



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

MARIANA CLEMENTONI COSTA BORGES

CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM ALTERAÇÕES
DO APÊTITE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Orientador(a): Prof(a). Profa. Adj. Jacqueline Teixeira Caramori
Coorientadora: Dra. Francieli C. Delatim Vannini

Botucatu
2017

MARIANA CLEMENTONI COSTA BORGES

CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM ALTERAÇÕES DO APETITE
EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Adj. Jacqueline Teixeira Caramori

Coorientadora: Dra. Francieli C. Delatim Vannini

Botucatu
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Borges, Mariana Clementoni Costa.

Condições associadas com alterações do apetite em
pacientes em hemodiálise / Mariana Clementoni Costa
Borges. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Jacqueline Costa Teixeira Caramori
Coorientador: Francieli Cristina Delatim Vannini
Capes: 40504000

1. Insuficiência renal crônica. 2. Distúrbios do
apetite. 3. Hemodialise. 4. Zinco - Efeito fisiológico.

Palavras-chave: Apetite; Hemodiálise; PTH; Protein energy
wasting; Zinco.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Anelise e Cleber, pelo amor incondicional, apoio, presença - mesmo que em muitos momentos não fosse física - exemplo e incentivo para que eu me tornasse uma melhor pessoa e profissional. Dedico cada palavra escrita nesse trabalho, pois se não fossem vocês nada disso teria se concretizado. Palavras não são suficientes para retribuir tamanho amor.

À minha irmã, Marina, por ser minha melhor amiga e confidente; pelas palavras de carinho nos momentos de tristeza e pelas piadas e gracinhas nos dias de extrema alegria!

Ao meu noivo, Guilherme, pelo companheirismo, atenção, compreensão e ajuda, em cada momento que me dediquei à pesquisa. Sempre me incentivando, tirando dúvidas, e fazendo dos meus sonhos os dele também!

AGRADECIMENTOS

À Deus, por tantas bênçãos concedidas em minha vida.

À minha família, pais, irmã, vó, madrinhas, padrinho, afilhada e tios (as), por compreenderem minha ausência e ainda assim incentivarem minha caminhada.

Ao meu amor, Guilherme, por apoiar meus sonhos, torná-los possíveis, e vivê-los comigo em muitos momentos.

À família Ribeiro, serei sempre grata pelo apoio, carinho, incentivo, ensinamentos e momentos de descontração e alegria, os quais tornaram meus dias mais leves.

Aos pacientes, sem vocês, nada seria possível.

Às minhas amigas da diálise, que num piscar de olhos entraram em minha vida, e hoje não me vejo sem elas! Mari Cassani, Cassi, Ju, Tha e Marcela. À Barbara faço um agradecimento especial, pois além de toda amizade, risadas, piadas, conselhos e apoio, me trouxe muito ensinamento, e um amor imensurável pela pesquisa. Você tornou o que era “uma obrigação” em uma “uma diversão”, do modo mais simples e leve. À todas vocês, meu muito obrigada.

À minha coorientadora, Dra. Franciele Vannini, pela atenção e contribuição dedicadas nesta pesquisa.

À toda equipe da Unidade de Diálise do HC-FMB (enfermeiros, médicos, psicólogos, assistente social, técnicos, auxiliares, secretárias), pelos esforços e atenção aos pacientes em hemodiálise, e pela ajuda na coleta dos dados.

À UNESP, pela oportunidade em me receber e pela excelência disponibilizada em minha formação após a graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de mestrado concedida durante a pesquisa.

À todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço imensamente à minha orientadora, Jacqueline.

Jacque, primeiramente obrigada pela oportunidade. Você me acolheu de braços abertos e permitiu que eu fizesse parte de uma equipe de pesquisa e educação tão forte e consolidada. Com você me tornei uma profissional muito melhor. Seu amor e dedicação pelo ensino e pesquisa são exemplares e cativantes. Agradeço por cada minuto dedicado à mim e às nossas pesquisas, por agregar tanto conhecimento em minha vida, por me dar liberdade para sonhar e incentivo para conquistar tais sonhos. Agradeço ainda toda exigência e cobrança, realizadas de maneira sutis, mas que agregaram muita qualidade e organização ao meu trabalho. À minha mãe loira botucuda, um imenso obrigada, você é um grande exemplo de mulher!

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

Sumário

CAPÍTULO 1 - REVISÃO LITERÁRIA: ASPECTOS CLÍNICOS NA FISIOPATOLOGIA DA ANOREXIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	10
RESUMO	10
ABSTRACT.....	11
1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 <i>Prevalência de anorexia na Doença Renal Crônica</i>	<i>13</i>
1.2 <i>Ferramentas para avaliação do apetite</i>	<i>14</i>
1.3 <i>Aspectos fisiopatológicos da anorexia da Doença Renal Crônica.....</i>	<i>17</i>
1.3.1 Toxicidade Urêmica.....	17
1.3.2 Hiperleptinemia.....	19
1.3.3 Deficiência de Zinco	22
1.3.4 Condições gastrointestinais	23
1.3.5 Inflamação Sistêmica.....	25
1.3.6 Aspectos psíquicos	26
1.3.7 Distúrbios centrais do comportamento alimentar.....	27
1.4 <i>Consequência da anorexia em pacientes em diálise.....</i>	<i>28</i>
1.5 <i>Propostas terapêuticas para anorexia na Doença Renal Crônica.....</i>	<i>29</i>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
CAPÍTULO 2 – PESQUISA CLÍNICA: CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM ALTERAÇÕES DO APETITE EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE	10
RESUMO	10
ABSTRACT.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 MÉTODOS	15
2.1 <i>Delineamento e Pacientes.....</i>	<i>15</i>
2.2 <i>Avaliação de parâmetros clínicos.....</i>	<i>15</i>
2.3 <i>Avaliação Laboratorial</i>	<i>15</i>
2.4 <i>Avaliação do Apetite</i>	<i>16</i>
2.5 <i>Avaliação Antropométrica</i>	<i>16</i>
2.6 <i>Avaliação da Composição Corporal.....</i>	<i>17</i>
2.7 <i>Avaliação da Função Muscular</i>	<i>17</i>
2.8 <i>Avaliação da Ingestão Alimentar</i>	<i>18</i>
2.9 <i>Análise estatística.....</i>	<i>18</i>
3 RESULTADOS.....	18
4 DISCUSSÃO.....	25
5 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	34
ANEXO 2 – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU.....	35
ANEXO 3 – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO.....	36
ANEXO 4 – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	38
ANEXO 5 – FÓRMULAS UTILIZADAS PARA OS CÁLCULOS DA CMB, AMB, IMC E PORCENTAGEM DE GORDURA	40
ANEXO 6 - DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DE PREPARO E DE EXECUÇÃO DO EXAME DE BIA	41

Capítulo 1 - Revisão Literária: Aspectos clínicos na fisiopatologia da anorexia na Doença Renal Crônica

RESUMO

A anorexia, definida como a perda do desejo de comer, é comum em pacientes de diálise, com dados conflitantes de prevalência, devido às inúmeras dificuldades de avaliação. Apresenta fisiopatologia complexa, com estudos apontando elevadas concentrações séricas de toxinas urêmicas, inflamação, distúrbios neurológicos e alimentares, leptina, entre outras causas. A anorexia causa redução da ingestão proteica e energética, contribuindo o desenvolvimento da desnutrição, *protein energy wasting* e caquexia, levando à menores respostas ao tratamento medicamentoso, aumento das morbidades e hospitalizações, reduzida qualidade de vida, e até aumento da mortalidade. Alguns estudos, visando melhora do quadro clínico, propõem algumas medidas preventivas e terapêuticas, porém com eficácia e segurança ainda questionadas. Assim, esta revisão narrativa visa explorar e atualizar os mecanismos associados à anorexia dos pacientes com DRC.

Palavras chave: anorexia, diálise, desnutrição

ABSTRACT

Anorexia, defined as the loss of desire to eat, is common in hemodialysis patients, with conflicting prevalence data, due to numerous evaluation difficulties. It presents complex pathophysiology, with studies indicating high serum concentrations of uremic toxins, inflammation, neurological and alimentary disorders, leptin, among other causes. Anorexia causes a reduction in protein and energy intake, contributing to the development of malnutrition, protein energy wasting and cachexia, leading to lower responses to drug treatment, increased morbidity and hospitalizations, reduced quality of life, and even increased mortality. Some studies, aiming at improving the clinical status, propose some preventive and therapeutic measures, but the effectiveness and safety still questioned. Thus, this narrative review aims to explore and update the mechanisms associated with anorexia in patients with CKD.

Keywords: *anorexia, dialysis, protein energy wasting*

1 INTRODUÇÃO

Desnutrição é uma condição prevalente na doença renal crônica (DRC), com taxas variando entre 18 e 75% da população (1,2). Caracteriza-se pela depleção progressiva de reservas corporais de proteínas e/ou energia, e está especialmente presente entre portadores da fase 5 da DRC (1,3,4).

Definida como a perda do desejo em se alimentar, a anorexia está frequentemente presente entre pacientes desnutridos, como uma complicação da síndrome urêmica, e contribui de forma significativa para a piora da desnutrição, redução da qualidade de vida, aumento de morbidades e nas taxas de mortalidade (5,6).

Kalantar et al mostraram que o risco de morte em pacientes anoréxicos apresentou-se até quatro vezes maior quando comparado com aqueles que referiram apetite normal, além das maiores taxas de hospitalização, elevadas concentrações de marcadores inflamatórios e pior qualidade de vida (7).

Diversos fatores são atribuídos como causas da anorexia na DRC, sendo a toxicidade urêmica um dos mais tradicionais, visto que após início da terapia renal substitutiva (TRS) o sintoma melhora, indicando que a elevada concentração de compostos urêmicos na circulação sanguínea seria possível causa (8–10). Entretanto, uremia não é o único fator causal associado à perda de apetite dos pacientes em diálise, estando envolvidos inflamação sistêmica, infecções

recorrentes, desequilíbrios bioquímicas, hormonais e neuronais, deficiência de micronutrientes, como zinco, e depressão (6,8,9,11–13).

Algumas revisões contextualizam sobre anorexia, especificamente na DRC, mostrando a relevância de organizar conhecimentos desta condição complexa (5,6,9,14). Assim, esta revisão narrativa explorou os mecanismos associados à anorexia na DRC, especialmente em pacientes submetidos à diálise.

1.1 Prevalência de anorexia na Doença Renal Crônica

Definida como perda do desejo em comer, a anorexia é um sintoma comum observado na população com DRC em diálise, com taxas variando entre 18 e 75%, dados que mostram a imprecisão em estabelecer a prevalência de anorexia nessa população, já que não há ferramenta padrão ouro para avaliação. O resultado obtido difere de acordo com a percepção do avaliador e do paciente, e do momento da avaliação; tal condição foi descrita por Molfino et al, que apresentaram taxas de anorexia oscilando entre 6 e 26%, mesmo quando avaliada por um único entrevistador, com diferentes ferramentas (15). Estudos mostraram concordância ao avaliar prevalência de anorexia em pacientes em diálise e com aplicação de uma mesma ferramenta, revelando um em cada três pacientes, independente do tamanho amostral dos estudos (7,16).

Além disso, percebe-se na prática clínica que pacientes relatam melhor apetite e maior ingestão proteica e energética nos dias de não diálise. Burrowes et

al confirmaram esse achado, mostrando que em dias de não diálise a prevalência de anorexia foi de 24%, enquanto em dias tratamento dialítico atingia 37% (17). Carrero et al, em três diferentes estudos, citam taxas de prevalência de anorexia variando de 30 a 50% da população, com relatos de pior apetite nos dias de tratamento dialítico (8,10,13).

Com isso, justificamos a variabilidade na prevalência da anorexia visto os inúmeros fatores que influenciam nessa avaliação.

1.2 Ferramentas para avaliação do apetite

Poucos instrumentos utilizados foram validados para avaliação do apetite, visto o caráter subjetivo desse marcador nutricional, que dificulta avaliação sub ou superestimando a prevalência de anorexia. Na década de 1990, Burrowes et al desenvolveram o questionário *Appetite and Diet Assessment Tool – ADAT*, com intuito de avaliar o apetite e os fatores associados à ingestão dietética, aplicado no extenso ensaio clínico controlado e randomizado (HEMO study) com diversos parâmetros clínicos, entre eles apetite e ingestão alimentar, sendo importante referência, ainda atual, para pesquisadores em DRC (18). Posteriormente esse questionário foi validado e modificado por outros pesquisadores, que o tornaram uma ferramenta compacta, prática e de fácil aplicabilidade, amplamente utilizada em pesquisas e na prática clínica (7,16,17,19,20). O questionário é composto por três perguntas, sendo a primeira e a terceira de múltipla escolha, que visa avaliar e

classificar o apetite no momento da aplicação e em relação à semana anterior. O Quadro 1 resume a simplicidade da ferramenta.

<p>1. Durante a semana passada (7 dias), como você classificaria seu apetite?</p> <p>1= muito bom 2= bom 3=regular</p> <p>4= ruim 5= muito ruim</p> <p>2. Você apresentou mudança no seu apetite na semana passada (7 dias):</p> <p>0= não, 1= sim</p> <p>3. Se você respondeu sim na questão 2, como foi a mudança do apetite?</p> <p>1= aumentou 2= manteve o mesmo 3= diminuiu</p>

Adaptado de Burrowes, JD et al, J Ren Nut, 1996.

Quadro 1. Figura representativa do questionário para avaliação do apetite desenvolvido por Burrowes et al, 1996.

Outras ferramentas avaliaram o apetite nos pacientes em diálise; Zabel et al utilizaram a escala visual denominada “*Visual Analog Scale*”- VAS - que consistia em uma linha horizontal de 100 mm, onde os extremos indicavam "não fome" (0 mm) e "fome" (100 mm). Os pacientes eram apresentados à imagem e convidados a indicar com uma linha vertical na escala VAS o local que representava seu

apetite atual; essa ferramenta permite a indicação da “medida” do apetite, mas sem nenhum valor de corte definido para o diagnóstico de anorexia. Assim, Zabel et al. mostraram que a pontuação média do VAS encontrada nessa amostra entre pacientes com apetite “ruim” foi inferior a 50 mm, enquanto a média relatada daqueles que referiram apetite “bom” foi superior a 50 mm (21).

Além disso, existem ferramentas que também avaliam a presença de anorexia em populações com doenças crônicas, sem necessariamente serem específicas para população com DRC, por exemplo, o escore "*Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy*" - FAACT, desenvolvido pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (22). O FAACT representa um questionário de avaliação qualitativa e quantitativa, dividido em cinco partes, com um total de 39 questões, sendo 12 itens diretamente relacionados a questões nutricionais, incluindo o apetite (22). Um estudo recém-publicado por Molfino et al comparou as três ferramentas citadas, e outros instrumentos que avaliavam apetite de pacientes em hemodiálise, e concluíram que as diferentes ferramentas, apesar de aplicadas em uma mesma amostra, apresentaram prevalências distintas de anorexia e diferentes associações com marcadores de ingestão alimentar e inflamação. Ressaltou a importância da avaliação composta por diversas ferramentas, onde cada ferramenta foi aplicada periodicamente na tentativa de obter informações específicas sobre o apetite e o estado nutricional, com o objetivo de reunir o maior número de dados e informações e assim capacitar e facilitar o diagnóstico precoce de desnutrição,

minimizando o caráter subjetivo do apetite e as dificuldades dos pacientes exteriorizarem essa condição clínica (15).

Notamos na prática clínica que a avaliação do apetite quando realizada por um mesmo profissional gera menores variações no resultado, e que quando o apetite é investigado, pode ser interpretado por diferentes pontos de vista, por exemplo, se o paciente negar a redução do apetite, mas o cuidador atestar a baixa ingestão alimentar em comparação com estado anterior. Comprovando o caráter subjetivo do reconhecimento da anorexia, independente da avaliação individualizada as respostas podem variar conforme a visão dos sujeitos envolvidos.

1.3 Aspectos fisiopatológicos da anorexia da Doença Renal Crônica

O progressivo prejuízo do apetite é frequentemente associado à uremia na DRC, e logo após o início da terapia dialítica esse sintoma é amenizado e os pacientes voltam a apresentar uma melhor ingestão alimentar. Entretanto, a anorexia representa um quadro clínico complexo, que envolve diversos aspectos e mecanismos fisiopatológicos inerentes ao processo dialítico ou não (Figura 1).

1.3.1 Toxicidade Urêmica

Tanto o tamanho das moléculas urêmicas, como o pico de suas concentrações séricas estão relacionados à redução do apetite dos pacientes em diálise. Moléculas médias são em sua maioria proteínas, como por exemplo, a

leptina, o paratormônio intacto e citocinas, consideradas toxinas urêmicas, não derivadas diretamente da ingestão alimentar (23). A hipótese de que a concentração sérica de moléculas médias causaria inibição do apetite foi descoberta em 1996, por Anderstam B et al, quando observaram que após injeção intraperitoneal de ultrafiltrado urêmico em ratos causava inibição do apetite, sem ocorrer o mesmo com injeção de ultrafiltrado não urêmico; o efeito observado não foi específico para um único nutriente, afetando igualmente a ingestão de carboidratos e proteínas (24). As razões pelas quais tais moléculas inibem o apetite dos pacientes em diálise e seus efeitos cerebrais ainda não estão bem elucidadas na literatura, porém é bem reconhecido que essas moléculas apresentam variabilidade de concentração, atingindo picos em pacientes tratados com hemodiálise, ao contrário do que ocorre em pacientes em diálise peritoneal, onde os níveis basais variam menos (6,9). Baseado nisso, a literatura propõe métodos para garantir a eficiência da diálise na remoção adequada de tais moléculas, por exemplo, o Kt/V ou Kt/V *standard*, o aumento da frequência das sessões de diálise e o uso de dialisadores com desempenho de alto fluxo para depurar moléculas médias (25,26).

Assim, existem subsídios para sugerir que tanto o tamanho molecular, como o pico da concentração sérica de diferentes solutos podem alterar o apetite dos pacientes em diálise.

1.3.2 Hiperleptinemia

Estudos mostram que pacientes com DRC apresentam importante aumento dos níveis séricos de leptina (27,28), explicado pelo fato desse hormônio ser principalmente depurado da circulação pelos rins, por meio da filtração glomerular e pela degradação nos túbulos renais (29–31). Experimentalmente, Cumin et al observaram a importância da filtração glomerular na depuração da leptina, realizando nefrectomia (32). A leptina, hormônio produto do gene *ob*, sintetizado por adipócitos, que apresenta importante ação na homeostase energética, função imune, hematopoiese, formação óssea e neuroendócrina (6,33–36).

Inflamação, aumento da gordura corporal e hiperinsulinemia são apontados como causas de maior síntese de leptina (33,37). O estado urêmico dos pacientes com DRC parece ser capaz de induzir uma superprodução de leptina pelos adipócitos. Kalbacher et al investigaram se a hiperleptinemia de pacientes com DRC, e observaram que a incubação de adipócitos em plasma resultou em liberação significativamente maior de leptina em comparação com a obtida com amostras de plasma dos controles; em contraste, a incubação de adipócitos com altas concentrações de ureia (20 a 80 mM), escolhida para simular condições urêmicas, não provocou qualquer alteração significativa na secreção de leptina, sugerindo que a hiperleptinemia pode ser devido ao aumento da produção pelo tecido adiposo em resposta ao estágio urêmico. Portanto, a hiperleptinemia refletiu a desregulação induzida pela uremia da secreção de leptina pelos adipócitos (38).

A leptina exerce efeitos pleiotrópicos, sendo um dos principais papéis a regulação do metabolismo energético, por meio da sua ação na ingestão de alimentos e no gasto energético (39). A homeostase de energia ocorre por meio da transdução de sinal no hipotálamo, inibindo o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti-relacionado (AgRP), ambos com ação orexígena, e estimulando produção de melanocortinas, que por sua vez apresentam ação anorexígena (6,40,41). Baseado nessas informações, estudos especulam a hiperleptinemia como mediadora da anorexia dos pacientes com DRC (36,42–45). Além dessas hipóteses, autores acreditam na possibilidade da resistência à leptina na DRC, ou seja, quando a hiperleptinemia ocorre devido a alterações no receptor de leptina, fazendo com que não haja ligação entre a leptina e seu receptor, permanecendo livre na corrente sanguínea (46,47). Recentemente, Friedman discutiu a resistência à leptina, condição complexa que se desenvolve em pontos do circuito neural que regulam a alimentação; entre as possíveis causas, associou mutações genéticas na via de transdução do sinal de leptina que aumentaram a sinalização desse hormônio e conduziram a uma resistência à obesidade; revelou a resistência à leptina desenvolvendo-se diante dos neurônios alvo de leptina, em resposta a níveis hormonais cronicamente elevados por meio de taquifilaxia. Finalmente, concluiu que a resistência à leptina pode desenvolver-se devido ao transporte prejudicado de leptina, embora pouco se saiba sobre este mecanismo (47).

Em 2002, Pecoits-Filho et al avaliaram a leptina sérica e seu receptor circulante em pacientes renais crônicos, e apontaram que apesar dos níveis de

leptina mostrarem-se marcadamente elevados, a expressão de receptores, que atuam como inibidores competitivos, não diferiu dos controles, suscitando a necessidade de evidenciar consequências consistentes da hiperleptinemia livre e sua relação com a leptina total (48).

Apesar das evidências citadas, o papel da leptina como agente causal da anorexia nos pacientes DRC não está bem esclarecido, merecendo pesquisas que visem melhor explorar seus mecanismos.

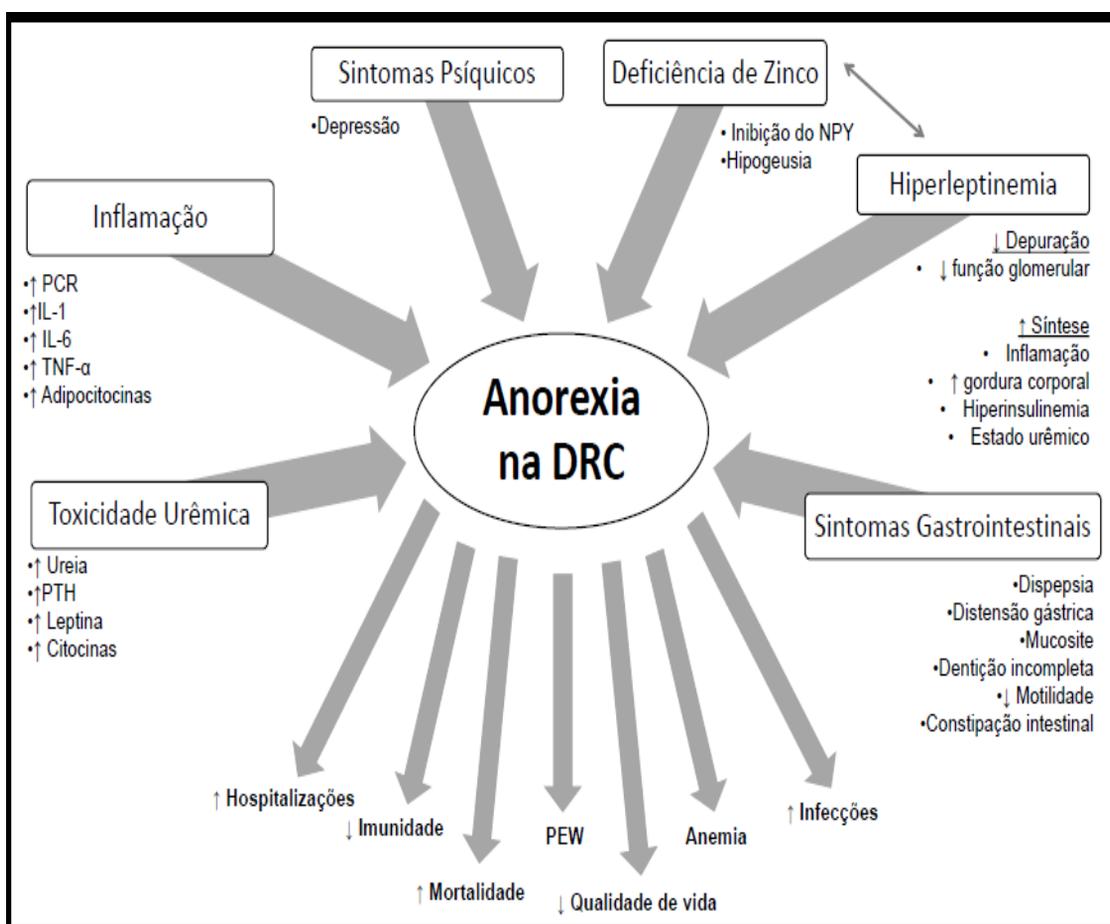


Figura 1: Etiologia e consequências da anorexia nos pacientes com Doença Renal Crônica. PTH: paratormônio intacto; PEW: *protein energy wasting*; PCR: proteína c reativa; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; NPY: neuropeptídeo y.

1.3.3 Deficiência de Zinco

O zinco, micronutriente essencial para vida humana, está relacionado a diversas funções metabólicas e processos bioquímicos, e sua deficiência tem sido apontada como possível mediadora da anorexia e perda de peso. A literatura mostra elevada prevalência de deficiência de zinco entre pacientes em diálise, com taxas entre 40 a 89% (49–52). Sugere-se baixa ingestão de alimentos fontes de zinco, hipoproteinemia – em especial hipoalbuminemia, reduzida função renal, processo dialítico per se, proteinúria e reduzida absorção intestinal como possíveis causas para essa deficiência (12,13,53).

Estudos revelam associação entre deficiência de zinco e controle do apetite por meio de ação hipotalâmica (54–56). Autores mostraram que a deficiência de zinco causa inibição da liberação de NPY, um dos neuropeptídeos reguladores do apetite mais potentes, com ação orexígena, causando assim anorexia (53,57). Experimentalmente, estudos apontaram elevados níveis de RNAm do NPY, mas não dos níveis de NPY no hipotálamo de ratos com deficiência de zinco, sugerindo uma possível resistência ao NPY diante da redução deste mineral (56,58). Além disso, Goto et al, com trabalho experimental, mostraram alterações hipotalâmicas devido à deficiência de zinco, causando alterações no paladar, devido à presença desse mineral na estrutura da gustina, proteína envolvida com este sentido, e hipogeusia, com conseqüente agravamento do quadro de anorexia (59).

A interação entre zinco e leptina em pacientes com DRC vem sendo mostrada na últimas duas décadas com correlação inversamente proporcional. Pacientes em hemodiálise, com baixas concentrações séricas de zinco e hiperleptinemia, após suplementação do mineral, apresentaram aumento da concentração de zinco e redução dos níveis de leptina, com consequente melhora do apetite (12,13,53,60).

Portanto, existe influência exercida pela deficiência do zinco na anorexia dos pacientes com DRC, capaz de causar alterações hipotalâmicas responsáveis pelo controle do apetite, e associações com substâncias, como a leptina, podendo ocorrer simultaneamente, agravando o quadro de anorexia contribuindo para a desnutrição.

1.3.4 Condições gastrointestinais

A perda de apetite observada na DRC está relacionada a condições gastrointestinais comumente apresentados pelos pacientes em diálise, entre eles, distensão gástrica, dispepsia, problemas de motilidade, retardo no esvaziamento gástrico e constipação, que geram saciedade precoce e até aversão alimentar, com consequente deterioração do estado nutricional e instalação do *protein energy wasting* (PEW), quadro de desnutrição específico de pacientes com DRC, devido aos fatores inerentes para própria doença renal (8,22,61). Alguns pacientes apresentam desordens bucais que dificultam a mastigação e deglutição de alimentos, como ausência de dentição completa, boca seca, lesões inflamatórias

(mucosite e periodontite), úlceras bucais (8,11). Além disso, Santos et al. mostraram que sintomas de dispepsia estiveram associados ao estado hipervolêmico em pacientes em diálise. Somado a esses fatores, o volume e conteúdo da refeição consumida, associado à distensão gástrica podem afetar intensamente o controle de saciedade do paciente (62). Diversos moduladores do apetite (ex.: colecistoquinina, peptídeo liberador de gastrina, barorreceptores, glucagon, entre outros) são secretados no trato gastrointestinal quando se inicia uma refeição, gerando redução da motilidade gástrica e por meio de sinais enviados para o sistema nervoso central induzem a saciedade (8,62). Saciedade precoce parece ser mais comum em pacientes submetidos à DP, devido à maior absorção de glicose e consequente distensão abdominal (63,64).

A literatura tem apontado que o uso de quelantes de fosfato, como sevelamer, causa efeitos gastrointestinais adversos (náuseas, distensão e dor abdominal, dispepsia) e assim reduzem o consumo alimentar dos pacientes (65,66). Além disso, sabe-se que o uso de diversos medicamentos para o tratamento das comorbidades, causam desconforto e sintomas gastrointestinais, além de uma pior qualidade de vida, que cursam com agravamento da anorexia e piora do estado nutricional (67).

Portanto, condições digestivas podem ocorrer simultaneamente, gerando dificuldade em consumir certos alimentos com alterações na palatabilidade da refeição e causando aversões alimentares, fazendo com que o ato de se alimentar

se torne um momento desconfortável, e assim contribuindo para anorexia.

1.3.5 Inflamação Sistêmica

Pacientes em tratamento dialítico apresentam níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias mais elevados que a população geral, visto a associação entre o aumento sérico de marcadores inflamatórios com piora do estado nutricional e redução do apetite de pacientes com DRC (7,68,69).

Kalantar et al apresentaram forte associação entre redução de apetite e altos níveis de marcadores inflamatórios - como interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e proteína C reativa – mostrando que tais citocinas estavam três vezes maior entre pacientes que relataram apetite reduzido do que o limite superior indicado para população geral (7). Aguilera et al encontraram associação entre TNF-alfa e anorexia em pacientes submetidos à diálise peritoneal, onde 97,6% dos pacientes apresentaram altos níveis de tal citocina (70). Já é bem estabelecido que citocinas inflamatórias induzam anorexia tanto em pessoas saudáveis, como em outras condições crônicas (câncer, doenças pulmonares e cardiovasculares), agindo diretamente no tamanho, duração, e frequência das refeições, por meio de ações periféricas ou hipotalâmicas, que refletirão na ingestão alimentar (7,11,71–73). Devido à sua forte influência no apetite, inflamação tem sido implicada como um papel central no desenvolvimento do PEW e relacionada a piores desfechos, como aumento na frequência e duração das hospitalizações, pior qualidade de vida e maior mortalidade desses pacientes

(6,7,20,70,74). Recentemente, meta análise avaliou anorexia nervosa na população XXX e mostrou que o nível sérico de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e TNF-receptor-II estavam mais elevados entre os acometidos pela doença(75).

Portanto, a inflamação na DRC é multifatorial, e está associada à redução da filtração glomerular, processo dialítico *per se*, toxicidade urêmica, infecções crônicas e recorrentes, acidose metabólica e hipercatabolismo (74,76), está relacionado ao PEW, e contribui com o catabolismo proteico, com consequente redução da massa e função muscular, e assim fragilidade e incapacidade muscular (74).

1.3.6 Aspectos psíquicos

Com variáveis taxas de prevalência (7 a 45%), a depressão é uma condição presente entre os pacientes com DRC, com forte influência no consumo alimentar, qualidade de vida, taxas de hospitalizações e mortalidade prematura (77,78). Dentre os sintomas mais relatados entre pacientes com depressão está a falta de apetite, segundo as escalas diagnósticas (79).

Nota-se na prática clínica dificuldade em estabelecer relação causal entre depressão e anorexia, apesar de haver forte associação entre elas. Escalas de avaliação para depressão sugerem que a anorexia superestima a depressão, já que muitas vezes ela é mais relacionada ao estado urêmico do paciente DRC do que à depressão propriamente dita.

Garcia et al, em estudo clínico controlado, mostraram que níveis plasmáticos e afinidade do NPY por imunoglobulinas foram associadas com humor, apetite e peso corporal em pacientes com distúrbios depressivos (80). Kaynar et al apontaram correlação entre a concentração sérica de adipocitocinas, com ações sobre o metabolismo energético, saciedade, imunidade e transtornos depressivos, sugerindo um papel nos centros emocionais dos pacientes com DRC (81).

1.3.7 *Distúrbios centrais do comportamento alimentar*

Estudos têm mostrado que o estado urêmico de pacientes com DRC é capaz de induzir alterações nos níveis séricos de aminoácidos (AA), fazendo com que apresentem menores níveis de aminoácidos essenciais e aminoácidos de cadeia ramificada, popularmente conhecidos como “*Branch Chain Amino Acids*” (BCAA) quando comparados com pessoas saudáveis (6,8,9,62,82). Essa concentração diminuída de BCAA e AA essenciais no plasma e no líquido cefalorraquidiano permite o transporte aumentado de triptofano através da barreira hematoencefálica, provocando um aumento na síntese de serotonina, que por sua vez é responsável pela inibição do apetite (5,14,83). Baseado nessa hipótese, Hiroshige et al em estudo controlado e duplo cego com suplementação de BCAA, mostraram que a normalização dos níveis plasmáticos de BCAA por suplementação oral melhorou a anorexia e o estado nutricional de forma significativa em pacientes DRC idosos com desnutrição (84).

Na década de 70, Griffith e Alexander relataram que os padrões de

concentrações plasmáticas de aminoácidos são alterados pela deficiência de zinco, independentemente do nível de proteína na dieta (85).

Assim, ressalta-se importância multiprofissional, do médico, nutricionista, que relacione as necessidades de suporte psicológico, familiar, social e emocional dos pacientes renais, apontando melhores abordagens na anorexia da DRC.

1.4 Consequência da anorexia em pacientes em diálise

A redução do apetite somada às restrições dietéticas recomendadas para pacientes com DRC - reduzido consumo de potássio, fósforo e sódio, e moderado consumo de proteína - podem causar deficiências nutricionais e conseqüentemente agravamento do *PEW*, inflamação e anemia. Kalantar et al, estudaram as associações do apetite com inflamação, estado nutricional, anemia e desfechos (mortalidade e hospitalizações), mostrando correlação entre o apetite reduzido, anemia, e aumento da necessidade de administração de eritropoietina; e assim sugerem a importância da avaliação do apetite direcionada também para predição do grau de responsividade à eritropoietina (7). Além disso, estudos sugerem estreita relação entre inflamação, *PEW* e anemia refratária, sugerindo que a piora do estado nutricional e do perfil inflamatório seriam responsáveis por romper a responsividade da anemia ao tratamento com eritropoietina (86,87). Na prática clínica, sugerimos que a ocorrência de anorexia e anemia coexistam de forma mediada pelo deterioramento do estado nutricional somado à inflamação frequente

no tratamento dialítico.

Portanto a anorexia influencia diretamente o estado nutricional piorando a qualidade de vida, causando maior incidência de comorbidades e hospitalizações, susceptibilidade às infecções recorrentes e mortalidade.

1.5 Propostas terapêuticas para anorexia na Doença Renal Crônica

Algumas medidas podem ser sugeridas para o tratamento da anorexia na DRC. Molfino et al mostraram que o aconselhamento nutricional foi capaz de evitar ou reduzir a baixa ingestão alimentar de pacientes anoréxicos em diálise, associado a melhora da albumina, um forte preditor de mortalidade (88). O aconselhamento nutricional para tratamento da anorexia é fortemente indicado para condições onde a ingestão alimentar e o apetite dos pacientes estão comprometidos, como por exemplo pacientes com câncer (89). Com isso, é possível perceber a importância da equipe multiprofissional, com atuação de nutricionistas, no tratamento de pacientes com doenças crônicas, especialmente à DRC, onde estado nutricional e adequada ingestão alimentar, com equilibrado consumo de macro e micronutrientes estão associados de com aquisição de conhecimentos e adesão a terapia medicamentosa.

Outra importante atenção no tratamento de pacientes diálise crônica é adequação da dose de diálise. O controle da dose de diálise obtida entre os pacientes permite especular adequada concentração de substâncias, reduzindo o

volume daquelas orexígenas e assim melhorando o apetite dos pacientes, além de depurar adequadamente compostos que podem causar sintomas, como fadiga, indisposição, alterações de humor, entre outros, que causarão piora do quadro clínico geral.

Estudos tem apontado o uso de drogas que auxiliam no tratamento da anorexia (90–94). O megestrol acetato (MA) uma progesterona sintética, capaz de melhorar o apetite de pacientes com DRC e outras doenças crônicas, porém de mecanismo não completamente elucidado (93). Segundo Hobbs et al administrar por até oito meses, mostraram efeito positivo do MA no ganho de peso e aumento do índice de massa corporal (IMC) em pacientes pediátricos que apresentavam ganho de peso insatisfatório seis meses antes da intervenção (91). Gofebiewska et al apontaram que o uso de MA por dois meses levou ao aumento dos níveis de albumina plasmática e melhorou medidas antropométricas, entretanto os pacientes submetidos apresentaram efeitos adversos como diarreia, hiper-hidratação e hiperglicemia (90). Assim, o uso de MA no tratamento da anorexia deve ser mais estudado, a fim de determinar a importância, eficácia e segurança do MA em pacientes em diálise (93,94). Além do MA, outras substâncias farmacológicas estimulantes do apetite já foram citados (ex.: dronabinol, ciproheptadina, melatonina, talidomida e grelina), porém devido à falta de estudos comprovando eficácia tem impossibilitado o uso clínico dessas substâncias (95).

A literatura aborda ainda outras medidas terapêuticas alternativas para

melhora do apetite de pacientes em diálise, como aplicação de hormônios específicos e esteroides anabolizantes e a realização de exercícios físicos (95). A prática de exercício físico desempenha um papel importante na redução dos níveis de citocinas pró inflamatórias, que desempenham ação central na redução do apetite e desenvolvimento do *PEW* (96–98). Segundo Moraes et al, seis meses de exercício de resistência em pacientes de hemodiálise foi eficaz na modulação dos níveis de hormônios relacionados ao apetite (obestatina e acil-grelina) (99). Treinamento físico é capaz de aumentar tamanho, capacidade e força muscular, melhorando o perfil nutricional do paciente com DRC (100). O uso de hormônios anabolizantes é conhecido no tratamento do *PEW* devido suas ações na sarcopenia, também atuando no perfil muscular e proteico desses pacientes, e assim com melhora no estado nutricional e nos sintomas de anorexia, mas são escassos os estudos que testaram os efeitos adversos e comprovaram a segurança de sua administração (94,95,100).

Concluindo, a anorexia representa uma desordem complexa e multifatorial, com alta prevalência na população em tratamento dialítico, com aparecimento inicial devido à redução da função renal, e progressivamente com complicações inerentes ao próprio tratamento da doença. O reconhecimento dos aspectos fisiopatológicos proporciona entender as repercussões clínicas da anorexia associadas ao aumento das taxas de hospitalizações, morbidades e mortalidade, além da redução da qualidade de vida e do bem estar. Assim, nota-se a importância de estudos que visem avaliar com eficácia e segurança, medidas

preventivas e terapêuticas da anorexia, com o intuito de promover melhora do estado geral dos pacientes submetidos à terapia renal substitutiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guarnieri G, Antonione R, Biolo G. Mechanisms of malnutrition in uremia. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* abril de 2003;13(2):153–7.
2. Muscaritoli M, Molino A, Bollea MR, Rossi Fanelli F. Malnutrition and wasting in renal disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* julho de 2009;12(4):378–83.
3. Sabatino A, Regolisti G, Karupaiah T, Sahathevan S, Sadu Singh BK, Khor BH, et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 18 de junho de 2016;
4. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egidio J, Ortiz-Arduán A, et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2014;34(4):507–19.
5. Aguilera A, Selgas R, Diéz JJ, Bajo MA, Codoceo R, Alvarez V. Anorexia in end-stage renal disease: pathophysiology and treatment. *Expert Opin Pharmacother.* novembro de 2001;2(11):1825–38.
6. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodialysis patients: an update. *Kidney Int.* agosto de 2006;70(3):417–22.
7. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* agosto de 2004;80(2):299–307.
8. Carrero JJ. Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2011;21(1):7–11.
9. Carrero JJ, Aguilera A, Stenvinkel P, Gil F, Selgas R, Lindholm B. Appetite disorders in uremia. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2008;18(1):107–13.
10. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianetta E, et al. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health.* maio de 2011;8(5):1631–54.
11. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2009;19(1):10–5.
12. El-Shazly AN, Ibrahim SAE-H, El-Mashad GM, Sabry JH, Sherbini NS. Effect of zinc supplementation on body mass index and serum levels of zinc and leptin in pediatric hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2015;8:159–63.
13. Aranha LN, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Leal V de O, Torres JPM, Mafra D. Relationship between zinc levels and plasma leptin in hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* outubro de 2012;26(4):238–42.
14. Aguilera A, Sánchez-Tomero JA, Selgas R. Brain activation in uremic anorexia. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2007;17(1):57–61.
15. Molino A, Kaysen GA, Chertow GM, Doyle J, Delgado C, Dwyer T, et al.

- Validating Appetite Assessment Tools Among Patients Receiving Hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* março de 2016;26(2):103–10.
16. Burrowes JD, Larive B, Chertow GM, Cockram DB, Dwyer JT, Greene T, et al. Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the Hemodialysis (HEMO) Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* dezembro de 2005;20(12):2765–74.
 17. Burrowes JD, Larive B, Cockram DB, Dwyer J, Kusek JW, McLeroy S, 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. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* julho de 2003;13(3):191–8.
 18. Burrowes JD, Powers SN, Cockram DB, McLeroy SL, Dwyer JT, Cunniff PJ, et al. Use of an appetite and diet assessment tool in the pilot phase of a hemodialysis clinical trial: Mortality and morbidity in hemodialysis study. *J Ren Nutr.* 1º de outubro de 1996;6(4):229–32.
 19. Huang B, Zhou Z, Xu H, Wang H, Liu B, Cui Y, et al. Diminished appetite predicts mortality of Chinese peritoneal dialysis patients. *Biol Res Nurs.* julho de 2014;16(3):241–9.
 20. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr.* março de 2007;85(3):695–701.
 21. Zabel R, Ash S, King N, Bauer J. The relationship between subjective appetite sensations, markers of inflammation and appetite in dialysis patients. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* agosto de 2009;22(4):343–50.
 22. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr Edinb Scotl.* abril de 2010;29(2):154–9.
 23. Leypoldt JK, Meijers BKI. Effect of Treatment Duration and Frequency on Uremic Solute Kinetics, Clearances and Concentrations. *Semin Dial.* novembro de 2016;29(6):463–70.
 24. Anderstam B, Mamoun AH, Södersten P, Bergström J. Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol JASN.* novembro de 1996;7(11):2453–60.
 25. Daugirdas JT. Dialysis dosing for chronic hemodialysis: beyond Kt/V. *Semin Dial.* março de 2014;27(2):98–107.
 26. Wong J, Vilar E, Davenport A, Farrington K. Incremental haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* outubro de 2015;30(10):1639–48.
 27. Briley LP, Szczech LA. Leptin and Renal Disease. *Semin Dial.* 1º de janeiro de 2006;19(1):54–9.
 28. Cao L, Mou S, Fang W, Gu L, Huang J, Gu A, et al. Hyperleptinaemia, insulin resistance and survival in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Carlton Vic.* setembro de 2015;20(9):617–24.
 29. Jensen MD, Møller N, Nair KS, Eisenberg P, Landt M, Klein S. Regional leptin kinetics in humans. *Am J Clin Nutr.* janeiro de 1999;69(1):18–21.
 30. Shankar A, Syamala S, Xiao J, Muntner P. Relationship between Plasma Leptin Level and Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol.* 2012;2012:269532.

31. Alix PM, Guebre-Egziabher F, Soulage CO. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie*. outubro de 2014;105:12–21.
32. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. dezembro de 1996;20(12):1120–6.
33. Mak RH, Cheung WW, Gertler A. Exploiting the therapeutic potential of leptin signaling in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. dezembro de 2014;8(4):352–7.
34. Alix PM, Guebre-Egziabher F, Soulage CO. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie*. outubro de 2014;105:12–21.
35. Martins JS, Castro JH, Vogt BP, de Oliveira R, Caramori JT. RELATIONS BETWEEN OBESITY AND RENAL OSTEODYSTROPHY: REGULATION OF BONE METABOLISM BY LEPTIN. *Kidney Res Clin Pract*. junho de 2012;31(2):A21–2.
36. Zhang J, Wang N. Leptin in chronic kidney disease: a link between hematopoiesis, bone metabolism, and nutrition. *Int Urol Nephrol*. junho de 2014;46(6):1169–74.
37. Stenvinkel P. Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab*. dezembro de 1999;25(4–6):298–302.
38. Kalbacher E, Koppe L, Zarrouki B, Pillon NJ, Fouque D, Soulage CO. Human uremic plasma and not urea induces exuberant secretion of leptin in 3T3-L1 adipocytes. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. janeiro de 2011;21(1):72–5.
39. Suneja M, Murry DJ, Stokes JB, Lim VS. Hormonal regulation of energy-protein homeostasis in hemodialysis patients: an anorexigenic profile that may predispose to adverse cardiovascular outcomes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. janeiro de 2011;300(1):E55–64.
40. Sahu A. Minireview: A Hypothalamic Role in Energy Balance with Special Emphasis on Leptin. *Endocrinology*. 1º de junho de 2004;145(6):2613–20.
41. Mitch WE. Cachexia in chronic kidney disease: a link to defective central nervous system control of appetite. *J Clin Invest*. junho de 2005;115(6):1476–8.
42. Jiang Y, Zhang J, Yuan Y, Zha X, Xing C, Shen C, et al. Association of Increased Serum Leptin with Ameliorated Anemia and Malnutrition in Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients after Parathyroidectomy. *Sci Rep*. 2016;6:27918.
43. Jiang S, Song K, Feng S, Shi Y-B. Association between serum leptin levels and peritoneal dialysis: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. julho de 2015;10(1):300–8.
44. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. julho de 2008;18(4):332–7.
45. Markaki A, Grammatikopoulou MG, Venihaki M, Kyriazis J, Perakis K, Stylianou K. Associations of adiponectin and leptin levels with protein-energy wasting, in end stage renal disease patients. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. novembro de 2016;63(9):449–57.
46. Knight ZA, Hannan KS, Greenberg ML, Friedman JM. Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance. *PloS One*. 29 de junho de 2010;5(6):e11376.
47. Friedman J. The long road to leptin. *J Clin Invest*. 1º de dezembro de

2016;126(12):4727–34.

48. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, Lindholm B, Anderstam B, Marchlewska A, et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest*. novembro de 2002;32(11):811–7.
49. Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Vahedi S-M, Lessan-Pezeshki M. Serum zinc concentrations in patients on maintenance hemodialysis and its relationship with anemia, parathyroid hormone concentrations and pruritus severity. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. julho de 2010;21(4):641–5.
50. Castro AVB, Caramori J, Barretti P, Baptistelli EE, Brandão A, Barim EM, et al. Prolactin and zinc in dialysis patients. *Biol Trace Elem Res*. julho de 2002;88(1):1–7.
51. Bozalioğlu S, Ozkan Y, Turan M, Simşek B. Prevalence of zinc deficiency and immune response in short-term hemodialysis. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. 2005;18(3):243–9.
52. Erten Y, Kayataş M, Sezer S, Ozdemir FN, Ozyiğit PF, Turan M, et al. Zinc deficiency: prevalence and causes in hemodialysis patients and effect on cellular immune response. *Transplant Proc*. maio de 1998;30(3):850–1.
53. Lobo JC, Aranha LN, Moraes C, Brito LC, Mafra D. Linking zinc and leptin in chronic kidney disease: future directions. *Biol Trace Elem Res*. abril de 2012;146(1):1–5.
54. Mafra D, Cozzolino SMF. The importance of zinc in human nutrition. *Rev Nutr*. março de 2004;17(1):79–87.
55. Birmingham CL, Gritzner S. How does zinc supplementation benefit anorexia nervosa? *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes*. 1º de dezembro de 2006;11(4):e109–11.
56. Shay NF, Mangian HF. Neurobiology of zinc-influenced eating behavior. *J Nutr*. maio de 2000;130(5S Suppl):1493S–9S.
57. Levenson CW. Zinc regulation of food intake: new insights on the role of neuropeptide Y. *Nutr Rev*. julho de 2003;61(7):247–9.
58. Lee RG, Rains TM, Tovar-Palacio C, Beverly JL, Shay NF. Zinc deficiency increases hypothalamic neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA levels and does not block neuropeptide Y-induced feeding in rats. *J Nutr*. julho de 1998;128(7):1218–23.
59. Goto T, Komai M, Suzuki H, Furukawa Y. Long-term zinc deficiency decreases taste sensitivity in rats. *J Nutr*. fevereiro de 2001;131(2):305–10.
60. Argani H, Mahdavi R, Ghorbani-haghjo A, Razzaghi R, Nikniaz L, Gaemmaghami SJ. Effects of zinc supplementation on serum zinc and leptin levels, BMI, and body composition in hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. janeiro de 2014;28(1):35–8.
61. Dong R, Guo Z-Y, Ding J-R, Zhou Y-Y, Wu H. Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and hemodialysis. *World J Gastroenterol*. 28 de agosto de 2014;20(32):11370–5.
62. Bergstrom J. Mechanisms of uremic suppression of appetite. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. julho de 1999;9(3):129–32.
63. Pajek J, Gucek A, Kveder R, Bucar-Pajek M, Kaplan-Pavlovic S, Bren AF. Impact of dialysis duration and glucose absorption on nutritional indices in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. novembro de 2008;18(6):503–8.
64. Chung SH, Carrero JJ, Lindholm B. Causes of poor appetite in patients on

- peritoneal dialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2011;21(1):12–5.
65. Coppolino G, Lucisano S, Rivoli L, Fuiano G, Villari A, Villari I, et al. Sevelamer Hydrochloride, Sevelamer Carbonate and Lanthanum Carbonate: In Vitro and In Vivo Effects on Gastric Environment. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* outubro de 2015;19(5):471–6.
66. Cernaro V, Santoro D, Lacquaniti A, Costantino G, Visconti L, Buemi A, et al. Phosphate binders for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide. *Int J Nephrol Renov Dis.* 2 de fevereiro de 2016;9:11–9.
67. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, Vlcek J. Polypharmacy and malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* janeiro de 2013;16(1):50–5.
68. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Orexigenic and anorexigenic mechanisms in the control of nutrition in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* março de 2005;20(3):427–31.
69. Oliveira CMC, Kubrusly M, Lima AT, Torres DM, Cavalcante NMR, Jerônimo ALC, et al. Correlation between nutritional markers and appetite self-assessments in hemodialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* maio de 2015;25(3):301–7.
70. Aguilera A, Codoceo R, Selgas R, Garcia P, Picornell M, Diaz C, et al. Anorexigen (TNF-alpha, cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients: their relationship with nutritional parameters. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* junho de 1998;13(6):1476–83.
71. Plata-Salamán CR. Cytokines and feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* dezembro de 2001;25 Suppl 5:S48–52.
72. Bossola M, Di Stasio E, Rosa F, Dominici L, Antocicco M, Pazzaglia C, et al. Appetite course over time and the risk of death in patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* agosto de 2013;45(4):1091–6.
73. Aguilera A, Bajo MA, Espinoza M, Oliveira A, Paiva AM, Codoceo R, et al. Gastrointestinal and pancreatic function in peritoneal dialysis patients: their relationship with malnutrition and peritoneal membrane abnormalities. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* outubro de 2003;42(4):787–96.
74. Tu J, Cheung WW, Mak RH. Inflammation and nutrition in children with chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 6 de maio de 2016;5(3):274–82.
75. Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzato E, Sergi G, et al. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology.* janeiro de 2015;51:237–52.
76. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015;39(1–3):84–92.
77. Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Association between depression and death in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* setembro de 2013;62(3):493–505.
78. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int.* julho de 2013;84(1):179–91.
79. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Validation of depression screening scales in patients with CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney*

Found. setembro de 2009;54(3):433–9.

80. Garcia FD, Coquerel Q, do Rego J-C, Cravezic A, Bole-Feysot C, Kiive E, et al. Anti-neuropeptide Y plasma immunoglobulins in relation to mood and appetite in depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. setembro de 2012;37(9):1457–67.

81. Kaynar K, Ozkorumak E, Kural BV, Ulusoy S, Cansiz M, Akcan B, et al. The role of adipocytokines on depressive symptoms of patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. setembro de 2013;35(8):1094–100.

82. Kumar MA, Bitla ARR, Raju KVN, Manohar SM, Kumar VS, Narasimha SRPVL. Branched chain amino acid profile in early chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. novembro de 2012;23(6):1202–7.

83. Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA, Iglesias P, Diéz JJ, Barril G, et al. Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Semin Dial*. fevereiro de 2004;17(1):44–52.

84. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. setembro de 2001;16(9):1856–62.

85. Borges MCC, Vogt BP, Martin LC, Caramori JCT. Malnutrition Inflammation Score cut-off predicting mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 14 de novembro de 2016 [citado 10 de janeiro de 2017];0(0). Disponível em: [http://www.clinicalnutritionespens.com/article/S2405-4577\(16\)30323-0/abstract](http://www.clinicalnutritionespens.com/article/S2405-4577(16)30323-0/abstract)

86. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. novembro de 2003;42(5):864–81.

87. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. dezembro de 2001;38(6):1251–63.

88. Molfino A, Chiappini MG, Laviano A, Ammann T, Bollea MR, Alegiani F, et al. Effect of intensive nutritional counseling and support on clinical outcomes of hemodialysis patients. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. outubro de 2012;28(10):1012–5.

89. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 1º de fevereiro de 2017;36(1):11–48.

90. Gołębiewska J, Lichodziejewska-Niemierko M, Aleksandrowicz E, Majkovicz M, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Influence of megestrol acetate on nutrition and inflammation in dialysis patients - preliminary results. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(4):733–7.

91. Hobbs DJ, Bunchman TE, Weismantel DP, Cole MR, Ferguson KB, Gast TR, et al. Megestrol acetate improves weight gain in pediatric patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. novembro de 2010;20(6):408–13.

92. Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A, Ghossein C. Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance

- dialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* julho de 2005;15(3):345–55.
93. Wazny LD, Nadurak S, Orsulak C, Giles-Smith L, Tangri N. The Efficacy and Safety of Megestrol Acetate in Protein-Energy Wasting due to Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* maio de 2016;26(3):168–76.
94. Smith CS, Logomarsino JV. Using megestrol acetate to ameliorate protein-energy wasting in chronic kidney disease. *J Ren Care.* março de 2016;42(1):53–9.
95. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, 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 Int.* dezembro de 2013;84(6):1096–107.
96. Lau KK, Obeid J, Breithaupt P, Belostotsky V, Arora S, Nguyen T, et al. Effects of acute exercise on markers of inflammation in pediatric chronic kidney disease: a pilot study. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* abril de 2015;30(4):615–21.
97. Maddux DW, West C. The benefits of exercise for CKD patients. *Nephrol News Issues.* novembro de 2012;26(12):44, 46, 48.
98. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* setembro de 2014;25(9):2121–30.
99. Moraes C, Marinho S, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Barros AF, Jacobson LV, et al. Effects of resistance exercise training on acyl-ghrelin and obestatin levels in hemodialysis patients. *Ren Fail.* junho de 2015;37(5):851–7.
100. Ikizler TA. A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* dezembro de 2013;8(12):2174–82.

Capítulo 2 – Pesquisa Clínica: Condições associadas com alterações do apetite em pacientes em hemodiálise

RESUMO

Na doença renal crônica (DRC) diminuição progressiva dos estoques corporais de proteínas e energia ocorre frequentemente, caracterizando *Protein energy wasting*, quadro de desnutrição associada à inflamação, com conseqüente redução do apetite dos pacientes. Anorexia é uma condição relevante entre pacientes em hemodiálise, e apesar da difícil avaliação, devido o caráter subjetivo e à falta de instrumentos validados, observa-se forte influência sob o estado nutricional e resposta à terapia dialítica e medicamentosa. Objetivo: Avaliar associação entre o “apetite prejudicado” com marcadores nutricionais, inflamatórios, hormonais e ingestão alimentar em indivíduos portadores de DRC tratados regularmente por hemodiálise. Métodos: Estudo analítico transversal com pacientes com DRC do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram avaliados parâmetros clínicos, laboratoriais, antropométricos, composição corporal, função muscular e ingestão alimentar. Para caracterização do apetite foram aplicadas três perguntas do questionário validado pelo HEMO Study (2005). A primeira pergunta: “Durante a semana passada, como você classificaria o seu apetite?” tendo como opções de respostas: 1) Muito bom, 2) Bom, 3) Razoável, 4) Ruim ou 5) Muito ruim. A segunda questão, se houve mudança no apetite em relação à semana anterior e, em caso afirmativo, a terceira pergunta, se diminuiu ou aumentou o apetite. Após a caracterização do apetite, a amostra foi dicotomizada segundo as respostas. Para comparação entre os grupos “apetite normal” e “apetite prejudicado” foi utilizado test T Student para variáveis normais, e modelo linear generalizado para as variáveis de distribuição não normal. Modelo múltiplo de

regressão logística com procedimento *backward* foi utilizado para identificar associação das variáveis com desfecho. Resultados: Foram incluídos 125 pacientes em hemodiálise, idade de $60,6 \pm 14,12$ anos, 56,8% do sexo masculino e mediana do tempo em diálise de 35,5 meses (mínimo de 7 e máximo de 266 meses). Em relação ao apetite, houve maior prevalência da classificação do apetite “bom” (63,2%); na dicotomização da amostra, 98 (78,4%) pacientes apresentaram “apetite normal”, e 27 (21,6%) “apetite prejudicado”; que associou-se independentemente com baixa ingestão de zinco ($p=0,03$), menor concentração sérica de ureia ($p=0,04$), e com elevado PTH sérico ($p=0,03$), ainda sendo possível sugerir o envolvimento da inflamação pela aumento da PCR. Conclusão: apesar da simplicidade de se avaliar o apetite, sua interpretação é desafiadora frente ao caráter subjetivo. Baixa ingestão de macro e micronutrientes foi mostrada nesta população estudada, mesmo naqueles com “apetite normal” e “apetite prejudicado” esteve associado independentemente com a baixa ingestão de zinco, hiperparatireoidismo e possivelmente com a inflamação. Detecção precoce dessas alterações auxiliam na prática clínica facilitando a interpretação da deterioração do estado nutricional.

Palavras Chaves: Apetite, hemodiálise, protein energy wasting, zinco, PTH, ureia.

ABSTRACT

In chronic kidney disease (CKD) progressive decline in body and protein stores often occurs, characterizing Protein energy wasting, a malnutrition type associated with inflammation, with consequent reduction of the appetite of patients. Anorexia is a relevant condition among hemodialysis patients, and despite the difficult evaluation, due to the subjective nature and the lack of validated instruments, a strong influence is observed in nutritional state and response to dialytic and drug therapy. Objective: To evaluate the association between "impaired appetite" with nutritional, inflammatory, hormonal markers and food intake in individuals with CKD in maintenance hemodialysis. Methods: Cross-sectional analytical study with patients with CKD of Clinical Hospital, Botucatu Medical School. Clinical, laboratory, anthropometric parameters, body composition, muscle function and food intake were evaluated. To characterize the appetite, three questions were applied to the questionnaire validated by the HEMO Study (2005). The first question: "During the past week, how would you rate your appetite?" Having as answer options: 1) Very good, 2) Good, 3) Reasonable, 4) Bad or 5) Too bad. The second question is whether there has been a change in appetite from the previous week and, if so, the third question whether it has decreased or increased appetite. After the characterization of the appetite, the sample was dichotomized according to the responses. For comparison between the "normal appetite" and "impaired appetite" groups, Student's t-test was used for normal variables, and generalized linear model was used for non-normal distribution variables. Multiple logistic regression model with backward procedure was used to identify association of variables with outcome. Results: A total of 125 patients on hemodialysis were included, with 60.6 ± 14.12 years of age, 56.8% of males, and median time on dialysis of 35.5 months (minimum of 7 and maximum of 266 months). In relation to appetite, there was a higher prevalence of "good" appetite (63.2%); in the dichotomization of the sample, 98 (78.4%) patients presented "normal appetite"

and 27 (21.6%) "impaired appetite"; which was independently associated with low zinc intake ($p = 0.03$), lower serum urea concentration ($p = 0.04$), and high serum PTH ($p = 0.03$), although it was possible to suggest the involvement inflammation by increasing CRP. Conclusion: Despite the simplicity of evaluating appetite, its interpretation is challenging due its subjective character. Low intakes of macro and micronutrients were shown in this population studied, even those with "normal appetite" and "impaired appetite" were independently associated with low zinc intake, hyperparathyroidism and possibly with inflammation. Early detection of these changes aid in clinical practice facilitating the interpretation of deterioration of nutritional status.

Keywords: Appetite, hemodialysis, protein energy wasting, zinc, PTH, urea.

1 INTRODUÇÃO

Na doença renal crônica (DRC), diminuição progressiva dos estoques corporais de proteínas e energia ocorre frequentemente, caracterizando *Protein energy wasting (PEW)*, um quadro de desnutrição, que envolve fatores inerentes à DRC, como estado hipercatabólico, presença de toxinas urêmicas e inflamação; com consequente redução do apetite, e aumento de morbidades e mortalidade desses pacientes (1–7).

A literatura aponta a relação entre PEW e inflamação nos pacientes renais, apresentando como consequência a supressão do apetite, com redução da ingestão alimentar e consequente deficiência de micronutrientes, fragilidade e incapacidade muscular, piora da qualidade de vida, aumento das hospitalizações, morbidade e mortalidade (8–13).

A diminuição do apetite é uma condição de prevalência variável entre pacientes em hemodiálise, entre 6 e 50%; e apesar do caráter subjetivo e à falta de instrumentos validados, é possível observar na prática clínica a forte influência sob o estado nutricional e na resposta à terapia dialítica e medicamentosa (14). Estudos sobre apetite de pacientes em hemodiálise sugerem que a redução do apetite tem papel central na ligação entre desnutrição e inflamação, sendo determinante no aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes (10,12).

Apesar da importância da avaliação do apetite na população renal crônica, são escassos os estudos que associaram o apetite com marcadores nutricionais (antropométricos e ingestão alimentar), hormonais e inflamação. Assim, nosso objetivo foi estudar associação entre alteração do apetite com marcadores nutricionais, inflamatórios e hormonais e ingestão de macro e micronutrientes em indivíduos portadores de DRC tratados regularmente por hemodiálise.

2 MÉTODOS

2.1 Delineamento e Pacientes

Estudo analítico transversal em pacientes com DRC do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram selecionados pacientes maiores de 18 anos em tratamento hemodialítico há pelo menos três meses, e excluídos àqueles com hepatopatias em estágio avançado, neoplasias, tratamento antirretroviral, infecção aguda ou uso de antibióticos em até um mês anterior à coleta de dados, doenças inflamatórias crônicas, e aqueles que não concordaram em participar da pesquisa. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu e termo de consentimento foi obtido individualmente.

2.2 Avaliação de parâmetros clínicos

Informações foram obtidas dos prontuários eletrônicos: sexo, idade, tempo em diálise, presença de diabetes e hipertensão arterial, dose de eritropoietina, performance do filtro de diálise, Kt/V e equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio (PNA).

2.3 Avaliação Laboratorial

Amostras de sangue venoso foram coletadas antes da 2ª sessão de diálise da semana, para determinar marcadores bioquímicos (cálcio, fósforo, potássio, fosfatase alcalina, albumina, colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol, creatinina, ureia, glicose, e bicarbonato sanguíneo, todos dosados por bioquímica seca [VITROS DT, Johnson & Johnson®]), marcadores hematológicos (hematócrito, concentração de hemoglobina, contagem de linfócitos totais, ferro

sérico, ferritina e saturação de transferrina, dosados por citoquímica, impedância, absorvância e citometria de fluxo, e fluorimetria [Pentra ABX 120, Horiba®], e ferro sérico, dosado por bioquímica seca [VITROS DT, Johnson & Johnson®], marcadores inflamatórios (concentração sérica da proteína C reativa [PCR], dosada por método imunoquímico de ponto fixo e marcadores hormonais de 25-hidroxitamina D) dosada por ensaio de micropartículas por quimiluminescência [Architect 25-OH Vitamin D, Abbott® Laboratories], leptina [ELISA, RayBio®, Norcross] e paratormônio (PTH) intacto, dosado pelo método quimiluminescência.

2.4 Avaliação do Apetite

Para caracterização “apetite atual” foram aplicadas as três perguntas do questionário validado do HEMO Study utilizado por Kalantar-Zadeh (10,15). A primeira pergunta: “Durante a semana passada, como você classificaria o seu apetite?” tendo como opções de respostas: 1) Muito bom, 2) Bom, 3) Razoável, 4) Ruim ou 5) Muito ruim. Na segunda questão, pacientes foram questionados se houve mudança no apetite em relação à semana anterior e, em caso afirmativo, a terceira pergunta era se diminuiu ou aumentou. Após a caracterização do “apetite atual” com a primeira pergunta, a amostra foi dicotomizada. Assim, pacientes que referiram apetite “muito bom” ou “bom” foram considerados com “apetite normal”, e àqueles que relataram apetite “regular”, “ruim” ou “muito ruim”, com “apetite prejudicado”. A aplicação do questionário foi realizada por um único investigador em apenas um momento.

2.5 Avaliação Antropométrica

Avaliação realizada após o término da sessão de diálise. Medidas foram feitas no lado contrário à fístula artério-venosa, com aferição de: pregas cutâneas triциptal (PCT), prega cutânea biciptal (PCB), prega cutânea subescapular (PSE),

prega cutânea supra-ílica (PSI), circunferência do braço (CB), peso (P) e altura (A). A partir dos dados foram calculados índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura corporal, circunferência muscular do braço (CMB), área muscular do braço corrigida (AMBc) e respectivas adequações ao percentil 50 para idade e sexo (16,17).

2.6 Avaliação da Composição Corporal

Bioimpedância de monofrequência foi realizada com aparelho da marca Biodynamics modelo 450. Exame 10 e 20 min após a sessão de hemodiálise, com paciente posicionado em decúbito dorsal em superfície não condutora e com membros afastados, eletrodos posicionados no lado oposto ao acesso vascular, na região dorsal da mão e no pé. Resultados fornecidos pelo aparelho foram impressos após a conclusão do exame. Considerou-se os valores de resistência, reactância, ângulo de fase, água corporal total (ACT), porcentagem de água intra e extracelular, tecido adiposo e muscular.

2.7 Avaliação da Função Muscular

A avaliação da função muscular foi realizada pela força de preensão manual (FPM), medida no lado contrário à fístula, com dinamômetro hidráulico Jamar® (Sammons Preston, Masan, Coreia), com precisão de 0,5 kg. Os pacientes eram instruídos a auto-ajustar o dinamômetro de modo que melhor se adaptasse à sua mão para obter melhor desempenho. Os pacientes foram orientados a apertar o aparelho com a força máxima em resposta a um comando de voz. Três ensaios foram realizados e o valor máximo obtido foi considerado.

2.8 Avaliação da Ingestão Alimentar

Avaliada pelo recordatório alimentar de 24 horas, com paciente relatando verbalmente a ingestão de todo alimento e bebida realizada no intervalo de 24 horas, registrada por um único entrevistador. O consumo relatado foi convertido em nutrientes. Considerou-se quilocaloria por quilo de peso atual (kcal/kg/P), proteína por quilo de peso atual (PTN/kg/P), sódio, potássio, fósforo e zinco.

2.9 Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio-padrão, mediana (mínimo e máximo) ou porcentagem, quando apropriado. Para comparação entre os grupos “apetite normal” e “apetite prejudicado” foi utilizado test T Student para variáveis normais, e modelo linear generalizado para as variáveis de distribuição não normal. Os valores de PCR e leptina foram convertidos logaritmicamente.

Análise de regressão logística com variáveis contínuas, visou investigar a associação aleatória com o desfecho: apresentar “apetite prejudicado”. Foram selecionadas para o modelo aquelas com probabilidade estatística inferior a 20%. Colinearidade entre variáveis foi testada. O procedimento aplicado no modelo múltiplo foi de *backward*. Utilizou-se os softwares SAS 9.2 e SPSS 22.0. O critério de significância estatística para todas análises correspondeu à $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Foram incluídos 125 pacientes em hemodiálise, com média de idade de $60,6 \pm 14,12$ anos, variando entre 25 e 91 anos, com predominância do sexo masculino (56,8%) e mediana do tempo em diálise de 35,5 meses (mínimo de 7 e máximo de 266 meses). Nefropatia diabética foi a principal causa de doença renal (32%), seguida por nefrosclerose hipertensiva (20%).

Em relação à avaliação subjetiva do apetite, notou-se maior prevalência da classificação do apetite “bom” (63,2%), sendo que os pacientes que assim o classificaram, foram os que menos apresentaram alteração recente de seu padrão (44,8%). Apenas três pacientes relataram apetite “muito ruim”, e todos eles negaram melhora ou piora em relação à semana anterior. A Tabela 1 mostra os dados da classificação do apetite e se ocorreram modificações de seu padrão nos 125 pacientes.

Tabela 1. Classificação do “apetite atual” de 125 pacientes em hemodiálise

Categorização	APETITE NORMAL (N=98)		APETITE PREJUDICADO (N=27)		
	Muito Bom	Bom	Regular	Ruim	Muito Ruim
Alteração do apetite ^a n (%)	19 (15)	79 (63)	15 (12)	9 (7,2)	3 (2)
Mantido 86 (68,8)	16 (12,8)	56 (44,8)	8 (6,4)	3 (2,4)	3 (2,4)
Aumentou 25 (20)	2 (1,6)	18 (14,4)	3 (2,4)	2 (1,6)	-
Diminuiu 14 (11,2)	1 (0,8)	5 (4,0)	4 (3,2)	4 (3,2)	-

^a em relação à semana anterior à aplicação

A amostra foi dividida em dois grupos, o primeiro com os 98 (78,4%) pacientes que apresentaram “apetite normal”, e o segundo com “apetite prejudicado”, com 27 (21,6%) pacientes. Quanto às características clínicas, a população foi homogênea, sem diferenças em quaisquer parâmetros. Aspectos clínicos dos pacientes estão representados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação das características clínicas quanto ao apetite de 125 pacientes

Variáveis Clínicas	Todos (n=125)	Apetite Normal (n=98)	Apetite Prejudicado (n=27)	P
Idade (anos)	60,6 ± 14,1	60,3 ± 14,0	61,9 ± 14,5	0,59
Sexo [Masculino (%)]	71 (56,8)	57 (58,1)	14 (51,8)	0,55
Presença de Diabetes [n(%)]	52 (41,6)	38 (38,7)	14 (51,8)	0,22
Presença de Hipertensão Arterial [n(%)]	101 (80,8)	79 (80,6)	22 (81,4)	0,91
Doença Renal de Base [n(%)]				
Nefropatia diabética	40 (32)	31 (31,6)	9 (33,3)	0,89
Nefrosclerose hipertensiva	25 (20)	20 (20,4)	5 (18,5)	
Indeterminada	15 (12)	12 (12,2)	3 (11,1)	
Doenças Glomerulares	13 (10,4)	10 (10,2)	3 (11,1)	
Outras	32 (25,6)	25 (25,5)	7 (25,9)	

Tempo de Diálise (meses)	35,5 (7; 266)	30,2 (7; 266)	39,7 (7; 256)	0,46
Kt/V	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,18	1,5 ± 0,23	0,67
Eritropoietina (UI/semana)	4000 (0; 36000)	4000 (0; 36000)	4000 (0; 24000)	0,13
Filtro de Diálise [Performance - Alto fluxo(%)]	99 (79,2)	77 (78,5)	22 (81,4)	0,74

Características laboratoriais dos pacientes de acordo com o apetite estão representadas na Tabela 3. Pacientes com “apetite prejudicado” apresentaram maior concentração sérica de ferro ($p < 0,001$), índice de saturação da transferrina ($p < 0,01$) e fosfatase alcalina ($p = 0,003$), e menores níveis de ureia ($p = 0,01$) e 25-hidroxivitamina D ($p = 0,04$).

Tabela 3. Comparação das características laboratoriais de 125 pacientes de acordo com a distribuição do apetite

Variáveis Laboratoriais	Apetite Normal (n=98)	Apetite Prejudicado (n=27)	P
Cálcio Sérico (mg/dl)	8,9 ± 0,8	8,9 ± 0,7	0,79
Potássio Sérico (mg/dl)	5,1 ± 0,7	4,9 ± 1,0	0,35
Fósforo Sérico (mg/dl)	5,3 ± 1,4	4,9 ± 1,1	0,24
Fosfatase Alcalina (mg/dl)	110 (49; 528)	119 (67; 1157)	0,003
Albumina Sérica (g/dl)	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,5	0,61
Colesterol Total (mg/dl)	149 ± 42,3	155,5 ± 40,1	0,47
HDL-colesterol (mg/dl)	39,5 ± 14,5	42 ± 13,2	0,41
Triglicérides (mg/dl)	181,8 ± 94,1	171,1 ± 96,9	0,59
Creatinina Sérica (mg/dl)	9,5 ± 2,8	8,5 ± 2,5	0,09
Ureia Sérica (mg/dl)	116,4 ± 28	101,7 ± 30,5	0,01
Glicemia (mg/dl)	133,7 ± 71,5	149,7 ± 90,4	0,25
Bicarbonato sérico (mmHg)	21 ± 3,6	19,4 ± 6,1	0,32
Hemoglobina (g/dl)	11,7 ± 1,7	12,1 ± 1,5	0,24
Hematócrito (%)	34,8 ± 4,9	35,8 ± 4,5	0,30

CTL (10 ³ /mm ³)	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,6	0,75
Ferro Sérico (µg/dl)	73,5 (10; 238)	80 (17; 1218)	<0,001
Ferritina (ng/dl)	628,5 (19,6; 4018,2)	799,7 (73,7; 2463,2)	0,59
Transferrina (g/l)	1,6 (1; 46,2)	1,5 (1; 3)	0,06
IST (%)	35,3 (1,1; 136,2)	38,4 (12,8; 499,7)	<0,01
Proteína C Reativa (mg/dl)	1,2 (0,5; 88)	1,7 (0,5; 39,5)	0,24
Log Proteína C Reativa	0,22 ± 0,84	0,59 ± 0,90	0,25
Vitamina D (ng/l)	30,5 ± 11,5	25,6 ± 10	0,04
Leptina (ng/ml)	35,3 (0,6;480)	31,3 (3,7; 480)	0,35
Log Leptina	1,62 ± 0,69	1,69 ± 0,71	0,63
PTH (pg/ml)	235 (3; 2500)	264 (5,3; 2500)	0,13

HDL-Colesterol: Lipoproteína de baixa densidade; CTL: Contagem Total de Linfócitos; IST: Índice de saturação de transferrina; PTH: paratormônio intacto.

Considerando a composição corporal dos pacientes, observou-se que aqueles com “apetite prejudicado” apresentaram maior porcentagem de massa gorda pela antropometria (p=0,02) e pela BIA (p=0,06). Na avaliação da função muscular pela FPM, não foi encontrada diferença entre os grupos. Características nutricionais dos pacientes estão representadas na Tabela 4.

Tabela 4. Características nutricionais dos 125 pacientes de acordo com os grupos do apetite.

Variáveis Nutricionais	Apetite Normal (n=98)	Apetite Prejudicado (n=27)	P
IMC (kg/m ²)	26,5 ± 5,4	25,3 ± 5,8	0,34
Adequação de PCT (%)	111,8 ± 52,3	97,6 ± 76,1	0,36
Adequação de CMB (%)	102,4 ± 17,3	105,2 ± 18,6	0,46
AMBc	45,8 ± 14,8	46,7 ± 13,7	0,77
Massa Gorda 1*(%)	29,4 ± 8,3	34,2 ± 8,3	0,03
FPM (kg)	21,7 ± 11	18,6 ± 13,2	0,22
Resistência (ohms)	579,9 ± 101,8	615 ± 127,3	0,13
Reactância (ohms)	65,8 ± 17,3	64,4 ± 16,6	0,71
Ângulo de Fase (°)	6,4 ± 1,3	6,1 ± 1,4	0,19
Água Corporal Total (L)	33,1 ± 6,2	32,3 ± 8,8	0,69
Água Intracelular (%)	54,5 ± 5,0	53,3 ± 5,3	0,27
Água Extracelular (%)	45,5 ± 5,08	46,7 ± 5,2	0,26
Massa Magra (%)	65,2 ± 13,5	62,5 ± 12,1	0,35
Massa Gorda 2** (%)	32,5 ± 10,7	37 ± 11,2	0,06

Volemia por Watson (L)	35,1 ± 6,5	34,7 ± 7,9	0,75
Delta de Hidratação (L)	-1,5(-11,4; 5,2)	-2,2 (-7,8;5,5)	0,39

PCT: Prega cutânea triçiptal; CMB: Circunferência muscular do braço; AMBc: Área muscular do braço corrigida; FPM: Força de Preensão Manual; * Massa Gorda 1: aferida pela antropometria – soma das pregas cutâneas; ** Massa Gorda 2: aferida pela BIA.

Quanto à ingestão alimentar, de modo geral pôde-se observar um baixo consumo de calorias por quilo de peso e proteína por quilo de peso entre todos os pacientes. Entre os grupos, observou-se que pacientes com “apetite prejudicado” apresentaram menor ingestão de zinco ($p=0,02$). As características da ingestão alimentar entre os pacientes estão representadas na Tabela 5.

Tabela 5. Características da ingestão alimentar dos 125 pacientes de acordo com a classificação do apetite.

Variáveis	Apetite Normal	Apetite Prejudicado	P
Ingestão Alimentar	(n=98)	(n=27)	
Kcal/Kg/P	18,4 (4,8; 49,4)	17,8 (0;135,2)	0,25
PTN/Kg/P	0,9 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,14
PNA (g/dia)	1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,13
Sódio (mg)	1.069 (15,4; 5410)	856,7 (0; 6534,9)	0,57
Potássio (mEq)	39,7 ± 19,1	32,8 ± 17,3	0,09
Fósforo (mg)	763,2 ± 339	655,1 ± 340,4	0,14
Zinco (mg)	7,9 ± 4,2	5,7 ± 3,08	0,004

Kcal/Kg/P: quilocalorias por quilograma de peso corporal; PTN/Kg/P: proteína por quilograma de peso corporal; PNA: equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio.

Após a construção dos modelos univariados, e testada colinearidade entre as variáveis, foram selecionadas para o modelo de regressão múltipla: ureia, saturação de transferrina, ingestão de zinco, PTH, log de PcR, PTN/Kg/Peso, e incluídas como ajustes as variáveis: sexo, idade, tempo em hemodiálise, log de leptina e IMC. Observou-se que entre as variáveis incluídas, ureia ($p=0,04$), PTH ($p=0,03$), e ingestão de zinco ($p=0,03$) foram associadas com “apetite prejudicado” entre pacientes em hemodiálise. Assim, baixa concentração sérica de ureia, um elevado nível sanguíneo de PTH e baixa ingestão de zinco associaram-se negativamente com baixo apetite. O modelo múltiplo de regressão logística com as chances de risco estimadas (OR - IC 95%) e níveis de significância estão representados na Tabela 6.

Tabela 6. Regressão logística múltipla para “apetite prejudicado”

Variáveis	OR (IC 95%)	P
Ureia	0,982 (0,965; 0,999)	0,04
PTH	1,001 (1,000; 1,002)	0,03
Ingestão de Zinco	0,860 (0,746; 0,991)	0,03
Log de PCR	2,955 (0,924; 9,447)	0,06

Variáveis incluídas: ureia, saturação de transferrina, ingestão de zinco, PTH, log de PCR e PTN/Kg/Peso;

Variáveis incluídas como ajustes: sexo, idade, tempo em hemodiálise, log de leptina e IMC.

4 DISCUSSÃO

Com a aplicação de um questionário rápido, simples e de baixo custo, foi possível avaliar o apetite de 125 pacientes em hemodiálise e com dicotomização, estudar a associação do “apetite prejudicado” com variáveis clínicas, bioquímicas, nutricionais e de ingestão alimentar. Assim, “apetite prejudicado” foi associado independentemente com baixa ingestão de zinco, menores concentrações séricas de ureia e PTH aumentado. Houve tendência que maiores valores séricos de PCR apresentassem associação com “apetite prejudicado”.

O apetite, descrito como um desejo físico instintivo de consumo de comidas e bebidas, mostra-se frequentemente reduzido nos pacientes em estadios finais da doença renal, caracterizando o quadro de anorexia, levando ao consumo inadequado de energia, proteína e micronutrientes, com consequente desenvolvimento de desnutrição e *wasting*, e assim aumento do risco de hospitalizações, morbidade e mortalidade nessa população (5,12,13,18,19). Em pacientes em hemodiálise, a redução do apetite é uma condição complexa que está intimamente associada à baixa ingestão alimentar, aumento do gasto energético, estado urêmico, perda de nutrientes durante diálise, fatores inerentes ao processo dialítico, elevação de marcadores inflamatórios, má depuração de substâncias, como a leptina, fósforo entre outras substâncias urêmicas e distúrbios minerais associados à estímulos endócrinos para liberação de PTH (10,19–21).

Entre os diversos fatores atribuídos à redução do apetite nos renais crônicos a toxicidade urêmica representa um dos mais tradicionais, visto que após o início da diálise esse sintoma tende a melhorar (21,22). Neste estudo, encontramos que menores concentrações de ureia foi associado com apetite prejudicado, assim como observado no estudo de Carrero et al, que também

encontrou associação desta variável com pior estado nutricional dos pacientes em DRC. (23). Ureia, molécula de 60Da, produto final do metabolismo de proteínas e compostos nitrogenados, representa um bom marcador de ingestão proteica e adequação de diálise (24). Assim, baixos níveis de ureia encontrados na amostra de pacientes com “apetite prejudicado” revelaram a baixa ingestão alimentar, como já indicado pelos valores de 17,8 Kcal/Kg/P e 0,7gPTN/Kg/P, resultando na menor ingestão de macro e micronutrientes (Tabela 5).

Destaque ao menor consumo de zinco entre pacientes com “apetite prejudicado”. O zinco, metal essencial envolvido em processos bioquímicos, com deficiência associada a anorexia, perda de peso, estresse oxidativo e atraso cognitivo e de crescimento (29–33). A deficiência de zinco tem sido observada em pacientes em hemodiálise e pode ocorrer devido a proteinúria, alterações na absorção gastrointestinal, inflamação, hipoalbuminemia e o procedimento de diálise *per se* (26–31). Segundo as *Dietary Reference Intakes* (DRI's), a necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement* - EAR) para ingestão de zinco é de 9,4mg/dia para homens e 6,8mg/dia para mulheres (32). Nesta amostra, notou-se que a média da ingestão diária de zinco (5,7mg) encontrada no grupo com “apetite prejudicado” foi inferior à recomendada, independente do gênero. Na década de 90, Castro et al. avaliando a população em diálise no mesmo local desta pesquisa, mostraram a prevalência de 89% de hipozincemia em amostra de 28 pacientes, sem apresentar em relação com a modalidade dialítica (27). O baixo consumo de zinco encontrado nesta série, principalmente entre aqueles com “apetite prejudicado”, concorda com a amostra brasileira de Aranha et al, que mostraram baixa ingestão de zinco em pacientes em hemodiálise (26), o que possivelmente indica um baixo consumo de alimentos fontes de zinco nessas populações dialíticas (33). Sugerimos que o baixo consumo de zinco nas amostras deste serviço relaciona-se ao elevado custo dos alimentos fontes do mineral, representados por crustáceos, carnes vermelhas, grãos integrais, sementes oleaginosas, legumes e tubérculos.

Outra associação relevante foi do “apetite prejudicado” com níveis séricos elevados de PTH, toxina urêmica que em concentrações aumentadas, responsável por feitos metabólicos e estruturais, como anorexia, hiperlipidemia, intolerância aos carboidratos, disfunção imunológica, hipertrofia cardíaca e alto *turnover* ósseo, liberando marcadores ósseos como a fosfatase alcalina; (34–36). Jiang et al. apontaram que pacientes submetidos à paratireoidectomia (PTX) apresentaram melhora do estado nutricional, com elevação dos níveis séricos de albumina e do IMC (36). Além disso, estudos experimentais indicaram o PTH como responsável por distúrbios no metabolismo proteico, com consequente aumento da proteólise no músculo esquelético dos pacientes em hemodiálise, levando à astenia, atrofia muscular, perda de peso e desnutrição (35,37–40). Estudos apontaram a influência negativa que o PTH exerce no metabolismo lipídico desses pacientes, por meio do aumento da lipólise (40,41); tal ação foi mostrada por Chen et al (40) em pacientes submetidos ao PTX com melhora significativa dos níveis séricos de triglicérides após seis meses de cirurgia, quando comparados àqueles não submetidos ao procedimento cirúrgico. Possível mecanismo seria que a redução dos níveis séricos de PTH com consequente queda do cálcio nos hepatócitos levaria a produção de enzimas responsáveis pela lise de triglicérides e demais lipídios, melhorando o perfil lipídico desses pacientes (40).

Esta pesquisa considerou fatores associados ao apetite de pacientes com DRC, estudando substâncias com *clearance* renal insatisfatório, dentre elas, a leptina, proteína produzida principalmente pelo tecido adiposo subcutâneo, com ação no eixo hipotalâmico, que quando em excesso na corrente sanguínea é capaz de bloquear a ação do neuropeptídeo Y, um potente orexígeno, levando assim à supressão do apetite (42–45). Entretanto, nesta série, não foi possível responsabilizar a hiperleptinemia por alterações na diminuição do apetite. Embora o paciente renal crônico tenha tendência à hiperleptinemia por diversos fatores, o avanço tecnológico estaria sendo capaz de minimizar o impacto de suas ações na DRC (46,47). Na última década, Pecoits-Filho et al ao avaliar a leptina sérica e seu

receptor circulante em pacientes renais, em busca de evidências para desnutrição e inflamação, e apontaram que apesar dos níveis de leptina sérica mostrarem-se marcadamente elevados, a expressão de receptores, que atuam como inibidores competitivos, não diferiu dos controles, suscitando a necessidade de evidenciar as reais consequências da hiperleptinemia livre e sua relação com a leptina total (48).

Pôde-se observar que pacientes com “apetite prejudicado” apresentaram maior porcentagem de gordura corporal, com MG avaliada pela antropometria ($p=0,03$) e pela BIA ($p=0,06$). Nossos dados concordam com a literatura, onde pacientes com aumento dos estoques de tecido adiposo apresentam maior produção e liberação de substâncias pró-inflamatórias, representando uma possível causa para prejuízo no apetite (49,50). Tais substâncias são conhecidas como adipocitocinas, e representam importantes marcadores inflamatórios como: interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resistina, entre outros (45,49,51,52). Diversos estudos já abordaram a associação entre níveis séricos de leptina e PCR, pois a leptina age diretamente estimulando a produção de proteínas de fase aguda nas células hepáticas (51). Apesar deste estudo não ter dosado marcadores inflamatórios mais sensíveis, foi possível observar que pacientes com “apetite prejudicado” apresentaram elevada concentração sérica de PCR, e um aumento de 56% do risco para redução do apetite ao aumento de cada unidade desta variável, sugerindo outra possível causa para o desfecho. Além disso, transferrina, proteína de fase aguda, que representa um marcador bioquímico fortemente influenciado pela inflamação, mostrou-se inferior nesses pacientes, possivelmente devido ao estado inflamatório. Por isso, a inflamação nos pacientes em hemodiálise, tem sido apontada como importante mediador da anorexia nessa população (53).

Reconhecemos as limitações desta pesquisa para produzir conclusão sobre o apetite, por ser estudo transversal e sem grupo controle. Medidas longitudinais da alteração do apetite não foram avaliadas durante o seguimento, impossibilitando o estabelecimento de uma relação causal entre os resultados,

sabendo-se que a anorexia apresenta associação com diversas variáveis da DRC. A falta de instrumentos específicos, validados para avaliação do apetite em doenças crônicas representa limitação mesmo quando aplicado por um único avaliador. A não realização de dosagens séricas de marcadores inflamatórios de maior especificidade, dificultando a avaliação do perfil inflamatório desses pacientes. Apesar dessas limitações, essa pesquisa conseguiu mostrar associação entre o “apetite prejudicado” e marcadores bioquímicos e nutricionais.

5 CONCLUSÃO

Concluindo, nesta amostra o “apetite prejudicado” associou-se independentemente com a baixa ingestão de zinco, menor concentração sérica de ureia, e com elevados valores de PTH. Além disso, foi possível sugerir o envolvimento da inflamação pela associação do aumento de PCR com o apetite reduzido. Apesar da dificuldade de avaliar o apetite, devido ao seu caráter subjetivo, a detecção precoce de alterações pode auxiliar na prática clínica impedindo a deterioração ou agravamento do estado nutricional dos pacientes em hemodiálise, permitindo ao profissional de saúde, intervenção frente à situação, contribuindo para reduções nas taxas de morbidades, hospitalizações e mortalidade na população estudada.

REFERÊNCIAS

1. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. maio de 2015;18(3):254–62.
2. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, 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 Int*. dezembro de 2013;84(6):1096–107.
3. Sahathevan S, Se CH, Ng SH, Chinna K, Harvinder GS, Chee WSS, et al. Assessing protein energy wasting in a Malaysian haemodialysis population using self-reported appetite rating: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2015;16:99.
4. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. fevereiro de 2008;73(4):391–8.
5. Muscaritoli M, Molino A, Bollea MR, Rossi Fanelli F. Malnutrition and wasting in renal disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. julho de 2009;12(4):378–83.
6. As'habi A, Tabibi H, Nozary-Heshmati B, Mahdavi-Mazdeh M, Hedayati M. Comparison of various scoring methods for the diagnosis of protein-energy wasting in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. maio de 2014;46(5):999–1004.
7. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. fevereiro de 2016;67(2):307–17.
8. Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif*. 2001;19(2):143–51.
9. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. novembro de 2003;42(5):864–81.
10. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. agosto de 2004;80(2):299–307.
11. Amparo FC, Cordeiro AC, Carrero JJ, Cuppari L, Lindholm B, Amodeo C, et al. Malnutrition-inflammation score is associated with handgrip strength in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. julho de 2013;23(4):283–7.
12. Bossola M, Di Stasio E, Rosa F, Dominici L, Antocicco M, Pazzaglia C, et al. Appetite course over time and the risk of death in patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. agosto de 2013;45(4):1091–6.
13. Molino A, Kaysen GA, Chertow GM, Doyle J, Delgado C, Dwyer T, et al. Validating Appetite Assessment Tools Among Patients Receiving Hemodialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. março de 2016;26(2):103–10.

14. Burrowes JD, Larive B, Chertow GM, Cockram DB, Dwyer JT, Greene T, et al. Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the Hemodialysis (HEMO) Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* dezembro de 2005;20(12):2765–74.
15. Burrowes JD, Powers SN, Cockram DB, McLeroy SL, Dwyer JT, Cunniff PJ, et al. Use of an appetite and diet assessment tool in the pilot phase of a hemodialysis clinical trial: Mortality and morbidity in hemodialysis study. *J Ren Nutr.* 1º de outubro de 1996;6(4):229–32.
16. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* novembro de 1981;34(11):2540–5.
17. Frisancho AR. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status.* University of Michigan Press; 1990. 208 p.
18. Bergström J. Regulation of appetite in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* dezembro de 1999;25(4–6):291–7.
19. Oliveira CMC, Kubrusly M, Lima AT, Torres DM, Cavalcante NMR, Jerônimo ALC, et al. Correlation between nutritional markers and appetite self-assessments in hemodialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* maio de 2015;25(3):301–7.
20. Bergstrom J. Mechanisms of uremic suppression of appetite. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* julho de 1999;9(3):129–32.
21. Carrero JJ. Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2011;21(1):7–11.
22. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2009;19(1):10–5.
23. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr.* março de 2007;85(3):695–701.
24. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1º de janeiro de 2017;131(1):3–12.
25. Mafra D, Cuppari L, Cozzolino SMF. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* janeiro de 2002;12(1):38–41.
26. Aranha LN, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Leal V de O, Torres JPM, Mafra D. Relationship between zinc levels and plasma leptin in hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* outubro de 2012;26(4):238–42.
27. Castro AVB, Caramori J, Barretti P, Baptistelli EE, Brandão A, Barim EM, et al. Prolactin and zinc in dialysis patients. *Biol Trace Elem Res.* julho de 2002;88(1):1–7.
28. Bozalioglu S, Ozkan Y, Turan M, Simsek B. Prevalence of zinc deficiency

and immune response in short-term hemodialysis. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. 2005;18(3):243–9.

29. El-Shazly AN, Ibrahim SAE-H, El-Mashad GM, Sabry JH, Sherbini NS. Effect of zinc supplementation on body mass index and serum levels of zinc and leptin in pediatric hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2015;8:159–63.

30. Humphries L, Vivian B, Stuart M, McClain CJ. Zinc deficiency and eating disorders. *J Clin Psychiatry*. dezembro de 1989;50(12):456–9.

31. Jing M-Y, Sun J-Y, Wang J-F. The effect of peripheral administration of zinc on food intake in rats fed Zn-adequate or Zn-deficient diets. *Biol Trace Elem Res*. agosto de 2008;124(2):144–56.

32. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: application of tables in nutritional studies. *Rev Nutr*. dezembro de 2006;19(6):741–60.

33. Pedraza DF, Sales MC. Deficiência de zinco: diagnóstico, estimativas do Brasil e prevenção. *Nutrire*. 2015;40(3):397–408.

34. Rezende LT, Cuppari L, Carvalho AB, Canziani ME, Manfredi SR, Cendoroglo M, et al. Nutritional status of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. novembro de 2000;33(11):1305–11.

35. Khajehdehi P, Ali M, Al-Gebory F, Henry G, Bastani B. The effects of parathyroidectomy on nutritional and biochemical status of hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. outubro de 1999;9(4):186–91.

36. Jiang Y, Zhang J, Yuan Y, Zha X, Xing C, Shen C, et al. Association of Increased Serum Leptin with Ameliorated Anemia and Malnutrition in Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients after Parathyroidectomy. *Sci Rep*. 2016;6:27918.

37. Campos SR, Gusmão MHL, Almeida AF, Pereira LJC, Sampaio LR, Medeiros JMB. [Nutritional status and food intake of continuous peritoneal dialysis patients with and without secondary hyperparathyroidism]. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol*. junho de 2012;34(2):170–7.

38. Baczynski R, Massry SG, Magott M, el-Belbessi S, Kohan R, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney Int*. novembro de 1985;28(5):722–7.

39. Smogorzewski M, Piskorska G, Borum PR, Massry SG. Chronic renal failure, parathyroid hormone and fatty acids oxidation in skeletal muscle. *Kidney Int*. fevereiro de 1988;33(2):555–60.

40. Chen C, Wu H, Zhong L, Wang X, Xing Z-J, Gao B-H. Impacts of parathyroidectomy on renal anemia and nutritional status of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9830–8.

41. Larsson S, Jones HA, Göransson O, Degerman E, Holm C. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *Cell Signal*. março de 2016;28(3):204–13.

42. Sahu A. Minireview: A Hypothalamic Role in Energy Balance with

- Special Emphasis on Leptin. *Endocrinology*. 1º de junho de 2004;145(6):2613–20.
43. Suneja M, Murry DJ, Stokes JB, Lim VS. Hormonal regulation of energy-protein homeostasis in hemodialysis patients: an anorexigenic profile that may predispose to adverse cardiovascular outcomes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. janeiro de 2011;300(1):E55–64.
 44. Ahima RS, Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin North Am*. dezembro de 2008;37(4):811–23.
 45. Alix PM, Guebre-Egziabher F, Soulage CO. Leptin as an uremic toxin: Deleterious role of leptin in chronic kidney disease. *Biochimie*. outubro de 2014;105:12–21.
 46. Coyne DW, Dagogo-Jack S, Klein S, Merabet E, Audrain J, Landt M. High-flux dialysis lowers plasma leptin concentration in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. dezembro de 1998;32(6):1031–5.
 47. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 11 de janeiro de 2013;28(11):2859–74.
 48. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, Lindholm B, Anderstam B, Marchlewska A, et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest*. novembro de 2002;32(11):811–7.
 49. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: The role of adipokines. *J Ren Nutr*. janeiro de 2005;15(1):131–6.
 50. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. julho de 2008;18(4):332–7.
 51. Peng D-Z, Liu X-W, Huang L, Zhu X-F, Zheng Y-Q, Wang L-X. Relationship between leptin and chronic inflammatory state in uremic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. outubro de 2014;18(19):2882–5.
 52. Zoccali C, Tripepi G, Cambareri F, Catalano F, Finocchiaro P, Cutrupi S, et al. Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J Ren Nutr*. janeiro de 2005;15(1):125–30.
 53. Ikizler TA. Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. março de 2008;17(2):162–7.

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ (ou responsável pelo (a) paciente _____ na condição de _____) declaro que fui convidado (a) e concordo em participar da pesquisa “Associação do apetite com marcadores Nutricionais, Inflamatórios e Hormonais de pacientes em hemodiálise” realizada pela nutricionista Mariana Clementoni Costa Borges, co-orientada pela nutricionista Dra. Francieli Cristina Delatim Vannini e orientada pela Profa. Adjunta Jacqueline Teixeira Caramori, médica da unidade de diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/ UNESP. Fui informado (a) de que nesta pesquisa serão realizadas, avaliações nutricionais, conforme a rotina do tratamento, compostas de medidas de peso em balança e de um aparelho não invasivo chamado adipômetro. Estou ciente que sou submetido (a) à coleta de sangue mensalmente, antes da 2ª sessão de diálise da semana de acordo com a rotina da diálise, e que para esta pesquisa serão consideraremos os exames laboratoriais já coletados, e adicionadas apenas as dosagens de leptina e interleucina-6 (IL-6). Usualmente são colhidos 5 ml de sangue, com o incremento das dosagens de leptina e IL-6 totalizará 15 ml de sangue. Fui informado (a) ainda, que será aplicado um questionário composto por três perguntas, com duração média de 5 minutos, para classificação do meu apetite, e relato de mudança do mesmo, em caso afirmativo.

Fui informado (a) também que não será realizado nenhum exame adicional e que a autorização é voluntária podendo me retirar do estudo a qualquer momento, se assim desejar, sem qualquer prejuízo à minha assistência. Por fim, que todos os resultados deste estudo que envolvam o meu nome serão mantidos em sigilo. Assinarei este documento, em duas vias, sendo uma entregue a mim e outra mantida em arquivo pelos pesquisadores. Caso eu tenha qualquer dúvida adicional poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em pesquisa, através do telefone: (14) 3880-1608 ou (14) 3880-1609.

Estas avaliações não trarão nenhum tipo de sofrimento ao paciente e por meio delas será possível melhorar a qualidade do tratamento a que o (a) paciente está sendo submetido. Esta pesquisa será realizada na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Botucatu, ____ de _____ de _____.

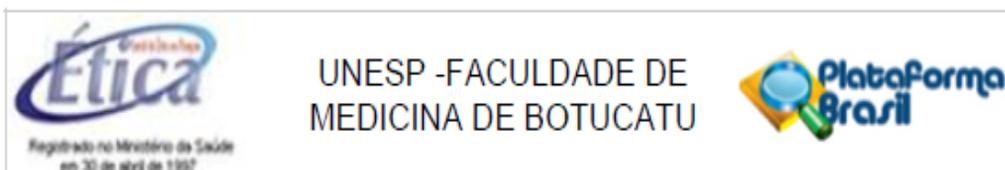
Assinatura do paciente ou responsável

Assinatura do pesquisador

Pesquisadora responsável: Mariana Clementoni Costa Borges
Rua Petúnia, 191 – apto 302, Bairro Jardim Bom Pastor, CEP: 18.603-502 – Botucatu - SP
Telef. Celular: (16) 9 9703-7407 – e-mail: marianaclementoniborges@gmail.com

Orientador: Profa Adjunta Jacqueline Teixeira Caramori
Rua Laurindo Jaqueta 400 – Jardim Paraíso - CEP: 18610-240 – Botucatu – SP
Telef. Residencial: (14) 3815-1782 – email: jteixeir@fmb.unesp.br

Anexo 2 – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DO APETITE COM MARCADORES NUTRICIONAIS, INFLAMATÓRIOS E HORMONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE

Pesquisador: Mariana Clementoni Costa Borges

Versão: 1

CAAE: 40378114.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 000560/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto ASSOCIAÇÃO DO APETITE COM MARCADORES NUTRICIONAIS, INFLAMATÓRIOS E HORMONAIS DE PACIENTES EM HEMODIÁLISE que tem como pesquisador responsável Mariana Clementoni Costa Borges, foi recebido para análise ética no CEP UNESP - Faculdade de Medicina de Botucatu em 06/01/2015 às 14:21.

Anexo 3 – Protocolo de avaliação

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DO APETITE E PERFIS INFLAMATÓRIO, HORMONAL E NUTRICIONAL

Nome: _____ RG: _____
 Idade: _____ Sexo: () F () M Raça _____
 Doença de Base: _____ Início da Diálise: _____
 DM () Sim () Não HAS () Sim () Não

1- AVALIAÇÃO DO APETITE

Apetite: () MB () B () Reg () R () MR Alteração: () Sim () Não _____

2- EXAMES LABORATORIAIS

2.1 – CLÍNICOS

Capilar	EPO/semana

Data	Ca	P	FA	Alb	CT	TG	Cr	Ur	Glicose	BIC

2.2 – HEMATOLÓGICOS

Data	Ht	Hb	CTL	Fe	Ferritina	Sat_Ferrit

2.3 – HORMONAIS

Data	Vít_D	Leptina	PTH

2.4 – INFLAMATÓRIOS

Data	PcR	IL6

3 – AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

3.1 ANTROPOMETRIA

Data	Peso(Kg)	Est (m)	IMC (kg/m ²)	CB(cm)	CMB (cm)

Data	PCT (mm)	PCB(mm)	PCSE(mm)	PCSI(mm)	AMBc	%MG

3.2 HANDGRIP

Data	1	2	3	Média

3.3 BIA

Data	Resist	React	A_fase	ACT	A_Intra%	A_Extra%	MG%	MM%

3.3.1 VOLUME HÍDRICO

Data	V_Watson	D_Hid

4 – AVALIAÇÃO INGESTÃO CALÓRICO-PROTÉICA

Data	PNA	Kcal_T	Kcal_Peso	PTN_T	PTN_Peso

Data	Na	P	K	Zn

Anexo 4 – Descrição dos procedimentos de Avaliação Antropométrica

(HEYWARD & STOLARCZYK, 2000)

PCT (mm): A distância entre a projeção lateral do processo acromial da escápula e a margem inferior do processo olecraniano da ulna é medida no aspecto lateral do braço, com cúbito flexionado a 90° e, usando uma fita métrica, o ponto médio é marcado na lateral do braço. A prega é destacada, na vertical, 1 cm acima da linha marcada no aspecto posterior do braço. O adipômetro (da marca *Lange*) é aplicado no nível marcado.

PCB (mm): A prega é destacada verticalmente sobre o ventre do bíceps braquial ao nível da marcação para o tríceps e em linha com a borda anterior do processo acromial e fossa cubital anterior. O adipômetro é aplicado 1 cm abaixo dos dedos.

PCSE (mm): A prega é no sentido diagonal, logo abaixo do ângulo inferior da escápula, com o adipômetro aplicado 1 cm abaixo dos dedos.

PCSI (mm): A prega é destacada no sentido oblíquo, posteriormente à linha média axilar e acima da crista ilíaca, com o adipômetro aplicado 1 cm abaixo dos dedos.

CB (cm): Com os braços soltos para os lados e a palma das mãos viradas para as coxas, a fita métrica (marca *TBW*) é aplicada firmemente ao redor do braço, no nível marcado para a mensuração da PCT e PCB.

P (kg): O paciente, usando roupas leves e sem sapatos, deve ficar na plataforma

da balança (balança digital *Filizola Personal*), com o peso do corpo igualmente distribuído entre os pés.

A (cm): O indivíduo deve estar descalço na base da balança, formando um ângulo de 90° com a haste vertical do estadiômetro. Os braços devem estar soltos ao lado do corpo, os calcanhares unidos tocando a haste vertical do estadiômetro e o peso deve estar distribuído entre os pés. A cabeça deve estar ereta, com os olhos fixos à frente. A altura deve ser medida na inspiração.

Anexo 5 – Fórmulas utilizadas para os cálculos da CMB, AMB, IMC e porcentagem de gordura

1. Fórmula para cálculo da Circunferência Muscular o Braço (CMB)

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - \pi \times [\text{PCT (mm)} / 10]$$

5.1.1.1.1

2. Índice e Massa Corporal (IMC)

P= Peso (kg)

A= Altura (m)

$$\text{IMC} = \frac{\text{P}}{\text{A}^2}$$

3. Cálculo do Percentual de Gordura (%gordura)

3.1 Somatório das 4 pregas:

$$\Sigma = \text{PCT} + \text{PCB} + \text{PCSE} + \text{PCSI}$$

3.2 Cálculo do %G (SIRI, 1961):

$$\% \text{ gordura} = 4,95 - 4,50 \times 100 / \text{DC}$$

Anexo 6 - Descrição dos procedimentos de preparo e de execução do exame de BIA

O paciente será orientado a não fazer exercícios físicos a menos de 24 horas do exame; a urinar, quando com função renal residual, pelo menos 30 minutos antes do teste; a não ingerir bebida alcoólica nas 48 horas anteriores ao teste, durante o exame permanecerá em decúbito dorsal.

A medida será executada no lado contrário à fístula, com o indivíduo em decúbito dorsal em uma superfície não condutora. Será feita limpeza da pele com álcool nos pontos de colocação dos eletrodos e aguardada a secagem do produto. Os eletrodos-sensores (proximais) serão fixados:

- 1) na superfície dorsal da articulação do punho de modo que a borda superior do eletrodo ficasse alinhada à cabeça da ulna.
- 2) na superfície dorsal do tornozelo, de modo que a borda superior do eletrodo se alinhasse aos maléolos mediais e laterais.

Os eletrodos-fontes (distais) serão colocados na base entre a segunda e terceira articulação metacarpo-falângica da mão e metatarso-falângica do pé. Os cabos vermelhos de ligação aos eletrodos serão conectados às articulações do punho e ao tornozelo, e os cabos pretos aos eletrodos distais na execução da BIA monofrequencial, para a BIA multifrequencial os eletrodos serão trocados e os cabos pretos serão conectados às articulações do punho e ao tornozelo, e os cabos vermelhos aos eletrodos distais. Será verificado se as pernas não se tocam e se os braços estão afastados do tronco. Então, o aparelho será ligado e nele será registrados peso, altura, sexo e idade do indivíduo. O exame será feito com o paciente imóvel, sendo os resultados fornecidos pelo aparelho impressos após a conclusão do exame.