos demais parâmetros nutricionais analisados.

- Sugere-se que sejam realizados estudos com maior número amostral, maior dose de proteína (pelo menos 30g/dia) e intervenções mais longas, além de apresentar dados de consumo alimentar habitual dos participantes e adequação em relação às recomendações

- Ainda, pode ser interessante estudos futuros com objetivo de verificar quais pacientes com doença renal crônica apresentam polimorfismos nos genes que codificam marcadores inflamatórios; especialmente nos genes da IL6 e TNF α .

- Recomenda-se o acompanhamento nutricional individual de pacientes em HD, a fim de que atinjam as necessidades nutricionais. A partir de reflexões sobre os resultados, sugere-se que a suplementação nutricional isolada pode não ser suficiente para melhorar o

estado nutricional e diminuir os marcadores inflamatórios em muitos pacientes. São necessárias mudanças culturais em clínicas de HD que incentivem mais abordagens estratégicas para melhorar o estilo de vida, incluindo ações de educação nutricional permanentes, apoio psicológico, apoio socioeconômico para os pacientes em vulnerabilidade socioeconômica oriunda de dificuldades financeiras, e incentivo à prática de exercícios físicos ou fisioterapia personalizada para os pacientes, inclusive durante o período de realização da hemodiálise, nas unidades de terapia dialítica.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAD, S., et al. The phase angle of electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. **Revista Nefrologia**, v. 31, n. 6, p. 670-676, 2011.
- ABRAHAMSEN, B. et al. Impact of hemodialysis on dual X-ray absorptiometry, bioelectrical impedance measurements, and anthropometry. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.63, n. 1 p.80-86, 1996.
- ABU-SOUD, H. M. et al. Peroxidases inhibit nitric oxide (NO) dependent bronchodilation: development of a model describing NO-peroxidase interactions. **Biochemistry**, v.40, n.39, p. 11866–11875, 2001.
- ACUÑA, K.; CRUZ, T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 3, p. 345-361, 2004.
- AFKHAMI-ARDEKANI, M.; SHOJAODDINY-ARDEKANI, A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids and serum insulin in type 2 diabetes patients. **Indian Journal of Medical Research**, v.126, p.471–474, 2007.
- AHMADI, A. et al. Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 7, p. 461–467, 2013.
- AHSAN, Haseeb et al. Pharmacological potential of tocotrienols: A review. **Nutrition and Metabolism**, v. 11, n. 1, p. 1–22, 2014.
- ANTHONY, J.C. et al. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of post absorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. **Journal of Nutrition**, v.130, p.2413-2419, 2000.
- ANTHONY, J.C, et al. Signaling pathways involved in translation control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. **Journal of Nutrition**, v.131, n.3, p. :856s-60s, 2001.
- AO, G., et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of cardiovascular or all-cause mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 25, p.157–165, 2021.
- ARANGO, H.G. **Bioestatística: teórica e computacional**. 2 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 2005; 423 p.
- ASEMI, Z. et al. A. Effects of omega-3 fatty acid plus alpha-tocopherol supplementation on malnutrition-inflammation score, biomarkers of inflammation and oxidative stress in chronic hemodialysis patients. **International Urology and Nephrology**, v. 48, p.1887–1895, 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO).

Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. 2020. Disponível em: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt_2020_populacao-1-1.pdf>. Acesso em: 27 de maio de 2021.

ATHERTON, P.J. et al. Distinct anabolic signalling responses to amino acids in C2C12 skeletal muscle cells. **Amino Acids**, v.38, p.1533-1539, 2010.

AVESANI, C. M. et al. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: partners in crime. **Kidney International Supplements**, v.70, p.S8–S13, 2006.

BADR, G. et al. Treatment of diabetic mice with undenatured whey protein accelerates the wound healing process by enhancing the expression of MIP-1alpha, MIP-2, KC, CX3CL1 and TGF-beta in wounded tissue. **BMC Immunology**, 13:32, 2012.

BAKAEV, V.V.; EFREMOV, A.V.; TITYAEV, I.I. Low levels of dehydroascorbic acid in uraemic serum and the partial correction of dehydroascorbic acid deficiency by haemodialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.14, p.1472–1474, 1999.

BARBOSA-SILVA, M.C.G. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.82, n. 1, p.49–52, 2005.

BARBOSA-SILVA, M. C. G; BARROS, A. J. D. Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 9, n. 3, p. 263-269, 2006.

BARRETTI, P. Indicações, escolha do método e preparo do paciente para a Terapia Renal Substituta (TRS) na Doença Renal Crônica (DRC). Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26 (Sup. 1), n. 3, 2004.

BASTOS, M. G. Estado nutricional. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, sup. 1, 2004.

BASTOS, M.G; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.

BAUMGARTNER, R. N.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Bioelectric impedance phase angle and body composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 48, n. 1, p. 16-43, jul. 1988.

BAUMGARTNER, R.N; HEYMSFIELD, S.B; ROCHE. A.F. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. **Obesity Research and Clinical Practice**, v.3, p. 73–95, 1995.

BAZELEY, J. et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.6, 2452–2461, 2011.

BELLOCQ, A. et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. **The Journal of Biological Chemistry**, v.273, n.9, p.5086-5092, 1998.

BEBERASHVILI, I. et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients. **Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 138-147, 2015.

BERDNIKOV, S. et al. Isoforms of Vitamin E have Opposing Immunoregulatory Functions during Inflammation by Regulating Leukocyte Recruitment. **The Journal of Immunology**, v.182, p. 4395–4405, 2009.

BHARADWAJ, S. et al. Inflammatory responses improve with milk ribonuclease-enriched lactoferrin supplementation in postmenopausal women. **Inflammation Research**, v.59, p.971–978, 2010.

BILATE, A.M.B. Inflamação, citosinas, proteínas da fase aguda e implicações terapêuticas. **Temas de reumatologia clínica**, v.9, n.2, 2007.

BISWAS, S.K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v.2016, 5698931, 2016.

BJORNEBOE, A.; BJORNEBOE, G. E. A.; DREVON, C. A. Absorption, transport and distribution of vitamin E. **Journal of Nutrition**, v. 120, n. 3, p. 233–242, 1990.

BLACKBURN, G. L., THORNTON, P. A. Nutritional assessment of the hospitalized patient. **Medical Clinics of North America**, v.63, p.11103–11115, 1979.

BLOCK G. et al. Plasma CRP concentrations in active and passive smokers: influence of antioxidant supplementation. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 23, p.141–147, 2004.

BOIRIE, Y. et al. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.94, p.14930-14935, 1997.

BOLASCO, P. et al. Dietary management of incremental transition to dialysis therapy: once-weekly hemodialysis combined with low-protein diet. **Journal of Renal Nutrition**, v.26, n.6, p.352-359, 2016.

BOLOGA, R.M. et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v.32, p.107–14, 1998.

BORDONI, A. et al. Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v.57, n.12, p.2497-2525, 2017.

BORSHEIM, E. et al. Essential amino acids and muscle protein recovery from resistance exercise. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v.283, p. E648-657, 2002.

BOSSOLA, M., et al. Variables associated with reduced dietary intake in hemodialysis patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 15, p. 244–252, 2005.

BOWEN, J., NOAKES, M., CLIFTON, P.M. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.91, p.2913–2919, 2006.

BOWIE, A.G, O'NEILL, L.A.J. Vitamin C Inhibits NF-kB Activation by TNF Via the Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase **Journal of Immunology** ,v.165, 7180–8, 2000.

BRASIL. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. SAÚDE, C. N. D. Brasília: **Diário Oficial da União**. 2013.

BRIGELIUS-FLOHÉ, R. B. F.; TRABER, M. G. Vitamin E: Function and metabolism. **FASEB Journal**, v. 13, n. 10, p. 1145–1155, 1999.

BRUCKBAUER, A. et al. The effects of dairy components on energy partitioning and metabolic risk in mice: a microarray study. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**, v.2, p.64–77, 2009.

BUFFA, R. et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for the assessment of two-compartment body composition. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 11, p. 1234-40, 2014.

BUFFA, R. et al. Body composition variations in ageing. **Collegium Antropologicum**, v. 35, n. 1, p. 259-265, 2011.

BURROWES, J.D. et al. Effects of dietary intake, appetite, and eating habits on dialysis and non-dialysis treatment days in hemodialysis patients: cross-sectional results from the HEMO study. **Journal of Renal Nutrition**, v. 13, n.3, 191-198, 2003.

BUSE, M.G, REID, S.S. Leucine. A possible regulator of protein turnover in muscle. **The Journal of Clinical Investigation**, v.56, p.1250-1261, 1975.

CAGLAR, K. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. **Kidney International**, v.62, p.1408–1416, 2002.

CALBET, J.A.L; MACLEAN, D.A. Plasma glucagon and insulin responses depend on the rate of appearance of amino acids after ingestion of different protein solutions in humans. **Journal of Nutrition**, v.132, n.8, p.2174-82, 2002.

CANUSA. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.7, p.198-207, 1996.

CANZIANI, M. E. F.; DRAIBE, S. A.; NADALETTO, M. A. J. **Técnicas Dialíticas na Insuficiência Renal Crônica**. In: AZJEN, H.; SCHOR, N. Nefrologia. 2 ed. São Paulo: Manole, 2004.

CANO, N.J. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. **Clinical Nutrition**, v.28, p.401e- 414, 2009.

CÁRCAMO, J.M. et al. Vitamin C suppresses TNF α -induced NF κ B activation by inhibiting I κ B α phosphorylation. **Biochemistry**, v. 41,p. 12995–3002, 2002.

CÁRCAMO, J.M. et al. Vitamin C Is a Kinase Inhibitor: Dehydroascorbic Acid Inhibits I κ B α Kinase b. **Molecular and Cellular Biology**, v. 24, 6645–52, 2004.

CARRERO, J.J. et al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. **Kidney International**. v.90, n.1, p.53-56, 2018.

CARRERO, J.J.; STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal disease—What have we learned in 10 years? **Seminars in Dialysis**, v.23, p.498–509, 2010.

CARRERO, J.J.; STENVINKEL, P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 4, p. 4955, 2009.

CERQUEIRA, F. M.;MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Dietetic antioxidants: Controversies and perspectives. **Quimica Nova**, v. 30, n. 2, p. 441–449, 2007.

CERULLO, G. et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID. **Frontiers in Immunology**., v. 11, 574029, 2020.

CHAGHOURI, P. et al. Two Faces of Vitamin C in Hemodialysis Patients: Relation to Oxidative Stress and Inflammation. **Nutrients**, v.13,p.79, 2021.

CHAN, M., et al. Malnutrition (Subjective Global Assessment) Scores and Serum Albumin Levels, but not Body Mass Index Values, at Initiation of Dialysis are Independent Predictors of Mortality: A 10-Year Clinical Cohort Study. **Journal of Renal Nutrition**, v. 22, n. 6, p. 547-557, 2012.

CHANG, S. K., AMIN, I.; DAUD, Z. A. M. **Ascorbic Acid: Properties, Determination and Uses**. In CABALLERO, B., FINGLAS, P., AND TOLDRÁ, F. (Eds.) The Encyclopedia of Food and Health (vol. 1, pp. 275-284). Oxford: Academic Press, 2016.

CHEN, W.C., et al. Whey protein improves exercise performance and biochemical profiles in trained mice. **Medicine & Science in Sports & Exercises**, v. 46, n.8, p.1517-1524, 2014.

CHOI, H.K. et al. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. **Archives of Internal Medicine**, v.169, p.502–507, 2009.

CHOUDRY, H. A. et al. Branched- chain amino acid-enriched nutritional support in surgical and cancer patients. **The Journal of Nutrition**, v.136, s.1, 314S-318S, 2006.

CHUMLEA, W.C.; GUO, S.; ROCHE, A.F.. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 88, n. 5, p. 564-8, 1988.

CIGARRÁN GULDRÍS, S. Future uses of vectorial bioimpedance (BIVA) in nephrology. **Nefrología**, v.31, n. 6, p.635-43, 2011.

COBO, G., LINDHOLM, B., STENVINKEL, P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. **Nephrology, dialysis, transplantation**, v. 33, n.3, iii35–iii40, 2019.

COLOMA, R.S; JOCSO, V.R.A. Effects of vitamin E on a biomarker of inflammation and precursors of atherogenesis in chronic hemodialysis patients. **Philippine journal of internal medicine.**, v. 49, p.206–215, 2011.

COOK-MILLS, J. M.; MCCARY, C. A. Isoforms of vitamin E differentially regulate inflammation. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v.10, p. 348–366, 2010.

COQUETTE, A.; VRAY, B.; VANDERPAS, J. Role of vitamin e in the protection of the resident macrophage membrane against oxidative damage. **Archives of Physiology and Biochemistr.** 94, S29–34, 1986

CUPISTI, A; KALANTAR-ZADEH, K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. **Seminars in Nephrology**, v. 33, n.2, p.180- 90, 2013.

DANGIN, M, et al. Influence of the protein digestion rate on protein turnover in young and elderly subjects. **Journal of Nutrition**, v.132, p.3228S-3233S, 2002.

DANGIN, M. et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.280, n.2, E340-E8, 2001.

DANTAS, M. M.et al. Bioelectrical impedance vector analysis for evaluating zinc supplementation in prepubertal and healthy children. **Journal of Food and Nutrition Research**, v.59, p.28918, 2015.

DAS, A. et al. Molecular and cellular mechanisms of cigarette smokeinduced myocardial injury: prevention by vitamin C. **PLoS One** 7:e44151, 2012.

DAUD, Z. A. M.; AMIN, I.; SARMADI, B. **Ascorbic Acid: Physiology and Health Effects**. In CABALLERO, B., FINGLAS, P. & TOLDRÁ, F. (Eds.). *The Encyclopedia of Food and Health* (vol. 1, pp. 266-274). Oxford: Academic Press, 2016.

DAUD, Z.A. et al. Vitamin E tocotrienol supplementation improves lipid profiles in chronic hemodialysis patients. **Vascular Health and Risk Management**, v.9, 747–761, 2013.

DAUD, Z.A. et al. Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. **Vascular Health and Risk Management**, v.8, p. 187-195; 2012.

DEAN, A.G, SULLIVAN, K.M, SOE, M.M. OpenEPI: **Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health**. Disponível em: <<http://www.OpenEpi.com>>. Acesso em 03 mai 2021.

DE ROIJ VAN ZUIJDEWIJN. A. et al. Comparison of 8 Nutrition Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. **Journal of Renal Nutrition**, v.25, n.5, p.412-419, 2015.

DEICHER, R. et al. Low total vitamin C plasma levels is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.16, p.1811–1818, 2005.

DESCAMPS-LATSCHA, B. et al. Balance between IL-1b, TNF-a, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis: relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. **Journal of Immunology**. 154, p.882, 1995.

DETSKY A.S., et al. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v.8, p.153-159, 1984.

DETSKY, A. S., et al. What is subjective global assessment of nutritional status? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 11, p. 8-13, 1987.

DOGRA, C., et al. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. **The FASEB Journal**, v.21, p.1857–1869, 2007.

DRAIBE, S.A; AJZEN, H. **Doença Renal Crônica**. In: AJZEN, H; SCHOR, N. *Nefrologia*. 3 ed. São Paulo: Editora Manole, 2011.

DU, J., CULLEN, J.J., BUETTNER, G.R. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. **Biochimica et Biophysica Acta**, 1826: 443–457, 2012.

DUFFY, S. J. et al Treatment of hypertension with ascorbic acid. **Lancet**, v.354, p.2048–2049, 1999.

ELLULU, M.S. et al Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. **Drug Design, Development and Therapy**, v.9, p.3405–3412, 2015.

ELLULU, M.S. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms. **Inflammopharmacology**, v.25, n.3, p.313-328, 2017.

ENIA, G. et al. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.8, p.1094-1098, 1993.

ESPINOSA CUEVAS, M.A. et al. Body fluid volume and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. **Clinical Nephrology**, v.73, n.4, p.300-308, 2010.

ETZEL, M.R. Manufacture and use of dairy protein fractions. **Journal of Nutrition**, v.134, n.4, p.996s-1002s, 2004.

FERRUCCI, L. et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.50, p.1947-1954, 2002.

FETTER, R. L.; BIGOGNO, F. G.; OLIVEIRA, F. G. P.; AVESANI, C. M. Adaptação transcultural para o português de instrumentos de avaliação do estado nutricional de pacientes em diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 36, n. 2, p. 176- 185, 2014.

FILHO, B. G. **Bogliolo Patologia Geral**. 6a.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

FORMAN, H.; ZHANG, H.; RINNA, A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. **Molecular Aspects of Medicine**.v.30,p.1-12, 2009.

FORD, E.S. et al. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, p.1157-1163, 2003.

FOUQUE, D., et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 73, n. 4, p. 391-8, 2008.

FOUQUE, D., et al. EBPG guideline on nutrition. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 22, n. 2, p. 45-87, 2007.

FRIEDRICH, M J. "To "E" or not to "E," vitamin E's role in health and disease is the question." **Journal of the American Medical Association** , v.292, n.6, 671-3, 2004.

FRISANCHO, A. R. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 27, n. 10, p. 1052-1058, 1974.

FÜHR, L.M; WAZLAWIK, E.; GARCIA, M.F. The predictive value of composite methods of nutritional assessment on mortality among haemodialysis patients. **Clinical Nutrition ESPEN**, v.10, p. e21ee25, 2015.

- FUMERON, C. et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.20, p. 1874–1879, 2005.
- GASTEIGER, G., RUDENSKY, A.Y. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. **Nature Reviews Immunology**, v.14, p.631–639, 2014.
- GARCIA, M.F. et al. Diagnostic accuracy of handgrip strength in the assessment of malnutrition in hemodialyzed patients. **e-SPEN Journal**, v.8, n. 4, p.e181-e186, 2013.
- GAUDEL, C. et al. Hydrolysate promotes insulinotropic activity in a clonal pancreatic beta-cell line and enhances glycemic function in ob/ob mice. **Journal of Nutrition**, v.143, n.7, p.1109-1114, 2013.
- GAUR, G.S; DIXIT, A.K Comparative study of vitamin C on sérum lipid profile in healthy male and female human subjects. **Journal of Science Research**, v.4, p.775–781, 2012.
- GIGLIO, J. et al. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis **Journal of Renal Nutrition**, v.28, n.3, p.197-207, 2018.
- GONÇALVES, A. R. R. **As fases da doença renal e seu manejo clínico**. In: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.
- GRACIA-IGUACEL, C. et al. Prevalence of protein-energy wasting and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain **Nefrologia**, v.33, n. 4, p. 495–505, 2013.
- GRAY, D.S. Changes in bioelectrical impedance during fasting. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.48, n.5, p. 1184-7, 1988.
- GUPTA J, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, p. 1938-1946, 2012.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of Medical physiology**. 11^a ed., Elsevier, 2006.
- GUIDA, B. et al. Abnormalities of bioimpedance measures in overweight and obese hemodialyzed patients. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v.25, n. 2, p.265-272, 2001.
- GUNARATHNA, S. et al. Glyphosate and AMPA of agricultural soil, surface water, groundwater and sediments in areas prevalent with chronic kidney disease of unknown etiology, Sri Lanka. **Journal of Environmental Science and Health, part B**, v.8, p.1-9, 2018.
- GUO, K. et al. Chronic leucine supplementation improves glycemic control in etiologically distinct mouse models of obesity and diabetes mellitus. **Nutrition and Metabolism**, v.7, n.57, p.1-10, 2010.

HÁ, E.; ZEMEL, M.B. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.14, n.5, p.251-58, 2003.

HAAS, V. et al. Bioimpedance and Bioimpedance Vector Analysis in patients with Anorexia Nervosa. **European Eating Disorders Review**, v. 20, n. 5, p. 400-5, 2012.

HANDELMAN, G. J. et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis, **Kidney International**, v. 59, n. 5, p. 1960–1966, 2001.

HARAGUCHI, F.K. et al. Influência das proteínas do soro sobre enzimas hepáticas, perfil lipídico e formação óssea de ratos hipercolesterolêmicos. **Revista de Nutrição**, v.22, p.517-525, 2009.

HARAGUCHI, F.K.; ABREU, W.C.; PAULA, H. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. **Revista de Nutrição**, v.19, n.4, p.:479-488, 2006.

HASEGAWA, G. et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. **Kidney International**, v.40, p.1007-1012, 1991.

HASSAN, K. Does whey protein supplementation improve the nutritional status in hypoalbuminemic peritoneal dialysis patients? **Therapeutic Apheresis And Dialysis**, v.21, n.5, p. 485e92; 2017.

HASSAN, A.M. et al. Modulation of DNA damage and alteration of gene expression during aflatoxicosis via dietary supplementation of Spirulina (Arthrospira) and whey protein concentrate. **Ecotoxicology Environmental Safety**, v.79, p.294-300, 2012.

HATAM, L.J., KAYDEN, H.J. A high-performance liquid chromatographic method for the determination of tocopherol in plasma and cellular elements of the blood. **Journal of Lipid Research**, v. 20, p. 639–645, 1979.

HAUSCHILD, D. B. **Associação entre parâmetros do estado nutricional e função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística**. 2014. 117f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2014.

HAVERSEN, L. et al. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. **Cellular Immunology**, v.220, n.2, p.83–95, 2002.

HE, L. et al. Effect of fish oil supplement in maintenance hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v.72, p. 129–139, 2016

HEALY, N.P. et al. A casein hydrolysate protects mice against high-fat diet induced hyperglycemia by attenuating NLRP3 inflammasome-mediated inflammation and improving insulin signaling. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.60, n.11, p.2421-2432, 2016.

HENDERSON, L. W. Symptomatic hypotension during hemodialysis. **Kidney International**, v. 17, p. 571-576, 1980.

HILL, D.J., MILNER, R.D. Insulin as a growth factor. **Pediatric Research**, v.19,n.9, p.879-886, 1985.

HODKOVA M, Influence of oral vitamin E therapy on micro-inflammation and cardiovascular disease markers in chronic hemodialysis patients. **Renal Failure**, v.28, n.5, p.395-399, 2006.

HOPPE, C. et al. The use of whey or skimmed milk powder in fortified blended foods for vulnerable groups. **Journal of Nutrition**, v.138, n.1, p.145S-161S, 2008.

HSIEH, T.; WU, J. M. Suppression of cell proliferation and gene expression by combinatorial synergy of EGCG, resveratrol and γ -tocotrienol in estrogen receptor-positive MCF-7 breast cancer cells. **International Journal of Hyperthermia**, v. 33, n. 6, p. 1223–1229, 2009.

HUGHSON, M; FARRIS III, A.B; DOUGLAS-DENTON, R. et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. **Kidney International**, v.63, n. 6, p. 2113-2122, 2003.

HULMI, J.J; LOCKWOOD, C.M; STOUT, J.R Effect of protein/essential amino acids and resistance training on skeletal muscle hypertrophy: A case for whey protein. **Nutrition and metabolismo**, v.7, n.57, p.1-11, 2010.

HYLANDER, B., BARKELING, B., RÖSSNER, S. Eating behavior in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases.**, v.20, n.6, p.592-597, 1992.

IANNITTI, T., PALMIERI, B. Antioxidant therapy effectiveness: An up to date. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.13, p.245–78, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil**. Rio de Janeiro, ed. 1, 2011a. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50000.pdf>. Acesso em: junho 2021.

IKIZLER, T. A. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, suppl 1, S1–S107, 2020.

IKIZLER, T.A. et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. **Kidney International**, v.84, n.6, p.1096-1107, 2013.

IKIZLER, T. A., et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 282, n. 1, p. 107-116, 2002.

INKER, L.A., et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. **American Journal of Kidney Disease**, v.63, n. 5, p.713-135, 2014.

IOM- INSTITUTE OF MEDICINE. Washington, DC: National Academy Press. **DRIs - Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and carotenoids**. 2000.

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. **Global Kidney Health Atlas 2019**. Disponível em < <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/> >. Acesso em 05 jun 2021.

JAFARI, T. et al. Effects of pomegranate peel extract and vitamin E on the inflammatory status and endothelial function in hemodialysis patients: a randomized controlled clinical trial. **Food & function**, v.11, n.9, p.7987–7993, 2020.

JHA, V., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **Lancet**, v.382, n.9888, p.260-272, 2013.

JHA, V. et al. Body composition analysis with bioelectric impedance in adult Indians with ESRD: comparison with healthy population. **Kidney International**, v.69, n. 9, p.1649-53, 2006.

JHA, V. Current status of chronic kidney disease care in southeast Asia. **Seminars in Nephrology**, v.29, n. 5, p. 487–96, 2009.

JAEGER, J. Q.; MEHTA, R. L. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 2, p. 392-403, 1999.

JANG I-S, et al. Effects of vitamin C or E on the pro-inflammatory cytokines, heat shock protein 70 and antioxidant status in broiler chicks under summer conditions. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v.27, p.749–756, 2014.

JANKOWSKA, M., RUTKOWSKI, B., DEBSKA-ŚLIZIEN, A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. **Nutrients**, v.15, n.9, 0.3, 2017.

JANKOWSKA, M. et al. Ascorbic acid losses during single hemodialysis session. **Annals of Academic Medicine Gedanensis**, v.33, p.289–293, 2003.

JANKOWSKA M, et al. Inflammation and protein energy wasting in the uremic milieu. **Contributions to Nephrology**, v.191, p.58-71, 2017.

JEBB, S.A. et al. Evaluation of the novel Tanita body-fat analyser to measure body composition by comparison with a four-compartment model. **British Journal of Nutrition**, v.83, n. 2, p.115–22, 2000.

JEONG, J. H., et al. Results from the randomized controlled IHOPE trial suggest no effects of oral protein supplementation and exercise training on physical function in hemodialysis patients. **Kidney International**, v.96, n.3, p.777–786, 2019.

KALANTAR-ZADEH, K., et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. **Amerian Journal of Clinical Nutrition**, v.80, p.299–307, 2004.

KALANTAR-ZADEH K., et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease **Nature Reviews Nephrology**, v.7, n.7, p.369-84, 2011.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: an examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. **American Journal of Epidemiology**, v.175, n.8, p.793-803, 2012.

KALANTAR-ZADEH, K.; IKIZLER, T. A. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. **Journal of Renal Nutrition**, v.3, p.157e-163, 2013.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v.7, p.369e84, 2011.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. **American Journal of Kidney Diseases**, v.42, n.5, p. 864-881, 2003.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.5, p.519e-530, 2010.

KANG, S. K.; CHANG, J. W.; PARK, Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. **Nutrients**, v.9, n.4, pii E399, 2017.

KALANTAR-ZADEH, K.; KOPPLE, J.D. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v.38. p.1343-13500, 2001.

KAMIMURA, M. A., et al. Métodos de avaliação da composição corporal em pacientes submetidos à hemodiálise. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 1, p. 97-105, jan./mar. 2004.

KATSANOS, C.S. et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.291, p. E381-387, 2006.

KATSANOS, C.S. et al. Whey protein ingestion in elderly persons results in greater muscle protein accrual than ingestion of its constituent essential amino acid content. **Nutrition Research**, v.28, p.651-658, 2008.

KERASIOTI, E. et al. Anti-inflammatory effects of a special carbohydrate-whey protein cake after exhaustive cycling in humans. **Food and Chemical Toxicology**, v.61, p.42–6, 2013.

KHAJEHDEHI, P. et al. A randomized double blind placebo controlled trial of supplementary vitamin E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.16, p. 1448–1451, 2001.

KHAJEHNASIRI, F. Effect of omega-3 and ascorbic acid on inflammation markers in depressed shift workers in Shahid Tondgoyan Oil Refinery, Iran: a randomized double-blind placebo-controlled study. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v.3, p.36–40, 2013.

KHOR, B.H. et al. Efficacy of Nutritional Interventions on Inflammatory Markers in Haemodialysis Patients: A Systematic Review and Limited Meta-Analysis. **Nutrients**, v.10.n.4, E 397, 2018.

KIM, H; LIM, H; CHOUE, R. A Better Diet Quality is Attributable to Adequate Energy Intake in Hemodialysis Patients. **Clinical Nutrition Research**, v.4, n.1, p.46-55, 2015.

KIM, H. et al. Primed monocytes: putative culprits of chronic low-grade inflammation and impaired innate immune responses in patients on hemodialysis. **Clinical and Experimental Nephrology**, v.15, p. 258–263, 2011.

KIMBALL, S.R. The role of nutrition in stimulating muscle protein accretion at the molecular level. **Biochemical Society Transactions**, v.35, p.1298-1301, 2007.

KIMBALL, S.R; JEFFERSON L.S. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. **Journal of Nutrition**, v.136, n.227S-31S, 2006.

KLATT, P. et al. Redox regulation of c-Jun DNA binding by reversible S-glutathiolation. **FASEB Journal**, v.13, p.1481–1490, 1999.

KOMATSU, M. et al. Geriatric Nutritional Risk Index Is a Simple Predictor of Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. **Blood Purification**, v. 39, n. 4, p. 281-287, 2015.

KOOMAN, J.P; VAN DER SANDE, F.M; LEUNISSEN, K.M.L. Wet or dry in dialysis: can new technologies help? **Seminars in Nephrology**, v.22, n. 1, p. 9-12, 2009.

KOOPMAN, R. et al. Ingestion of a protein hydrolysate is accompanied by an accelerated in vivo digestion and absorption rate when compared with its intact protein. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.90, p.106-115, 2009.

KOPPLE, J.D. McCollum Award Lecture, 1996: protein–energy malnutrition in maintenance dialysis patients. **American Journal of Clinical Nutrition** v.65, n. 5, p. 1544–1557, 1997.

KUIPER, H.C. et al. Vitamin C supplementation lowers urinary levels of 4-hydroperoxy-2-nonenal metabolites in humans. **Free Radical Biology and Medicine**, v.50, p.848–853, 2011.

KUMAR, A. et al. Nuclear factor kappa B: its role in health and disease. **Journal of Molecular Medicine**, v.82, p.434–48, 2004.

KYLE, U.G. et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. **Clinical Nutrition**, v.23, n. 5, p.1226-43, 2004a.

KYLE, U.G.; et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1430-1430, 2004b.

- KOPPE, L., FOUQUE, D., KALANTAR-ZADEH, K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**, v.10, n.3, 479–484, 2019.
- LANDS, L.C. et al. Dietary supplementation with pressurized whey in patients with cystic fibrosis. **Journal of Medicinal Food**, v.13, p.77–82, 2010.
- LAU, W.L.; KALANTAR-ZADEH, K.; VAZIRI, N.D. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. **Nephron**, v. 130, p. 92–98, 2015.
- LAUX, T.S. et al. Dialysis enrollment patterns in Guatemala: evidence of the chronic kidney disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. **BMC Nephrology**, v.12, n.32, 2015.
- LECKER, S.H. Given the science on malnutrition, how does the clinician respond? Practical lessons for and application to the dialysis patient. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.4, S64e70, 2009.
- LEE, S. P.; MAR, G. Y.; NG, L.T.. Effects of tocotrienol-rich fraction on exercise endurance capacity and oxidative stress in forced swimming rats. **European Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 5, p. 587–595, 2009.
- LEWIS, E.D; MEYDANI, S.N; WU, D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. **IUBMB Life**, v.71, n.4, p.487-494, 2019.
- LIAKOPOULOS, V. et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v. 2017, 3081856, 2017.
- LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, 339:b2700, 2009.
- LIBETTA, C. et al. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. **Clinical Biochemistry**, v. 44, 1189–1198, 2011.
- LIMON-MIRO, A. T. et al. Bioelectric Impedance Vector Analysis (BIVA) in Breast Cancer Patients: A Tool for Research and Clinical Practice. **Medicina (Kaunas)**, v. 55, n.10, p.663, 2019.
- LISKA, D. et al. **Clinical Nutrition: a functional approach**. 2 ed. Washington: The Institute for Functional Medicine, 2004.
- LISOWSKA, K. A. et al. The influence of a single hemodialysis procedure on human T lymphocytes. **Scientific Reports**.v. 9, n.1, p. 5041, 2019.
- LIU, Y. et al. Plasma oxalate levels in prevalent hemodialysis patients and potential implications for ascorbic acid supplementation. **Clinical Biochemistry**, v. 49, p.1133–1139, 2016.

LIYANAGE, T. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **Lancet**, v.385, n.9981, p.1975-1982, 2015.

LOCATELLI, F., et al. Nutritional Status in dialysis patients: a European consensus. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v.17, n. 4, p.563-572, 2002.

LOHMAN, T. G., ROCHE, A.F., MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. New York: Champaign Human Kinetics Books; 1988.

LOHMAN, T. G. **Advances in body composition assessment**. Current Human Kinetics, 1992.

LOPES, M. M. et al. Nutritional assessment methods for zinc supplementation in prepubertal non-zinc-deficient children. **Journal of Food and Nutrition Research** v.59, p.29733, 2015.

LUGON, J. R.; MATOS, J. P. S.; WARRAK, E. A. **Hemodiálise**. In: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

LUIS, D. et al. Dietary Quality and Adherence to Dietary Recommendations in Patients Undergoing Hemodialysis. **Journal of Renal Nutrition**, v. 15, S1051-2276, 2016.

MACOTELA, Y. et al. Dietary leucine—an environmental modifier of insulin resistance acting on multiple levels of metabolism. **PLoS One**, v,6,e21187,2011.

MAGGIORE, Q., et al. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 50, n. 6, p. 2103-2108, 1996.

MAH, J. Y., et al. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. **Cochrane database of systematic reviews**, v.5, CD012616, 2020.

MAIUOLO, J. et al. Ethanol-induced cardiomyocyte toxicity implicit autophagy and NFκB transcription factor. **Pharmacological Research**, v.133, p.141–50, 2018.

MALINOWSKI, J. et al. Identification of a NFκB inhibitory peptide from tryptic β-casein hydrolysate. **Food Chemistry**, v.165, p.129–133, 2014.

MANCINI, A. et al. Nutritional Status in Hemodialysis Patients and Bioimpedance Vector Analysis. **Journal of Renal Nutrition**, v. 13, n. 3, p. 199-204, 2003.

MANELA-AZULAY, M. et al. Vitamina C. **Anais brasileiros de dermatologia**, v.78, n.3, p.265-274, 2003.

MANFREDI, S.R. et al. **Técnicas dialíticas na doença renal crônica**. In: AJZEN, H; SCHOR, N. Nefrologia. 3 ed. São Paulo: Editora Manole, 2011.

MARCELLI, D., et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, v. 10, n.7, p.1192-200, 2015.

- MARCELLI, D., et al. Longitudinal changes in body composition in patients after initiation of hemodialysis therapy: results from an international cohort. **Journal Of Renal Nutrition**, v. 26, p. 72–80, 2016.
- MARCONE, S. et al. Milk-derived bioactive peptides inhibit human endothelialmonocyte interactions via PPAR- γ dependent regulation of NF- κ B. **Journal of Inflammation**, v.12, n.1,2015.
- MARSHALL, K. **Therapeutic** applications of whey protein. **Alternative Medicine Review**, v.9, p.16–56, 2004.
- MARX, W. et al. The effect of polyphenol-rich interventions on cardiovascular risk factors in haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. **Nutrients** v.9, n.12, 1345, 2017.
- MASEREJIAN, N.N. et al. Prospective study of vitamins C, E, and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. **International Journal of Cancer**, v.120, p.970-977, 2006.
- MARTIN-ALEMAÑI, G. et al. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.31, n.10, p. 1712-1720, 2016.
- MARTÍN-CLEARY, C.;ORTIZ, A. CKD hotspots around the world: where, why and what the lessons are. A CKJ review series. **Clinical Kidney Journal**, v.7, n.6, p. 519-23; 2014.
- MARTINS, M. L. et al. Vitamin C decreases reduced glutathione in chronic haemodialysis patients: a pilot, randomised, double-blind trial. **International Urology and Nephrology**, v.53, n.8, p.1695-1704, 2021.
- MARTINS, C; SATO, M.N.N; RIELLA, M.C. **Nutrição e hemodiálise**. In: RIELLA, M.C; MARTINS, C. **Nutrição e o rim**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- MATTSBY-BALTZER, I. et al. Lactoferrin or a fragment there of inhibits the endotoxin-induced interleukin- 6 response in human monocytic cells. **Pediatric Research**, v. 40, p.257–262, 1996.
- MCEVOY ,C.T. et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, v.311, p.2074–2082, 2014.
- MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, v. 140, p. 771-776, 2010.
- MENON, V. et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. **Kidney International**, v.68, p.766–72, 2005.

- MEZZANO, D. et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. **Kidney International**, v. 60, n.5, p. 1844–1850, 2001.
- MIHAI, S. et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression and Outcome. **Journal of Immunology Research**, p. 1-16, 2018.
- MORENA, M. et al. Convective and diffusive losses of vitamin C during haemodiafiltration session: a contributive factor to oxidative stress in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n.3, p. 422–427, 2002.
- MORETTI, H.D. et al. Effects of Protein Supplementation in Chronic Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. **Journal of Renal Nutrition**, v.19, n.4, p.298-303, 2009.
- MOURÃO, D. B. et al. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. **Revista de Nutricao**, v. 18, n. 4, p. 529–539, 2005.
- MUTSERT, R., et al. Association Between Serum Albumin and Mortality in Dialysis Patients Is Partly Explained by Inflammation, and Not by Malnutrition. **Journal of Renal Nutrition**, v. 19, n. 02, p. 127-135, 2009.
- NAIR, K.S; SCHWARTZ, R.G; WELLE. S. Leucine as a regulator of whole body and skeletal muscle protein metabolism in humans. **The American Journal of Physiology** v.263, p. E928-34,1992.
- NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving inflammation. **Cell**, v.140, p.871-882, 2010.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH). Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: national institutes of health technology assessment conference statement. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, p. 524S-532S, 1996.
- NEIRYNCK, N. et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 predict outcomes in advanced chronic kidney disease: A prospective cohort study. **PLoS ONE**, 2015.
- NERBASS, F.B; CUPPARI, L. **Hemodiálise**. In: CUPPARI, L; AVESANI, C.M; KAMIMURA, M.A. **Nutrição na Doença Renal Crônica**. 1 ed. São Paulo: Editora Manole, 2013.
- NESCOLARDE, L. et al. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. **Physiological Measurement**, v.25, n. 5, p.1271-1280, 2004.
- NETO, J. V., MELO, C. M., RIBEIRO, S. M. Effects of three-month intake of synbiotic on inflammation and body composition in the elderly: a pilot study. **Nutrients**, v.5, n.4, p.1276–1286, 2013.
- NEVES, P.D.M.M. et al. Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. **Jornal brasileiro de nefrologia**, v.42, n.2, p.191-200, 2020.

NGUYEN-KHOA, T. et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.16, n.2, p.335-340, 2001.

NKF-KDOQI - National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal of Kidney Disease**, v.39 (Sup. 2), p. S1-S246; 2002.

NKF-KDOQI – National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. **American Journal of Kidney Disease**, v. 48 (Sup. 1), p. S2-S90; 2006.

NKF-KDIGO - National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v.3, p.5-6, 2013.

NOORI, N. et al. Mid-Arm Muscle Circumference and Quality of Life and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, v. 5, p. 2258-2268, 2010.

NORMAN, K. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. **Clinical Nutrition**, v.36, n.1, p.854-61, 2012.

NOSHAD, H. et al. Comparison of outcome and quality of life: haemodialysis versus peritoneal dialysis patients. **Singapore Medical Journal**, v. 50, n.2, p.185-192, 2009.

OBBERG, B.P. et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. **Kidney International**, v.65, p. 1009–1016, 2004.

OLIVEIRA, C.M.C. et al. Adductor Pollicis Muscle Thickness: A Promising Anthropometric Parameter for Patients With Chronic Failure. **Journal of Renal Nutrition**, v.22, n.3, p. 307-316, 2012.

OTTOBONI, F.; OTTOBONI, A. Ascorbic acid and the immune system. **Journal of orthomolecular medicine**, v. 20, p.179-183, 2005.

PACHECO, M.T.B. et al. Propriedades funcionais de hidrolisados obtidos a partir de concentrados protéicos de soro de leite. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.25, p.333–338, 2005.

PAKFETRAT, M. et al. Effects of turmeric on uremic pruritus in end stage renal disease patients: A double-blind randomized clinical trial. **Journal of Nephrology**, v.27, p. 203–207, 2014.

PANICHI, V. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. **Nephrology. Dialysis. Transplantation.**; v.19, p.1154–60, 2004.

PECOITS-FILHO, R. et al. A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients, **Kidney International Supplements**, v. 84, S172–S176, 2003.

PENG, Y. et al. Ascorbic acid inhibits ROS production, NF- κ B activation and prevents ethanol-induced growth retardation and microencephaly. **Neuropharmacology**, v.48, p.426–34, 2005.

PEREIRA, B. J. G. et al. Plasma levels of IL1b, TNFa and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. **Kidney International**,.45, p.890, 1994.

PEREIRA, R.A. et al. Espessura do músculo adutor do polegar como preditor da força de preensão manual nos pacientes em hemodiálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.35, n.3, p.177-184, 2013.

PETERS, B. S.; JORGETTI, V.; MARTINI, L. A. Body composition changes in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy measured by conventional and vector bioimpedance analysis. **British Journal of Nutrition**,v. 95, p.353–357, 2006.

PHILIPPOU, A. et al. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. **In Vivo**, v.21, p.45–54, 2007.

PICCOLI A, CODOGNOTTO M. Bioimpedance vector migration up to three days after the hemodialysis session. **Kidney International**, v.66, n. 5, p.2091-2, 2004.

PICCOLI A. et al. Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. **Nutrition**, v. 18, n.5, p. 383-7, 2002.

PICCOLI, A. Bioelectric impedance measurement for fluid status assessment. **Contributions to Nephrology**, v.164, p.143-52, 2010.

PICCOLI, A. Estimation of fluid volumes in hemodialysis patients: comparing bioimpedance with isotopic and dilution methods. **Kidney International**, v.85(4), 738-741, 2014.

PICCOLI, A. et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXC graph. **Kidney International**, v.46, p. 534- 539, 1994.

PICCOLI, A. et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.61, n. 2, p.269-70; 1995.

PICCOLI, A. et al. Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. **Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism**, v.22, n. 1-3, p.76- 78, 1996.

PICCOLI, A. et al. Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). **Clinical Nutrition**, v.33, n. 4, p.673-677, 2014.

PICCOLI, A. et al. Differentiation of cardiac and noncardiac dyspnea using bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). **Journal of Cardiac Failure**, v.18, n. 3, p.226-32, 2012.

- PICCOLI, A. et al. Identification of operational clues to dry weight prescription in HD using bioimpedance vector analysis. **Kidney International**; v.53, n. 4, p.1036-43, 1998b.
- PICCOLI, A. et al. Relationship between central venous pressure and bioimpedance vector analysis in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v.28, n. 1, p.123-127, 2000.
- PICCOLI, A.; PASTORI, G. **BIVA software**. Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Padova, Italy, 2002.
- PICCOLI, A.; PILLON, L.; DUMLER, F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. **Nutrition**, v.18, n. 2, p.153-167, 2002.
- PICCOLI, A.; PILLON, L.; FAVARO, E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. **Nutrition**, v.13, n. 5, p. 438–441, 1997.
- PICKERING, W.P., et al. Nutrition in CAPD: Serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. **Kidney International**. v.61, n.4, p.1286–1292, 2002.
- PILLON, L. et al. Vector length as a proxy for adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. **Kidney International**, v.66, n. 3, p.1266-71, 2004.
- PIRHADI-TAVANDASHTI N. et al The effect of vitamin E supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among hemodialysis patients: A double-blinded randomized clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v.49, 102357, 2020.
- PUPIM, L. B.; KENT, P.; IKIZLER, T. A. Bioelectrical impedance analysis in dialysis patients. **Mineral and Electrolyte Metabolism**, v. 25, n. 4-6, p. 400-406, 1999.
- PUPIM, L. C. B., et al. Atualização em diálise: Uso da Impedância Bioelétrica em pacientes em diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 22, n.4, p. 249-256, 2000.
- QANUNGO, S., et al. Glutathione supplementation potentiates hypoxic apoptosis by S-glutathionylation of p65-NFkappaB. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, p.18427–18436, 2007.
- RADHAKRISHNAN, J. et al. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. **Kidney International**, v. 86, n. 2, p.246-250, 4 jun. 2014.
- RAMAKRISHNAN, K. et al. The economic impact of improving phosphate binder therapy adherence and attainment of guideline phosphorus goals in hemodialysis patients: a Medicare cost-offset model. **Advances in Therapy**, v.31, n.12, p.1272-1286, 2014.
- RAPA, S. F. et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, p.263, 2019.

REES, L. Protein energy wasting; what is it and what can we do to prevent it? **Pediatric nephrology**, v. 36, n.2, p.287-294, 2021

RICHTER, A, et al. Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v.23, n.6, p.2058–63, 2008.
RIDKER, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. **Circulation**, v.107, p.363–369, 2003.

RIELLA, V.D; RIELLA, C.V; RIELLA, M.C. Noções de anatomia e fisiologia renal. In: RIELLA, M.C; MARTINS, C. **Nutrição e o rim**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

RIEU, I. et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. **Nutrition**, v.23, p.323-331, 2007.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26 (Sup. 1), n.3, 2004.

RONDANELLI, M. et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n.3, p.830-840, 2016.

ROSENGREN, B.I. et al. Isolation of interstitial fluid and demonstration of local proinflammatory cytokine production and increased absorptive gradient in chronic peritoneal dialysis. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, v. 304, p. 198-206, 2013.

ROUBENOFF, R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.6, p.295–299, 2003.

SABATINO, A. et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v.30, p.924e33, 2015.

SABATINO, A. et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **Clinical Nutrition**, v.36, p.663–671, 2017.

SACHDEVA, M. et al. The initial vascular access type contributes to inflammation in incident hemodialysis patients. **International Journal of Nephrology**. 917465, 2012.

SAHATHEVAN, S. et al. Clinical efficacy and feasibility of whey protein isolates supplementation in malnourished peritoneal dialysis patients: A multicenter, parallel, open-label randomized controlled trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, v.25, p.68-77, 2018.

SAITOH, M. et al. Bioelectrical impedance analysis-derived phase angle as a determinant of protein-energy wasting and frailty in maintenance hemodialysis patients: retrospective cohort study. **BMC Nephrology**, v.21, n.1, p.438, 2020.

SANZ, A.B. et al. Nf-kappa b in renal inflammation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.21, p. 1254–1262, 2010..

SEGALL, L. et al. Protein-energy wasting, as well as overweight and obesity, is a long-term risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients. **International Urology and Nephrology**, v.46, n. 3, p.615-21, 2014.

SELBERG, O.; SELBERG, D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. **European Journal of Applied Physiology**, v. 86, p.509–516, 2002.

SHEMA-DIDI, L. et al. One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: A randomized placebo-controlled trial. **Free Radical Biology and Medicine**, v.53, p. 297–304, 2012.

SHLIPAK, M.G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors. **Journal of the american medical association**, v.293, p.1737–45, 2005.

SIES, H. et al. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.30, p.7–20, 1992.

SILVA, A.T. et al. Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: Systematic review and meta-analyses. **Clinical Nutrition Espen**, v. 28, p. 12-20, 2018

SILVA, A. T.; FÜHR, L. M.; WAZLAWIK, E. Associação entre o escore de desnutrição - inflamação e indicadores do estado nutricional em pacientes submetidos à hemodiálise. **Braspen Journal**, v. 31, p. 187-191, 2016.

SILVA, A. T. et al. Diagnostic accuracy of bioelectrical impedance analysis parameters for the evaluation of malnutrition in patients on hemodialysis. **Nutrition in clinical practice**, v. 00, p. 1-12, 2018

SILVA, M.S. et al. Whey protein hydrolysate and branched-chain amino acids downregulate inflammation-related genes in vascular endothelial cells. **Nutrition Research**, v.38, p.43-51, 2017.

SIROVER, W.D. et al. Plasma ascorbic acid concentrations in prevalent patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **Journal of Renal Nutrition**, v.25, p.292–300, 2015.

SKURK, T.; VAN HARMELEN, V.; HAUNER, H. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF-κB. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.24, p.1199–1203, 2004.

SMITH, K. et al. Effects of flooding amino acids on incorporation of labeled amino acids into human muscle protein. **American Journal of Physiology**, v.275, E73-78, 1998.

SOHRABI, Z. et al. Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Kidney Diseases**, v.68, n.1, p.122-30, 2016.

SORICE, A. et al., Ascorbic Acid: Its Role in Immune System and Chronic Inflammation Diseases, **Mini reviews in medicinal chemistry**, v.14, n.5, p.444-452, 2014.

SOUSA, L. et al. Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. **Lipids in health and disease**, v.11, n.67, p.1-9, 2012.

STEIBER, A. et al. Multicenter study of the validity and reliability of subjective global assessment in the hemodialysis population. **Journal of Renal Nutrition** , v.17, p.336-42, 2007.

STEIBER, A.L., et al. Subjective Global Assessment in Chronic Kidney Disease: A Review. **Journal of Renal Nutrition**, v. 14, n. 4, p. 191-200, 2004.

STENVINKEL, P. Inflammation in end-stage renal disease—a fire that burns within. **Contributions to Nephrology**, v.149, p.185–199, 2005.

STENVINKEL, P.; ALVESTRAND, A. Inflammation in end-stage renal disease: Sources, consequences, and therapy. **Seminars in Dialysis**. v.15, p. 329–337, 2002.

STENVINKEL, P., LINDHOLM, B., HEIMBURGER, O. Novel approaches in na integrated therapy of inflammatory-associated wasting in end-stage renal disease. **Seminars in Dialysis**; v.17, p. 505–515, 2004.

STIPANUK, MH. Leucine and protein synthesis: mTOR and beyond. **Nutrition Reviews**. v.65, n.3, p.122-129, 2007.

STRAIN, J.J.; MULHOLLAND, C.W. Vitamin C and vitamin E-synergistic interactions in vivo? **Exs**, v.62, 419– 422, 1992.

SULLIVAN, J.F., EISENSTEIN, A.B. Ascorbic acid depletion during hemodialysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 220, n.13, p.1697-1699, 1972.

SULTANA, T; DE VITA, M.V; MICHELIS, M.F. Oral vitamin C supplementation reduces erythropoietin requirement in hemodialysis patients with functional iron Deficiency. **International Urology and Nephrology**, v.48, n.9, p.1519-24, 2016.

SUTTON, D., HIGGINS, B., STEVENS, J.M. Continuous ambulatory peritoneal dialysis patients are unable to increase dietary intake to recommended levels. **Journal of Renal Nutrition**, v.17, n.5, p.329e-335, 2007.

SUN, J. L. et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**; v.11, p. 1163–1172, 2016.

SUSANTITAPHONG, P.; RIELLA, C.; JABER, B.L. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: A meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**. n.28, 438–446, 2013.

SZUCK, P., et al. Association between nutritional indicators and risk of hospitalization among hemodialysis patients. **Revista de Nutrição**, v.29, n.3, p. 317-327, 2016.

TACO. **Tabela brasileira de composição de alimentos**. 4. ed. Campinas: NEPA-UNICAMP, 2011. 161 p. Disponível em: <https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf>. Acesso em: junho de 2021.

TAKAHASHI, N. et al. Decreased plasma level of vitamin C in chronic kidney disease: comparison between diabetic and non-diabetic patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, p.1252–1257, 2011.

TAMADON, M.R. et al. Clinical Trial on the Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles in Diabetic Hemodialysis **Hormone and Metabolic Research**, v.50, n.1, p.50-55, 2017.

TAN, R.S. et al. Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle Predicts Protein-Energy Wasting in Maintenance Hemodialysis Patients. **Journal of Renal Nutrition**, v.29, p.295-301, 2019.

TANG, J.E. et al. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. **Journal of Applied Physiology**, v.107, p.987-992, 2009.

TEODORO, G. F.R. **Suplementação com aminoácidos de cadeia ramificada atenua em proles os efeitos mediados pela dieta materna restrita em proteína** 2010. Dissertação (Mestrado em Nutrição Experimental) -Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010.

TERAKURA, D. et al. Preventive effects of branched-chain amino acid supplementation on the spontaneous development of hepatic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice. **Carcinogenesis**, v.33, p.2499–2506, 2012.

THOMA, A.; LIGHTFOOT, A.P. Nf-kb and inflammatory cytokine signalling: Role in skeletal muscle atrophy. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 1088, 267–79. 2018

THOMAS, B.H. et al. A process for systematically reviewing the literature: Providing the research evidence for public health nursing interventions. **Worldviews on Evidence-Based Nursing**, v.1, n.3, p. 176-84, 2004.

THORNE R. Whey protein. **Alternative Medicine Review**, v.13, p.341–347, 2008.

TOMAYKO, E.J. et al. Intradialytic Protein Supplementation Reduces Inflammation and Improves Physical Function in Maintenance Hemodialysis Patients **Journal of Renal Nutrition**, v.25, n.3, p.276-83, 2015.

TOSO, S. et al. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. **Nutrition**, v. 19, n. 6, p.510–514, 2003.

TRABER, M.G, PACKER, L. Vitamin E: beyond antioxidant function. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, p.1501S–1509S, 1995.

TRABER, M.G. Vitamin E regulatory mechanisms. **Annual Review of Nutrition.**, v.27, p.347-362, 2007.

TVEDEN-NYBORG, P. et al. Vitamin C deficiency in early postnatal life impairs spatial memory and reduces the number of hippocampal neurons in guinea pigs. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, p.540–546, 2009.

UTTER, A.C. et al. Use of the leg-to-leg bioelectrical impedance method in assessing body-composition change in obese women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.69, n. 4, p.603-607, 1999.

VAN MEIJL, L.E.C.; POPEIJUS, H.E., MENSINK, R.P. Amino acids stimulate Akt phosphorylation, and reduce IL-8 production and NF- κ B activity in HepG2 liver cells. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.54, n.11, p.1568-1573, 2010.

VERMEULEN, K. M.et al. Bioelectrical Impedance Vector Analysis and Phase Angle on Different Oral Zinc Supplementation in Eutrophic Children: Randomized Triple-Blind Study. **Nutrients**, v.11, n.6, p. 1215, 2019.

VIANNA, H.R. et al. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, p. 351-364, 2011.

WANNAMETHEE, S.G. Plasma vitamin C but not vitamin E is associated with reduced risk of heart failure in older men. **Circulation Heart Failure**, v. 6, p.647–654, 2013.

WANG, S. et al. Plasma ascorbic acid in patients undergoing chronic haemodialysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.55, n.7, p.527–532, 1999.

WARD, L. C; HEITMANN, B.L. Comments on ‘‘Electrical maturation trajectory of human tissues identified by bioelectrical impedance vector analysis’’. **Nutrition** v.16, n.4, p.319–20, 2000.

WANG X, QUINN PJ. Vitamin E and its function in membranes. **Progress in Lipid Research**, v. 38, 309–336, 1999.

WANIGASURIYA K.P; PEIRIS-JOHN R. J; WICKREMASINGHE, R. Chronic kidney disease of unknown a etiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? **BMC Nephrology**, v.12, n.32, 2011.

WASHIO, K et al. Oral vitamin C supplementation in hemodialysis patients and its effect on the plasma level of oxidized ascorbic acid and Cu/Zn superoxide dismutase, an oxidative stress marker. **Nephron Clinical Practice**, v.109, n.2, p.c49–c54, 2008.

WEISSINGER, E.M. et al. Effects of oral vitamin C supplementation in hemodialysis patients: a proteomic assessment. **Proteomics**. v.6, n.3,p.993-1000, 2006.

WHITNEY, E.; ROLFES, S.R. **Understanding of nutrition**, 11th edn. Thomson Wadsworth Learning, Inc., 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Malnutrition**. Geneva, 2001. Disponível em: http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/malnutrition/en/ Acesso em: junho de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **BMI classification**. Geneva, Switzerland. WHO, 2008. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>. Acesso em: 03 de maio de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry**. Geneva: World Health Organization; 1995.

WRONG, O.; DAVIES, H.E. The excretion of acid in renal disease. **The Quarterly Journal of Medicine**, v.28, p. 259–313, 1959.

WU, X.; SCHAUSS, A.G Mitigation of inflammation with foods. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** , v.60, p.6703–6717, 2012

WU, P.T. et al., Effects of Pomegranate Extract Supplementation on Cardiovascular Risk Factors and Physical Function in Hemodialysis Patients. **Journal of Medicinal Food**, v.18, n.8, p.941-949, 2015.

XIAO, Y. et al. Elevated serum high- sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. **Rheumatology International**, v.33, p.1259–1264, 2013.

YANG, W. et al. Association of kidney disease outcomes with risk factors for CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. **American Journal of Kidney Disease**, v.63, n.2, p.236-243, 2014.

YOON, J.W, PAHL, M.V; VAZIRI, N. D. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease. **Kidney International**, v.71, n.2, p.167-172, 2007.

ZATZ, R. **Patogênese e fisiopatologia da Doença Renal Crônica (DRC)**. In: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

ZAWADZKI, K.M; YASPELKIS, B.B.I.I.I; IVY; J.L. Carbohydrate-protein complex increased the rate of muscle glycogen storage after exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.72, n.5, p.1854-9, 1992.

ZELLER, J.M; SULLIVAN, B. L. C-reactive protein selectively enhances the intracellular generation of reactive oxygen products by IgG-stimulated monocytes and neutrophils. **Journal of Leukocyte Biology**, v.52, n.4, p.449-455, 1992.

ZHA, Y.; QIAN, Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. **Nutrients**, v.29, n.3, p.1-19, 2017.

ZHANG, K. et al. Association between vitamin C deficiency and dialysis modalities. **Nephrology**, v. 17, n.5, p.452-457, 2012.

ZHANG, K. et al. Cross-over study of influence of oral vitamin C supplementation on inflammatory status in maintenance hemodialysis patients. **BCM Nephrology**, v.14, p.252, 2013.

ZHANG, K., et al. Low levels of vitamin C in dialysis patients is associated with decreased prealbumin and increased C-reactive protein. **BCM Nephrology**, p.12-18, 2011a.

ZHANG, W. et al. Prognostic role of C-reactive protein and Interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis **Journal of Nephrology**, v.26, n.2, p.243-253, 2013.

ZHANG, M. et al. Vitamin C provision improves mood in acutely hospitalized patients. **Nutrition**, v.27, p.530–533, 2011b.

ZHOU, H. et al. Interleukin 6 augments mechanical strain-induced C-reactive protein synthesis via the stretch-activated channel-nuclear factor κ B signal pathway. **Heart**, v.99, n.8, 570–576, 2013.

ZHOU, L.M. et al. Effect of Whey Supplementation on Circulating C-Reactive Protein: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v.7, n.2, p. 1131-1143, 2015.

ZIMMERMANN, J. et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. **Kidney International**, v.55, p. 648–658, 1999.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS:

Dados gerais					
Nome:			Data da entrevista:		
Dias de HD:		Turno:			
No prontuário: _____ _ N° inclusão na pesquisa: __ Código randomização: _____					
Endereço:					
Escolaridade:					
Telefone:					
Data de nascimento:				Idade:	
Sexo: () Feminino () Masculino					
Braço com fístula: () direito () esquerdo			Acesso:		
Causa da DRC:			Tempo de HD:		
Comorbidades:					
Tabagista: Sim () N° cigarros/dia: _____ Nunca () Ex-fumante () tempo? _____					
Suplementos utilizados:					
Pratica atividade física:		qual?		Frequência:	
Semana nº _____					
Antropometria					
Peso após HD:		IMC:		BIA	
Altura:		% MG:			
CB:		Resistência:			
PQ:		Reatância:			
PC:					
Repetições	1	2	3	Dados bioquímicos - data coleta:	
FAM				CTLF:	Kt/V:
EMAP				Alb:	EPO:
DCT				P:	K:

APÊNDICE 2. FORMULÁRIO PARA COLETA DOS EFEITOS COLATERAIS
DURANTE A INTERVENÇÃO (APÓS A INGESTÃO)

Identificação

Clínica: _____

Nº prontuário: _____ Nº inclusão na pesquisa: _____

Código randomização: _____

Nome:.....

Sexo:.....

Data de nascimento:.....]

Você teve alguns dos efeitos colaterais, após consumir a intervenção nutricional?

Sintoma	SIM	NÃO
Dor abdominal		
Constipação		
Náusea		
Enjôo		
Vômito		
Diarréia		
Flatulência		
Outros		

APÊNDICE 3 . TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), numa pesquisa científica (projeto de doutorado). Por favor, leia com atenção e cuidado as informações a seguir e se desejar, discuta a sua família e pesquisador para que a sua participação possa ser uma decisão bem informada. Caso aceite fazer parte do estudo assine ao final deste documento (nas duas vias). Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1. Instituição sede da pesquisa: Programa de Pós-graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde no Campus Trindade (Florianópolis-SC) da Universidade Federal de Santa Catarina. Telefone fixo: (48) 3721-2281 e (48) 3721-9784.

2. Título do projeto: Efeito da suplementação oral de proteínas do soro do leite e ácido ascórbico em marcadores do estado nutricional, parâmetros inflamatórios, estresse oxidativo e qualidade de vida: ensaio clínico randomizado em pacientes submetidos à hemodiálise.

3. Pesquisador responsável: Prof. Dra. Elisabeth Wazlawik.

4. Garantia de informação e desistência: O (A) Senhor (a) será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer ponto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação, a qualquer momento. Mesmo que o senhor (a) não queira participar do estudo, não haverá nenhuma desvantagem, inclusive em relação ao seu tratamento e aos cuidados que tenha direito a receber.

5. Descrição do estudo: Serão convidados a participar do estudo pacientes que realizam hemodiálise na Unidade de Tratamento Dialítico do Hospital Universitário (Florianópolis, Santa Catarina), na Apar Vida Clínica de Rins (São José, Santa Catarina) e na unidade de rim do Hospital Governador Celso Ramos (Florianópolis, Santa Catarina). Neste estudo, pretende-se avaliar os marcadores do estado nutricional, os parâmetros inflamatórios, de estresse oxidativo e a qualidade de vida em pacientes submetidos à hemodiálise antes, durante e após a suplementação de proteínas do soro do leite e/ou de ácido ascórbico. Os pacientes serão divididos em dois grupos de intervenção. No grupo 1 receberão 1 copo de água (150 ml) com proteínas do soro do leite (35,2 g de proteína) + 250 mg de ácido ascórbico + 800 UI de vitamina E. No grupo 2 receberão 1 copo de água (150 ml) com farinha de arroz (placebo) + 250 mg de ácido ascórbico + 800 UI de vitamina E. Os pacientes receberão a suplementação

3 vezes por semana, durante 8 semanas, imediatamente após a sessão de HD. Será realizado um *washout* de 4 semanas e em seguida será trocada a intervenção dos grupos, sendo que os pacientes do grupo 1 passarão a receber 1 copo de água (150 ml) com farinha de arroz (placebo) + 250 mg de ácido ascórbico + 800 UI de vitamina E e os pacientes do Grupo 2 receberão 1 copo de água (150 ml) com proteínas do soro do leite (35,2 g de proteína) + 250 mg de ácido ascórbico + 800 UI de vitamina E.

Destaca-se que após o desenvolvimento de estudo piloto mediante o projeto previamente aprovado, concluiu-se que a suplementação com o aumento na ingestão proteica e a inclusão de vitamina E pode ser potencialmente benéfica e por isso o aumento da dose de proteínas do soro de leite de 17,6g para 35,2g gramas e pela inclusão de 800 UI de vitamina E nos grupos de intervenção que recebem ácido ascórbico. Uma metanálise publicada recentemente (Khor et al., 2018) com 46 ensaios clínicos randomizados mostrou que dentre as intervenções nutricionais estudadas, a vitamina E foi efetiva em reduzir inflamação em pacientes em hemodiálise. Além desse estudo, outra revisão sistemática (Zhou et al., 2015) sugeriu que a redução da inflamação foi mais efetiva quando a quantidade de proteínas do soro do leite foi ≥ 20 g/dia, sugerindo que a quantidade da proteína é um importante fator, o que embasa o aumento da quantidade da proteína no presente estudo de intervenção.

Caso aceite participar, no início do estudo, após 8 semanas e após 16 semanas, serão coletados: dados do prontuário referentes à caracterização, peso, altura, quatro dobras cutâneas (bicipital, tricípital, subescapular e suprailíaca), força do aperto da mão, espessura do músculo adutor do polegar e circunferência do braço, da cintura, do quadril e da panturrilha. Além disso, será feita a avaliação da composição corporal pelos equipamentos de impedância bioelétrica; pletismografia por deslocamento de ar e aplicação de questionários para diagnóstico do estado nutricional e da qualidade de vida. Também será retirado uma amostra de sangue para avaliação bioquímica laboratorial. O senhor (a) será orientado a preencher, em casa, registros dos alimentos consumidos em três dias diferentes (um dia de hemodiálise, um dia que você não faça hemodiálise e um dia de final de semana)

6. Riscos e desconfortos: A participação do (a) senhor (a) nesta pesquisa poderá trazer como possíveis riscos a ocorrência de desconforto durante a tomada da medida de peso, altura, aferição das dobras cutâneas e circunferências, e o constrangimento durante a realização das entrevistas, principalmente aos participantes mais tímidos ou com vergonha de falar. Para evitar e minimizar esses possíveis riscos, as medidas de peso, altura e aferição de dobras cutâneas e circunferências serão feitas individualmente, em local adequado, sem circulação de

outras pessoas. Durante as medições, o (a) senhor (a) estará com roupas, sendo solicitado que retire apenas o calçado e roupas mais pesadas, como jaquetas e/ou blusas de lã. As entrevistas a serem realizadas serão conduzidas por entrevistador treinado. Será garantido que os entrevistadores continuem as entrevistas apenas se o (a) senhor (a) aceitar participar e estiver motivado (a) a continuar. Assim, a entrevista será finalizada ou interrompida a qualquer momento se o (a) senhor (a) manifestar vontade de desistir e se apresentar cansaço ou aborrecimento ao responder os questionários. Com relação à avaliação realizada pela força do aperto da mão, ela não trará riscos, porque a força de preensão manual será exercida no braço sem a fistula arteriovenosa. Outra avaliação que será realizada, chamada de impedância bioelétrica, aplica uma corrente elétrica de intensidade e frequência mínimas e imperceptíveis, o que não trará danos ao senhor (a). A avaliação pela pletismografia por deslocamento de ar também não possui riscos. O (a) senhor (a) será orientado a ficar por menos de um minuto no equipamento, e caso apresente algum desconforto, o procedimento será interrompido. Para esse exame, o (a) senhor (a) irá trajar roupa e touca de banho que serão fornecidas pelo estudo. Todos os procedimentos são indolores e seguros. O (A) senhor (a) será acompanhado e assistido pelas pesquisadoras durante todo o procedimento. Isto é, o presente estudo não trará desconforto e danos à sua integridade física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. Para a avaliação do consumo alimentar, o senhor (a) será orientado (a) a preencher um registro de três dias o que exigirá um esforço do (a) senhor (a), porém essa atividade não prevê riscos e desconfortos. No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias. A ingestão dos suplementos alimentares de proteínas do soro do leite e/ou de ácido ascórbico pode gerar algum desconforto relacionado à digestão do alimento, porém o pesquisador e a equipe estarão aptos a lhe dar assistência. Além disso, o aumento da dose de proteínas do soro de leite de 17,6g para 35,2g gramas e pela inclusão de 800 UI de vitamina E nos grupos de intervenção que recebem ácido ascórbico não irá trazer nenhum risco a mais para os participantes, muito pelo contrário, espera-se obter benefícios no estado nutricional, parâmetros inflamatórios, estresse oxidativo e na qualidade de vida com o aumento da dose da suplementação proteica e inclusão da vitamina E.

Caso o (a) senhor (a) tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa, poderá solicitar indenização de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada, por parte do pesquisador e da instituição envolvida.

7. Benefícios: Ao participar desta pesquisa, o (a) senhor (a) não terá nenhum benefício direto (financeiro, por exemplo). Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes à ciência e, principalmente, traga benefícios a todos os pacientes que fazem uso da hemodiálise. Os potenciais benefícios que serão avaliados incluem: redução da inflamação, redução do estresse oxidativo, manutenção ou melhora do estado nutricional e melhora da qualidade de vida durante o tratamento. Contudo, não podemos assegurar que os mesmos irão ocorrer.

8. Custos: O (A) senhor (a) não terá nenhum gasto com a pesquisa, uma vez que os materiais utilizados para coleta de dados serão fornecidos pela própria instituição, sede da pesquisa. Caso alguma despesa extraordinária associada à pesquisa venha a ocorrer, o (a) senhor (a) será ressarcido nos termos da lei. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação na pesquisa. Os suplementos serão doados pelos pesquisadores.

9. Esclarecimento e dúvidas: Algumas informações clínicas e de exames laboratoriais serão coletados de seu prontuário. As amostras de sangue coletadas serão armazenadas até o final da vigência do presente projeto em biorrepositório (biofreezer) localizado em Laboratório no Departamento de Nutrição – UFSC, para as avaliações propostas neste estudo e outras avaliações importantes que possam complementar os resultados desta pesquisa. Uma vez vencido esse prazo as amostras serão descartadas em lixo hospitalar.

Garantimos que as informações fornecidas serão confidenciais, apenas a pesquisadora e colaboradores terão acesso aos dados. Não serão tiradas fotos, nem realizadas filmagens ou qualquer tipo de gravação das avaliações. Caso seja do seu interesse, todos os resultados das avaliações e acesso às suas amostras coletadas estarão disponíveis, ao final da pesquisa. Para tanto, basta contatar o pesquisador responsável, cujo número telefônico está descrito a seguir, identificar-se e declarar seu interesse nos resultados obtidos de suas avaliações. As informações só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos, sem que seu nome seja mencionado em algum momento. Esta pesquisa está pautada nas orientações e recomendações da Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa.

A pesquisadora e colaboradores sempre irão acompanhar o consumo dos suplementos nas clínicas de hemodiálise. Em caso de alguma dúvida ou dificuldade em relação ao estudo, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com a pesquisadora responsável: Elisabeth Wazlawik ou com a doutoranda Angela Teodósio da Silva ou com a mestranda Roberta Pieri Machado pelos seguintes meios: telefone fixo: (48) 3721-2281 e (48) 3721-9784; telefone celular: (48) 99951-8247; (48) 996010653 e-mail: nutri.angela@hotmail.com; roberta.pieri@outlook.com. Se tiver dúvidas sobre seus direitos, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, coordenadora Dra. Maria Luiza Bazzo pelo telefone (48)3271-6094. Ou diretamente no Comitê que fica localizado no prédio da Reitoria II, 4º andar, sala 401, Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina.

Eu, portador do RG: Fone(s) para contato:()
fui esclarecido sobre a pesquisa: **Efeito da suplementação oral de proteínas do soro do leite e ácido ascórbico em marcadores do estado nutricional, parâmetros inflamatórios, estresse oxidativo e qualidade de vida: ensaio clínico randomizado em pacientes submetidos à hemodiálise**

Florianópolis, ____ de _____ de 20 ____.

Nome e assinatura do participante ou respectivo legal

Profa. Dra. Elisabeth Wazlawik

Doutoranda Angela Teodósio da Silva

Mestranda Mayara Lopes Martins

Mestranda Roberta Pieri Machado

APÊNDICE 4. ARTIGO 1

Clinical Nutrition ESPEN xxx (2018) 1–9



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition ESPEN

journal homepage: <http://www.clinicalnutritionespen.com>

Review

Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: Systematic review and meta-analyses

Angela Teodósio da Silva ^a, Daniela Barbieri Hauschild ^a, Luna Dias de Almeida Oliveira ^a,
 Patrícia de Fragas Hinnig ^b, Yara Maria Franco Moreno ^b, Elisabeth Wazlawik ^{b,*}

^a Post-Graduate Program in Nutrition, Department of Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

^b Department of Nutrition, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 August 2018

Accepted 31 August 2018

Keywords:

Fluid retention

Hyperhydration

Mortality

Bioelectrical impedance analysis

SUMMARY

Background and aims: Fluid retention is a risk factor for mortality in several medical conditions. However, the accurate and fast assessment of hydration status remains a challenge in the clinical practice. Bioelectrical impedance analysis (BIA) could be an alternative to assess volume status. This systematic review aimed to evaluate the use of BIA to identify hydration status in patients with different medical conditions and to verify the association of hyperhydration, assessed by BIA, with mortality.

Methods: This systematic review and meta-analyses included 29 studies conducted from 2002 to 2017 among different medical conditions in adults. Eligible studies were randomized and non-randomized clinical trials, prospective and retrospective observational studies. For quality assessment of studies, Effective Public Health Practice Project (EPHPP) was used.

Results: Twelve studies provided data eligible for meta-analyses. A direct association between hyperhydration and mortality was observed (Odds Ratio [OR] 4.38; Confidence interval 95% [95% CI] 2.76–6.94), even when stratified for medical condition (OR 4.37; 95% CI 1.15–6.92) and BIA device (OR 4.37; 95% CI 2.75–6.92).

Conclusion: Hyperhydration, evaluated by BIA, was positive associated with mortality. Therefore, the prognostic impact of hyperhydration may be properly assessed by a bedside tool such as BIA.

© 2018 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Water is one of the most representative components in the human body, being responsible for 50–80% of total body weight. The excess of total body fluid or a relative excess in one or more fluid compartments is defined as fluid retention [1,2]. The cause of fluid retention is multifactorial and may be associated to disordered

fluid homeostasis, systemic inflammation, aggressive fluid administration and kidney injury [3]. Studies suggests that fluid retention is a risk factor for mortality in several medical conditions, such as critical illness [4], heart failure (HF) [5] and kidney disease (KD) [6]. However, the accurate and fast assessment of hydration status remains a challenge in the clinical practice [7].

Several methods have been proposed for volume assessment including clinical examination, natriuretic peptides, measurement of inferior vena cava diameter by ultrasound, bioelectrical impedance spectroscopy (BIS) and intradialytic relative blood volume monitorization for hemodialysis (HD) patients [8,9]. The number of techniques to predict volume status shows that each one has inherent challenges and limitations [10]. Among them, bioelectrical impedance analysis (BIA) could be an alternative for body composition analysis, assessing both volume and nutritional status, as it is a noninvasive, portable, rapidly reproducible and reliable method [11,12].

* Corresponding author. Federal University of Santa Catarina, Health Sciences Center, Campus Universitário, Trindade, 88040-970, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. Fax: +55 48 3721 9542.

E-mail addresses: angela.teodosio@posgrad.ufsc.br, nutri.angela@hotmail.com (A.T. da Silva), daniela.hauschild@posgrad.ufsc.br, danielahauschild@yahoo.com.br (D.B. Hauschild), luna.oliveira@posgrad.ufsc.br, lunadias@gmail.com (L.D. de Almeida Oliveira), patricia.hinnig@ufsc.br, phinnig@yahoo.com.br (P. de Fragas Hinnig), yara.moreno@ufsc.br (Y.M. Franco Moreno), e.wazlawik@ufsc.br (E. Wazlawik).

<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.022>

2405-4577/© 2018 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: da Silva AT, et al., Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: Systematic review and meta-analyses, Clinical Nutrition ESPEN (2018), <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.022>

APÊNDICE 5. NOTA DE IMPRENSA

Pesquisa avalia o efeito da suplementação de proteínas do soro do leite, vitaminas C e E na inflamação, estado nutricional e nos parâmetros da impedância bioelétrica de pacientes em hemodiálise

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome complexa, caracterizada por lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins. Nos estágios mais avançados é indicada uma terapia renal substituta, sendo a hemodiálise (HD) a mais utilizada no Brasil.

A desnutrição é um distúrbio nutricional comum nos pacientes com DRC, especialmente naqueles em HD. Da mesma forma, a inflamação e a ingestão proteica insuficiente são comuns nessa população. Diferentes estudos têm demonstrado que esses pacientes não conseguem alcançar as recomendações nutricionais pela dieta, destacando-se as recomendações de proteínas e de algumas vitaminas como a vitamina C e a vitamina E. Nesses pacientes, durante o procedimento de HD também ocorre a perda de proteínas e de vitaminas pela máquina de HD e isto está associado ao aumento da desnutrição e da inflamação.

Diante deste fato, foi desenvolvido estudo pela doutoranda Angela Teodósio da Silva, sob orientação da Prof.^a Dr.^a Elisabeth Wazlawik, junto ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN-UFSC) com objetivo de avaliar os efeitos da suplementação com proteínas do soro do leite e vitaminas C e E na inflamação, no estado nutricional e nos parâmetros da análise por impedância bioelétrica (BIA) nos pacientes em HD.

Neste estudo foram avaliados dois grupos: suplementação e placebo. Os pacientes do grupo suplementação receberam proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E, e os pacientes do grupo placebo receberam farinha de arroz e cápsulas de celulose microcristalina. Os participantes não sabiam o que estavam recebendo, pois, as embalagens e as cápsulas eram idênticas para os dois grupos. Os pacientes receberam as intervenções na clínica, imediatamente após a sessão de HD, 3 vezes por semana, durante 8 semanas. No final do estudo, foram avaliados 23 pacientes na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, sendo a idade média do grupo que recebeu a suplementação de 54,9 (\pm 12,7) anos e do grupo placebo 54,0 (\pm 13,8) anos. Em relação ao tempo de HD, a média do grupo suplementação foi de 27,0 (\pm 11,2) meses e do placebo 27,8 (\pm 22,7) meses. Quanto aos resultados, a suplementação com proteínas do soro do leite, vitaminas C e E não diminuiu os marcadores inflamatórios e não melhorou o estado nutricional

dos pacientes analisados, no entanto, houve tendência em reduzir a interleucina 6 (IL-6), um marcador de inflamação no grupo suplementado e tendência em aumento da IL-6, no grupo placebo. Oito semanas não foram suficientes para promover alterações significativas no estado nutricional e parâmetros da BIA, no entanto, após a intervenção nutricional houve deslocamento dos vetores da análise vetorial da bioimpedância elétrica, sugerindo mudanças na integridade da membrana celular e aumento na massa celular corporal nos pacientes em HD.

Mais informações podem ser solicitadas pelo e-mail: nutri.angela@hotmail.com

Financiamento: Este estudo foi financiado pelo Programa de Bolsas Demanda Social/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

10ANEXOS

ANEXO 1. FICHA TÉCNICA FRESUBIN PROTEIN POWDER – *FRESENIUS KABI***1- Nutrientes do Fresubin Protein Powder**

Fresubin Protein Powder	100g	5g*	20g**
Energia Kcal	360	18	72
Proteína 97% VCT (g)	87	4,4	17,6
- Nitrogênio (g)	13,6	0,7	2,8
-Relação caseína/proteína do soro do leite (g)	0:100	0:100	0:100
Lipídio *** 2% VCT (g)	1	0,05	0,2
dos quais - TCL (g)	1	0,05	0,2
SFA** (g)	<0,07	< 0,004	0,016
MUFA ** (g)	<0,155	<0,008	0,0032
PUFA ** (g)	<0,075	<0,004	0,0016
CHO *** % VCT (g)	< 1	< 0,05	0,2
Fibras (g)	Não Contém	Não Contém	Não Contém
Sódio (mg)	550	27,5	110
Potássio (mg)	1200	60	240
Cálcio (mg)	60	3	12
Fósforo (mg)	240	12	48

* 1 colher medida = 5g

**Porção administrada no estudo = 4 colheres

*** TCL – Triglicerídeos de Cadeia Longa / SFA – Ácidos Graxos Saturados / MUFA – Ácidos Graxos Monoinsaturados / PUFA – Ácidos Graxos Poliinsaturados

*** Sem adição de Lipídio ou CHO – As quantidades informadas são apenas residuais

2- Fonte de nutrientes do *Fresubin Protein Powder*

	Fresubin® Protein Powder
Proteínas	100% proteínas do soro do leite
Carboidratos	Sem adição- apenas residual
Lipídeos	Sem adição- apenas residual

3- Outros ingredientes ocasionalmente relevantes para o gerenciamento dietético

	Fresubin® Protein Powder
Lactose	(-)
Colesterol	(-)
Purina	(-)
Glúten	-

- isento de

(-) clinicamente isento de

4- Composição de carboidratos

Fresubin Protein Powder	100g	5g*	20g**
Glicose (g)	N.C.*	N.C.*	N.C.*
Frutose (g)	N.C.*	N.C.*	N.C.*
Galactose (g)	N.C.*	N.C.*	N.C.*
Maltose (g)	N.C.*	N.C.*	N.C.*
Sacarose (g)	N.C.*	N.C.*	N.C.*
Lactose (g)	≤1	≤0,05	≤0,2

N.C.: Não contém

1- Composição de aminoácidos

Aminoácidos	100g	5g*	20g**
Indispensáveis			
Lisina (g)	9,05	0,45	1,8
Treonina (g)	7,05	0,35	1,4
Metionina (g)	2,09	0,1	0,4
Fenilalanina (g)	2,78	0,14	0,56
Triptofano (g)	1,74	0,09	0,36

Valina (g)	5,74	0,29	1,16
Leucina (g)	9,92	0,5	2,0
Isoleucina (g)	6,61	0,33	1,32
Condicionalmente indispensáveis			
Tirosina (g)	2,70	0,14	0,56
Cisteína (g)	2,35	0,12	0,48
Taurina (g)	-	-	-
Histidina (g)	1,74	0,09	0,36
Arginina (g)	1,83	0,09	0,36
Glutamina (g)	5,43	0,27	1,08
Dispensáveis (não essenciais)			
Glicina	1,57	0,08	0,32
Alanina	4,79	0,24	0,96
Prolina	6,35	0,32	1,28
Serina	4,96	0,25	1,0
Ácido Glutâmico	11,5	0,58	2,32
Ácido Aspártico e Asparagina	10,4	0,52	2,08

5- Modo de Preparo

Módulo de proteína no leite para nutrição enteral. Usar sob orientação de nutricionista e/ou médico. Uso exclusivo para nutrição enteral. Proibido o uso por via parenteral. Cuidados de conservação: Conservar em local seco e fresco. Ingredientes: Proteínas do soro do leite, emulsificante (lecitina de soja). Não contém glúten. Dosagem: A dosagem deverá ser adaptada de acordo com as necessidades de cada paciente. Modo de preparo: O produto pode ser adicionado a bebidas quentes ou frias e alimentos sólidos recém preparados, de acordo com as instruções abaixo:

Alimentos líquidos ou sólidos acima de 70° C (sem ferver):

- 1 A- Dissolver 2-3 medidores (10-15g) de pó em uma pequena quantidade de líquido (25-50 ml) à temperatura ambiente

1 B- Adicionar essa mistura a 150 ml de líquido quente ou 150 g de alimento sólido aquecido, no máximo 10 minutos antes de servir. Não ferver o alimento antes ou após a adição do pó.

Alimentos líquidos ou sólidos em temperatura abaixo de 70° C (sem ferver):

Misturar 2-3 medidores (10-15g) de pó em 150 ml de líquido ou 150g de alimento sólido.

6- Informações adicionais

A dosagem e número de porções ao dia deverão ser adaptados às necessidades de cada paciente, conforme prescrição de nutricionista e/ou médico. Após aberta a embalagem, consumir o produto no prazo máximo de 1 mês.

ANEXO 2. INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS DA FARINHA DE ARROZ

Farinha de arroz branca

Indicado para Celiacos; Livre de alergênicos; Farinha de sabor neutro; Sem glúten; Sem lactose; Baixa absorção de gorduras; Ideal no preparo de bolos e empanados.



A farinha de arroz RisoVita é produzida pela simples moagem dos grãos de arroz. É livre de qualquer alergênico, inclusive leite e derivados. Sem a adição de nenhum outro ingrediente, é isenta de aditivos químicos ou conservantes.

O processo de moagem é feito de maneira que a farinha fique com uma granulometria extremamente fina, o que confere maior maciez e excelente textura as receitas.

A farinha de arroz é conhecida por sua fácil e rápida digestão no organismo. Com sabor neutro, é leve, saudável e naturalmente livre de colesterol.

Apresenta baixa quantidade de gorduras, sendo duas vezes menor do que a quantidade presente na farinha de trigo. Também é uma ótima alternativa para a elaboração de receitas doces ou salgadas sem glúten, uma vez que o arroz é um dos poucos cereais sem essa proteína na sua composição.

Está disponível em pacotes 1kg e saca 25kg.

VALIDADE: 08 MESES

CÓDIGO DE BARRAS

1kg - 7896084700379

25kg - 7896084700577

INGREDIENTES

100% Grãos de Arroz (*Oryza sativa* spp.) moídos. NÃO CONTÉM GLÚTEN.

INFORMAÇÕES NUTRICIONAIS

Quantidade por porção	50g	%VD*
Valor Energético	183kcal=770kJ	9%
Carboidratos	41g	14%
Proteínas	3,4g	5%
Gorduras Totais, das quais:	0,7g	1%
Gorduras Saturadas	0,2g	1%
Gorduras Trans	zero	**
Fibra Alimentar	0,4g	2%
Sódio	zero	0

ANEXO 3. LAUDO DA VITAMINA C



CERTIFICADO DE ANÁLISE

INFORMAÇÕES DO PRODUTO

Produto.: VIT. C	Código.: 513500.001000
Origem.: CHINA	Procedência.: BRASIL
Lote Interno.: AUTO006332	Lote do Fabricante.: 2004096
Fabricação.: 21/04/2020	Validade.: 20/04/2022
Peso Molecular.: 176,13	Formula Molecular.: C6H8O6
DCB.: 00104	CAS.: 50-81-7
Categoria Terapeutica.: VITAMINA	Parte Utilizada.: Não Aplicável
Nome Científico.: Não Aplicável	Familia.: Não Aplicável
Ordem de Produção.: Não Aplicável	Data de Análise.: 24/09/2020
Data de Emissão.: 28/09/2020	Nota Fiscal.: 000097270

Análises

Ensaio	Especificação	Resultado
DENSIDADE APARENTE	INFORMATIVO	0,804 g/ml
ARSENIO	MAXIMO 2,000%	+ 0,002%
ASPECTO FISICO	GRANULO BRANCO OU AMARELO PALIDO	DE ACORDO
CHUMBO	MAXIMO 2,000%	+ 0,002%
DOSEAMENTO	MINIMO 97,0% (B.A.)	97,44%
IDENTIFICACAO	CLAMPRE TESTE	DE ACORDO
MEVUS PESADOS	MAXIMO 0,001%	+ 0,001%
PERDA POR SECAGEM (%)	MAX. 1,00	0,00
RESIDUO POR HIGRIFICACAO (%)	MAX. 2,10	0,00

REFERÊNCIAS / OBSERVAÇÕES

1. DADOS RESULTANTES DA AVALIAÇÃO ANALÍTICA REALIZADA PELO FABRICANTE/ FORNECEDOR (METODOLOGIA DO FABRICANTE).
2. CHUMBO, RESULTADO TRANSCRITO DO LAUDO DE ANÁLISE DO FABRICANTE (DESENVOLVIMENTO LOCAL).
3. VITAMINA C REVESTIDA.
4. CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM: FOTOSSENSÍVEL E HIGROSCÓPICO, CONSERVAR DE 15 A 25°C.
5. ESSE INSUMO FOI DISTRIBUÍDO PELA LEPUGE NA EMBALAGEM ORIGINAL DO FABRICANTE/FORNECEDOR.

RESULTADO FINAL

- (X) Aprovado
() Reprovado

Dra. Renata Lopes
Farm. Resp. CRF SP-49.581

ANEXO 4. LAUDO DA VITAMINA E



CERTIFICADO DE ANÁLISE

INFORMAÇÕES DO PRODUTO		
Produto.: VIT. E	Código.: 080700.001000	
Origem.: CHINA	Procedência.: BRASIL	
Lote Interno.: AUTO008730	Lote do Fabricante.: 200728	
Fabricação : 28/07/2020	Validade : 27/07/2023	
Peso Molecular : 472.8	Formula Molecular : C31H52O3	
DCB : 09341	CAS : 52225-20-4	
Categoria Terapeutica : VITAMINA	Parte Utilizada : Não Aplicável	
Nome Científico : Não Aplicável	Familia : Não Aplicável	
Ordem de Produção : Não Aplicável	Data de Análise : 01/03/2021	
Data de Emissão : 02/03/2021	Nota Fiscal : 000116257	
Análises		
Ensaio	Especificação	Resultado
PERDA POR SECAGEM (%)	Max. 5.00	2.50
DENSIDADE APARENTE	INFORMATIVO	0.5789 g/mL
ASPECTO FÍSICO	PO BRANCO OU QUASE BRANCO	DE ACORDO
IDENTIFICAÇÃO - REACAO POSITIVA	CUMPRE TESTE	DE ACORDO
DOSEAMENTO	MÍNIMO 90,0% (COMO 85%)	95,88 %
TAMANHO DA PARTÍCULA	100% PASSA ATRAVÉS DE 30 MESH	DE ACORDO

REFERÊNCIAS / OBSERVAÇÕES

- 1- DADOS RESULTANTES DA AVALIAÇÃO ANALÍTICA REALIZADA PELO FABRICANTE/FORNECEDOR (METODOLOGIA DO FABRICANTE).
- 2- TAMANHO DA PARTÍCULA, TRANSCRITO DO LAUDO DE ANÁLISE DO FABRICANTE (DESENVOLVIMENTO LOCAL).
- 3- DOSEAMENTO EM RELAÇÃO A VIT E
- 4- CONSERVAÇÃO DE ARMAZENAGEM: FOTOSSENSÍVEL E SENSÍVEL AO AR, CONSERVAR MÁXIMO 25°C
- 5- ESSE INSUMO FOI DISTRIBUÍDO PELA LEPUGE NA EMBALAGEM DO FABRICANTE/FORNECEDOR.

RESULTADO FINAL

- Aprovado
 Reprovado

Dra. Renata Lopes
 Farm. Resp. CRF SP-49.581

Lepuge Insumos Farmaceuticos Eireli

www.lepuge.com.br

Matriz - São Bernardo do Campo
 Avenida Piraporinha, 251 Galpão 5 - Planalto
 SBC/ SP/ Brasil - CEP: 09891-001
 Fone 55 11 2067-5800

Filial - São Paulo
 Rua Coronel Cabrita, 131 - Jd. da Glória
 São Paulo / SP / BRASIL - CEP 01545-030
 Fone 55 11 2067-5800

ANEXO 5. LAUDO DA CELULOSE MICROCRISTALINA



CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Celulose Microcristalina 101	Data de Análise:	12-09-2020
Lote Interno:	20H27-B001-066900	Lote Fabricante:	B120834170
Data de Fabricação:	27-03-2020	Data de Validade:	26-03-2024
Origem:	Estados Unidos	Procedência:	Brasil
Condições de Armazenamento:	Temperatura até 25°C	Ordem de Fracionamento:	066900

DCB:	09371	DCI:	-
CAS:	9004-34-6	Peso Molecular:	324,28
Fórmula Molecular:	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _x		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição *	Pó fino, branco ou quase branco.	Conforme		USP - 43
Solubilidade *	Praticamente insolúvel em solução de hidróxido de sódio (1:20).	Conforme		USP - 43
Solubilidade	Insolúvel em água, em ácidos diluídos e na maioria de solventes orgânicos.	Conforme		USP - 43
Identificação *	A: O espectro da amostra esta de acordo com o do padrão	Conforme		USP - 43
Identificação *	B: Colorimétrica: A substância assume uma cor azul-violeta.	Conforme		USP - 43
Identificação	C: Grau de polimerização <= 350	264		USP - 43
pH *	5,0 - 7,5 (Solução 12,5%)	6,66		USP - 43
Perda por dessecação *	<= 7,0 (3 horas/ 105°C)	3,46	%	USP - 43
Resíduo por ignição *	<= 0,1	0,05	%	USP - 43
Substâncias solúveis em água *	<= 12,5 (0,25%)	0,89	mg	USP - 43
Substâncias solúveis em éter *	<= 5,0 (0,05%)	1,12	mg	USP - 43
Condutividade *	<= 75	26,6	µS/cm	USP - 43
Densidade aparente *	0,26 - 0,33 (Sem compactação)	0,30	g/cc	USP - 43
Distrib. tamanho da partícula	D10: 14 - 30	21	µm	USP - 43
Distrib. tamanho da partícula	D50: 40 - 75	56	µm	USP - 43
Distrib. tamanho da partícula	D90: 77 - 156	131	µm	USP - 43
Granulometria	Malha 60 <= 1	0	%	USP - 43
Granulometria	Malha 200 <= 30	12	%	USP - 43



CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Celulose Microcristalina 101	Data de Análise:	12-08-2020
Lote Interno:	20H27-B001-066900	Lote Fabricante:	B120834170
Data de Fabricação:	27-03-2020	Data de Validade:	26-03-2024
Origem:	Estados Unidos	Procedência:	Brasil
Condições de Armazenamento:	Temperatura até 25°C	Ordem de Fracionamento:	066900

DCB:	09371	DCI:	-
CAS:	9004-34-6	Peso Molecular:	324,28
Fórmula Molecular:	(C6H10O5) _x		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Testes microbiológicos				
Contagem total de bactérias *	<= 100	< 10	UFC/g	Fabricante
Fungos e leveduras *	<= 20	< 10	UFC/g	Fabricante
Espécies coliformes *	Ausente	Ausente		Fabricante
Staphylococcus aureus *	Ausente	Ausente		USP - 43
Pseudomonas aeruginosa *	Ausente	Ausente		USP - 43
Escherichia coli *	Ausente	Ausente		USP - 43
Salmonella sp *	Ausente	Ausente		USP - 43
Teste adicional				
Atividade de água *	<= 0,6	0,2889	aw	MG-FQ/149

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

Conclusão:

Aprovado (X)
 Reprovado ()

<p>Descrição</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Sem alteração</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Com alteração</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Dificuldade para deambular</p> <p>_____</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Dificuldade em realizar atividades (aquelas "normais" ao paciente)</p> <p>_____</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Atividade leve</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Sentado/acamado com pouca ou nenhuma atividade</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Melhora para realizar atividades</p>	<p>Duração</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
DOENÇAS E COMORBIDADES RELACIONADAS COM AS NECESSIDADES NUTRICIONAIS		
<p>Diagnóstico principal: _____ Comorbidades: _____</p> <p>Requerimento: (<input type="checkbox"/>) Normal (<input type="checkbox"/>) Aumentado (<input type="checkbox"/>) Reduzido</p> <p>Estresse metabólico agudo: (<input type="checkbox"/>) Nenhum (<input type="checkbox"/>) Baixo (<input type="checkbox"/>) Moderado (<input type="checkbox"/>) Elevado</p>		
EXAME FÍSICO		
<p>(<input type="checkbox"/>) Redução de gordura subcutânea (tríceps, bíceps, peito, abaixo dos olhos)</p> <p style="padding-left: 40px;">Todas áreas (<input type="checkbox"/>) Algumas áreas (<input type="checkbox"/>)</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Redução de muscular (têmporas, clavículas, escápulas, costela, quadríceps, panturrilha, joelho e interósseos)</p> <p style="padding-left: 40px;">Todas áreas (<input type="checkbox"/>) Algumas áreas (<input type="checkbox"/>)</p> <p>(<input type="checkbox"/>) Edema (relacionado à desnutrição/usar este item para avaliar mudança de peso)</p>		
Pontuação Geral		
<p>Risco muito leve para desnutrição a bem nutrido = 6 a 7 para maioria das categorias ou com melhora continuada ou significativa.</p>		
<p>Desnutrição leve a moderada = 3, 4 ou 5. Sem sinais evidentes de desnutrição severa ou de estado nutricional normal.</p>		
<p>Desnutrição grave = 1 ou 2 na maioria das categorias/com sinais importantes de desnutrição.</p>		

ANEXO 7. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE E ÁCIDO ASCÓRBICO EM MARCADORES DO ESTADO NUTRICIONAL, PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E QUALIDADE DE VIDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

Pesquisador: Elisabeth Wazlawik

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 76599817.6.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.537.090

Apresentação do Projeto:

"EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE E ÁCIDO ASCÓRBICO EM MARCADORES DO ESTADO NUTRICIONAL, PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E QUALIDADE DE VIDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE". Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego. Os locais de realização do estudo serão: Unidade de Rins - Hospital Governador Celso Ramos e Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC na cidade de Florianópolis - SC e Apar Vida – Clínica de Rins Ltda na cidade de São José - SC.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar os marcadores do estado nutricional, os parâmetros inflamatórios, de estresse oxidativo e a qualidade de vida em pacientes submetidos à hemodiálise antes, durante e após a suplementação de proteínas do soro do leite e/ou de ácido ascórbico

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.537.090

Objetivo Secundário:

- Suplementar 17,6 g de proteínas de soro do leite e/ou 250 mg de ácido ascórbico 3 vezes por semana imediatamente após a sessão de HD
- Avaliar antes, durante e após a intervenção: - estado nutricional por meio do índice de massa corporal; porcentagem de massa de gordura; porcentagem de massa livre de gordura; circunferência muscular do braço; circunferência da cintura; circunferência do quadril; circunferência da panturrilha; força do aperto da mão; espessura do músculo adutor do polegar; impedância bioelétrica (resistência/altura, reatância/altura, impedância/altura; análise vetorial da impedância bioelétrica, ângulo de fase); absorciometria por dupla emissão de raios X; pletismografia por deslocamento de ar; rastreamentos nutricionais (avaliação subjetiva global, escore de desnutrição- inflamação, rastreamento de risco nutricional 2002); índice de risco nutricional; creatinina sérica, transtirretina;- Os parâmetros inflamatórios: proteína C- reativa, albumina sérica, relação proteína C- reativa/albumina; as citocinas plasmáticas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN, IL-17 e índice prognóstico inflamatório nutricional;
- A capacidade antioxidante total no soro por meio do FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Potential);- O sistema antioxidante não enzimático (ácido úrico, glutathione total, reduzida e oxidada) no sangue; a atividade das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase) nos eritrócitos, o nível de malondialdeído e proteínas carboniladas no sangue, o nível de hidroperóxidos lipídicos e proteína C reativa no soro e o dano ao DNA no sangue pelo teste Cometa;
- O perfil lipídico - As concentrações séricas de vitamina C, fósforo e potássio - O consumo alimentar por meio do registro alimentar de 3 dias e a estimativa da ingestão proteica por meio do equivalente

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.537.090

proteico de

aparecimento de nitrogênio - A qualidade de vida Relacionar a avaliação do estado nutricional, os parâmetros inflamatórios, os marcadores de estresse oxidativo e a qualidade de vida com a suplementação de proteínas do soro do leite e/ou de ácido ascórbico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Ingestão das proteínas do soro do leite e/ou ácido ascórbico: com relação à ingestão das proteínas do soro do leite e/ou ácido ascórbico os participantes podem apresentar os sintomas de flatulência (gases), constipação, diarreia, náusea, vômito. Apesar da quantidade administrada não favorecer o aumento significativo de concentrações séricas de potássio e fósforo, estes minerais serão mensurados em estudo piloto, para certificar que não haverá prejuízo aos pacientes voluntários.

- Coleta de sangue: após a coleta de sangue, os participantes podem apresentar hemorragia ou hematoma decorrentes do procedimento. Não haverá risco de contaminação, pois os materiais utilizados para a coleta de sangue serão descartáveis.

- Avaliação do estado nutricional: A avaliação do estado nutricional poderá causar desconforto físico e emocional decorrente da exposição de partes do corpo para a avaliação, assim como, decorrentes do toque por parte da pesquisadora nas partes do corpo exposta dos voluntários.- Resposta aos questionários: A participação no preenchimento dos questionários poderá causar desconforto físico e emocional decorrentes da exposição de informações pessoais dos participantes.

Benefícios:

A suplementação de proteínas do soro do leite e/ou de ácido ascórbico irá aumentar os marcadores do estado nutricional e diminuir a resposta inflamatória nos pacientes submetidos à hemodiálise.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.537.090

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata o presente de um projeto de Tese de Doutorado de Angela Teodósio da Silva do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC, orientada pela Profa. Dra. Elisabeth Wazlawik. Estudos de base populacional têm demonstrado que a redução da massa muscular, bem como a inadequação do consumo alimentar estão associadas com aumento da mortalidade nos pacientes em HD, sendo necessárias intervenções para que os pacientes atinjam as recomendações de macro e micronutrientes. Dentre as alternativas a serem adotadas para preservar e melhorar o estado nutricional estão as proteínas do soro do leite e o ácido ascórbico, que apresentam propriedades antioxidantes e anti inflamatórias, sendo a inflamação e o estresse oxidativo causas importantes de desnutrição. Assim, o objetivo principal deste estudo é avaliar os marcadores do estado nutricional, os parâmetros inflamatórios, de estresse oxidativo e a qualidade de vida em pacientes submetidos à hemodiálise antes, durante e após a suplementação de proteínas do soro do leite e/ou de ácido ascórbico. Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego onde a amostra será composta por pacientes maiores de 19 anos em HD, de ambos os sexos, que realizarem HD 3 vezes por semana num período três meses nas clínicas onde o estudo será realizado; com diagnóstico de doença renal crônica e que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes serão randomizados em quatro grupos na razão de 1:1:1:1. Os pacientes no grupo 1 receberão 1 copo de água (150 ml) com proteínas do soro do leite (17,6 g de proteína) e 250 mg de ácido ascórbico. No grupo 2 receberão 1 copo de água (150 ml) com proteínas do soro do leite (17,6 g de proteína). No grupo 3 receberão 1 copo de água (150 ml) com 250 mg de ácido ascórbico e os pacientes do grupo 4 receberão 1 copo de água (150 ml) com farinha de arroz (placebo). Todos os grupos receberão a suplementação, 3 vezes por semana, durante 12 semanas, imediatamente após a sessão de HD. O estudo tem relevância científica, a documentação esta completa e o TCLE apresentado atende na íntegra a Resolução CNS 466/12 e normas complementares. Assim, recomendamos a sua aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

- Formulário de Informações Básica na PB;
- Declaração das Instituições envolvidas (HU, HGCR e PAR VIDA);
- Termo de compromisso dos pesquisadores do Hospital Governador Celso Ramos;

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.537.090

- Carta ao CEPSSH do HGCR;
- Folha de rosto;
- TCLE atualizado;
- Projeto de doutorado;
- Instrumentos de pesquisa.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_983207.pdf	22/12/2017 11:34:38		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	respostaparacomite.pdf	22/12/2017 11:33:54	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodoutoradoangelaparacomitealtera coesemdestaque.pdf	22/12/2017 11:31:34	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodoutoradoangelaparacomitefinal.pdf	22/12/2017 11:26:13	Elisabeth Wazlawik	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEalteracoesemdestaque.pdf	22/12/2017 11:21:48	Elisabeth Wazlawik	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal.pdf	22/12/2017 11:20:04	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoodainstituicaoocelso Ramos.pdf	14/09/2017 19:44:45	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ebserhhu.pdf	14/09/2017 19:42:05	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e	declaracaohu.pdf	14/09/2017 19:41:51	Elisabeth Wazlawik	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.537.090

Infraestrutura	declaracaoohu.pdf	14/09/2017 19:41:51	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodecompromissopesquisadorescelsoramos.pdf	14/09/2017 19:40:56	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodecompromisso2celsoramos.pdf	14/09/2017 19:40:48	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	comitecelsoramos.pdf	14/09/2017 19:40:33	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	14/09/2017 19:30:02	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Outros	instrumentosdepesquisa.pdf	31/08/2017 16:31:08	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaaparvida.pdf	31/08/2017 16:27:46	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	31/08/2017 16:27:24	Elisabeth Wazlawik	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 11 de Março de 2018

Assinado por:
Ylmar Correa Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO 8 . APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UFSC (ADENDO)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE E ÁCIDO ASCÓRBICO EM MARCADORES DO ESTADO NUTRICIONAL, PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E QUALIDADE DE VIDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE

Pesquisador: Elisabeth Wazlawik

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 76599817.6.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.553.845

Apresentação do Projeto:

"EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE E ÁCIDO ASCÓRBICO EM MARCADORES DO ESTADO NUTRICIONAL, PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E QUALIDADE DE VIDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE". Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego. Os locais de realização do estudo serão: Unidade de Rins - Hospital Governador Celso Ramos e Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC na cidade de Florianópolis - SC e Apar Vida – Clínica de Rins Ltda na cidade de São José - SC.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da PRIMEIRA EMENDA do projeto em questão deve-se ao fato do aumento da dose de proteínas do soro de leite e pela inclusão de 800 UI de vitamina E nos grupos de intervenção que recebem ácido ascórbico, além da inclusão de nova pesquisadora na equipe, a mestrandia Roberta Pieri Machado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.553.845

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata o presente da PRIMEIRA EMENDA do projeto "EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE PROTEÍNAS DO SORO DO LEITE E ÁCIDO ASCÓRBICO EM MARCADORES DO ESTADO NUTRICIONAL, PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS, ESTRESSE OXIDATIVO E QUALIDADE DE VIDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE", coordenado pela Profa. Dra. Elisabeth Wazlawik do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC, na qual a mesma justifica que após o desenvolvimento de estudo piloto, concluiu-se que a suplementação com uma maior ingestão proteica e a inclusão de vitamina E poderá ser potencialmente benéfica tanto para os participantes do estudo. Desta forma um novo TCLE foi elaborado contendo as alterações que o estudo propõe: 1) aumento da dose de proteínas do soro de leite de 17,6g para

35,2g gramas e pela inclusão de 800 UI de vitamina E nos grupos de intervenção que recebem ácido ascórbico, bem como a inclusão de nova pesquisadora, a mestranda Roberta Pieri Machado matriculada no Programa de Pós-Graduação em Nutrição PPGN-UFSC. O CEPISH/UFSC tomou ciência da Emenda, recomenda a provação da inclusão da nova pesquisadora na equipe, assim como o novo TCLE apresentado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

- 1) PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS (justificativa da emenda);
- 2) TCLE.

O TCLE atende na íntegra a Resolução CNS nº466/12.

Recomendações:

- 1) Recomendamos aos pesquisadores observar a exigência reiterada da CONEP aos nossos pareceres: "Com o objetivo de garantir a integridade do documento (TCLE), solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem como a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.553.845

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1402024_E1.pdf	16/08/2019 11:54:21		Aceito
Outros	emendajustificativa1608.pdf	16/08/2019 11:50:02	Elisabeth Wazlawik	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	novotcle1608.pdf	16/08/2019 11:46:15	Elisabeth Wazlawik	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	novotcle.pdf	23/07/2019 17:27:05	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Outros	emendajustificativaelisabethwazlawik.pdf	23/07/2019 17:24:21	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Brochura Pesquisa	projetodoutoradoangelaparacomite.pdf	23/07/2019 17:16:59	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	respostaparacomite.pdf	22/12/2017 11:33:54	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodoutoradoangelaparacomitefinal.pdf	22/12/2017 11:26:13	Elisabeth Wazlawik	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEalteracoesemdestaque.pdf	22/12/2017 11:21:48	Elisabeth Wazlawik	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal.pdf	22/12/2017 11:20:04	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaoodainstituicaoocelso Ramos.pdf	14/09/2017 19:44:45	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ebserhhu.pdf	14/09/2017 19:42:05	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaohu.pdf	14/09/2017 19:41:51	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e	termodecompromissopesquisadorescelso Ramos.pdf	14/09/2017 19:40:56	Elisabeth Wazlawik	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.553.845

Infraestrutura	termodecompromissopesquisadorescelsoramos.pdf	14/09/2017 19:40:56	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodecompromisso2celsoramos.pdf	14/09/2017 19:40:48	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	comitecelsoramos.pdf	14/09/2017 19:40:33	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	14/09/2017 19:30:02	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Outros	instrumentosdepesquisa.pdf	31/08/2017 16:31:08	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaaparvida.pdf	31/08/2017 16:27:46	Elisabeth Wazlawik	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	31/08/2017 16:27:24	Elisabeth Wazlawik	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 04 de Setembro de 2019

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))