

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUISTA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA**

Marina Nogueira Berbel Bufarah

**Avaliação do Balanço Nitrogenado e Aparecimento de
Nitrogênio Uréico como marcadores de catabolismo, infecção e
mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise**

Botucatu

2014

Marina Nogueira Berbel Bufarah

Avaliação do Balanço Nitrogenado e Aparecimento de Nitrogênio Uréico como marcadores de catabolismo, infecção e mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica. Área de concentração: Nutrição em Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. André Luis Balbi

Botucatu

2014

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

Bufarah, Marina.

Avaliação do balanço nitrogenado e aparecimento de nitrogênio uréico como marcadores de catabolismo, infecção e mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise : Avaliação do Balanço Nitrogenado e Aparecimento de Nitrogênio Uréico em pacientes com lesão renal aguda em diálise / Marina Bufarah. - Botucatu, 2014

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: André Luís Balbi

Capes: 40101134

1. Rins - Doenças. 2. Insuficiência renal aguda - Aspectos nutricionais. 3. Distúrbios do metabolismo. 4. Diálise. 5. Hemodiálise. 6. Nutrição.

Palavras-chave: Catabolismo; Diálise; Infecção; Lesão renal aguda; Nutrição.



Dedicatória

*Dedico esta tese à meus pais,
José Carlos e Marlene (in memoriam),
por sempre me incentivarem ao estudo
e ao crescimento profissional.*



Agradecimientos

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me permitir finalizar mais uma etapa. Por ter me proporcionado as condições necessárias para a concretização deste trabalho. E juntamente com este trabalho, o aprendizado profissional e pessoal que este projeto me proporcionou.

À minha mãe, Marlene, que mesmo com sua pequena participação em vida neste trabalho, sempre foi meu exemplo de caráter e dedicação profissional. Por ter me ensinado a tratar a todos com respeito, a ter paciência em todos os momentos, a ser dedicada e fazer sempre o melhor que posso. A pessoa que me ensinou a agir com o coração. Por não me deixar desanimar com os possíveis descontentamentos e insucessos. Por me incentivar à busca pelo constante conhecimento. Pelo seu amor e carinho, sempre presentes.

À meu pai José Carlos, por ter proporcionado todas as condições para que eu pudesse concretizar este trabalho. Pelo constante incentivo aos estudos e aperfeiçoamento profissional. Por estar sempre tão presente na minha vida. Pelas palavras de conforto e carinho nos momentos difíceis. Por me ouvir e me orientar em todos os momentos de dúvidas e incertezas. Pelo exemplo de caráter e justiça. Pela confiança e amor incondicional.

À minha irmã Milena, pelo companheirismo e por estar sempre tão presente. Por ter me acompanhado em todo este período, me incentivando e dividindo as dificuldades da vida pessoal, as quais influenciaram diretamente minha dedicação a este trabalho. Por ser minha melhor e mais leal amiga. Por todo amor e confiança plena.

Ao meu marido Roberto, por todo o companheirismo, paciência, dedicação e compreensão durante o período deste trabalho. Por me incentivar à concretização deste projeto. Por me compreender, acompanhar e me apoiar em todas as escolhas e decisões. Por toda cumplicidade, amor e confiança em todos os momentos.

Ao meu orientador Dr. André Balbi por todos os ensinamentos. Por ser um exemplo de profissional, tratando tudo e todos sempre com muita ética e respeito. Pela infinita paciência em todos os momentos. Por

estar sempre disposto a solucionar os eventuais problemas. Pela confiança no meu trabalho. Pela valorização e incentivo ao trabalho do nutricionista na área da lesão renal aguda. Pelo constante exemplo e incentivo ao aprendizado e amadurecimento pessoal e profissional. Pela amizade adquirida durante o desenvolvimento deste trabalho.

A Dra Daniela Ponce (Dani), por todas as contribuições durante a realização deste projeto. Por estar sempre disposta e solícita a tirar as dúvidas. Pelo constante incentivo às produções científicas. Por ter estado sempre presente durante a realização deste projeto. Pelo exemplo de dedicação, competência e responsabilidade profissional.

Aos membros da banca do Exame de Qualificação, Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva e Dra. Francieli Cristina Delatim Vannini pelas valiosas sugestões e contribuições ao projeto.

Aos membros da banca da Defesa da Tese, que dedicaram seu tempo e conhecimento para aprimorar este trabalho.

À amiga Cassiana Regina de Góes, pela participação e contribuição intensa neste trabalho. Pela parceria na coleta dos dados, pelas sugestões no decorrer do trabalho e por dividir a satisfação em divulgar o conhecimento na área de lesão renal aguda. Pela amizade e apoio em todos os momentos.

À amiga Aline de Araújo Antunes, grande incentivadora de minha formação acadêmica. Pessoa que sempre contribuiu com valiosas sugestões em todos os momentos, principalmente a sugestão em iniciar a pós graduação na área da lesão renal aguda. Sempre dedicada e atenciosa com minhas dúvidas. Parceira em qualquer momento.

À todas as nutricionistas da Unidade de Diálise. Cassiana Góes, Lidiane Telini, Francieli Vannini, Patrícia Xavier, Marcela Watanabe e Bárbara Vogt, pelo companheirismo e apoio dedicados durante a realização deste trabalho.

As enfermeiras que passaram pela equipe da IRA durante a realização deste trabalho: Laudilene, Bianca, Edua e Marcela. Pelo companheirismo e apoio dedicados.

As meninas da IRA, Elzinha e Cris, essenciais à realização e concretização deste projeto. Pelo comprometimento, apoio e dedicação. Pelo cuidado com todas as coletas dos pacientes em diálise.

Aos médicos da Unidade de Diálise e residentes, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

*Aos **pacientes**, principais motivadores da realização deste trabalho. Por terem proporcionado e permitido novos conhecimentos na área da saúde.*



Lista de Figuras

TESE DE DOUTORADO

Avaliação do Balanço Nitrogenado e Aparecimento de Nitrogênio Uréico como marcadores de catabolismo, infecção e mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise

Figura 1.	Número de pacientes incluídos no estudo.....	35
Figura 2.	Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento de piora do BN e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.....	44
Figura 3.	Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento do aumento do UNA e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.....	45
Figura 4.	Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento de piora do BN e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.....	46
Figura 5.	Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento do aumento do UNA e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.....	47
Figura 6.	Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento de piora do BN e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.....	48
Figura 7.	Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento do aumento do UNA e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.....	49

REVISÃO

Avaliação do catabolismo protéico como método de acompanhamento nutricional na lesão renal aguda

Figura 1.	Cálculo do aparecimento de nitrogênio uréico (UNA) em pacientes com LRA.....	73
Figura 2.	Cálculo do grau de catabolismo de pacientes com LRA.....	78

ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Alterações do catabolismo protéico como marcadores precoces de infecção em pacientes com Lesão Renal Aguda em Hemodiálise

- Figura 1.** Curvas para ocorrência de piora do BN e surgimento de parâmetros de infecção, em pacientes em hemodiálise que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento 100
- Figura 2.** Curvas para ocorrência de aumento do UNa e surgimento de parâmetros de infecção, em pacientes em hemodiálise que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento 101



Lista de Tabelas

TESE DE DOUTORADO

Avaliação do Balanço Nitrogenado e Aparecimento de Nitrogênio Uréico como marcadores de catabolismo, infecção e mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise

Tabela 1.	Características dos pacientes avaliados.....	36
Tabela 2.	Variáveis de catabolismo da população geral e divididos quanto ao método dialítico.....	37
Tabela 3.	Análise univariada dos marcadores de catabolismo (BN e UNA) associados com óbito na população geral e divididos quanto ao método dialítico.....	38
Tabela 4.	Variáveis nutricionais dos pacientes avaliados.....	40
Tabela 5.	Prevalência de desnutrição segundo critérios adaptados da <i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i> nos pacientes avaliados.....	41
Tabela 6.	Comparação entre o número de dias para surgimento de parâmetros de infecção e número de dias para piora do BN na população geral e nos pacientes em HD e em DPAV.....	42
Tabela 7.	Comparação entre o número de dias para surgimento de parâmetros de infecção e número de dias para aumento do UNA na população geral e nos pacientes em HD e DPAV.....	43

REVISÃO

Avaliação do catabolismo protéico como método de acompanhamento nutricional na lesão renal aguda

Tabela 1.	Recomendações de macronutrientes e via de dieta baseada no grau de catabolismo de pacientes com LRA.....	76
------------------	--	----

ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

Alterações do catabolismo protéico como marcadores precoces de infecção em pacientes com Lesão Renal Aguda em Hemodiálise

Tabela 1.	Características dos pacientes avaliados.....	98
Tabela 2.	Análise univariada dos marcadores de catabolismo associados com óbito na população estudada.....	99
Tabela 3.	Comparação entre o número de dias para surgimento de parâmetros de infecção e número de dias para piora do BN e aumento do UNA.....	99



Sumário

RESUMO _____	17
ABSTRACT _____	20
TESE DE DOUTORADO	
Avaliação do Balanço Nitrogenado e Aparecimento de Nitrogênio Uréico como marcadores de catabolismo, infecção e mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise _____	23
Introdução	24
Objetivos.....	27
Metodologia.....	27
Resultados.....	35
Discussão.....	50
Conclusões.....	60
Referências.....	60
REVISÃO	
Avaliação do catabolismo protéico como método de acompanhamento nutricional na lesão renal aguda _____	67
O conceito de Catabolismo	71
Aparecimento de Nitrogênio Uréico	72
Taxa de Catabolismo Protéico (TCP).....	74
Balanço Nitrogenado (BN).....	75
Diagnóstico nutricional na LRA.....	79
Conclusões.....	80
Referências.....	81
ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO	
Alterações do catabolismo protéico como marcadores precoces de infecção em pacientes com Lesão Renal Aguda em Hemodiálise _____	87
Introdução	88
Metodologia.....	89
Análise Estatística	92
Resultados.....	93
Discussão.....	94
Tabelas e Figuras.....	98
Referências.....	102
Anexo.....	105



Resuma

Avaliação do balanço nitrogenado e aparecimento de nitrogênio uréico como marcadores de catabolismo, infecção e mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise.

Introdução: O hipercatabolismo é a alteração nutricional mais importante em pacientes com lesão renal aguda (LRA). Balanço nitrogenado (BN) e aparecimento de nitrogênio uréico (UNA) são medidas que permitem estimar a extensão do catabolismo na LRA. **Objetivos:** descrever e classificar o catabolismo de pacientes com LRA em Hemodiálise (HD) e Diálise Peritoneal de Alto Volume (DPAV) e analisar se BN e UNA são marcadores precoces de infecção e mortalidade nestes pacientes. **Metodologia:** Estudo tipo coorte prospectiva que avaliou pacientes com LRA dialítica internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, de março de 2011 a dezembro de 2012. Foi utilizado protocolo de estudo composto por dados clínicos, avaliação nutricional, parâmetros de catabolismo (redução de pelo menos 2g/dia no BN ou aumento de 2g/dia no UNA) e avaliação da presença de quadro infeccioso (presença de febre, leucócitos acima de 12.000/mm³ ou PCR>10mg/dl). Todos os pacientes foram acompanhados em conjunto com a equipe médica até a alta nefrológica hospitalar (na presença de recuperação parcial ou completa da função renal) ou óbito. Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Os resultados foram descritos como mediana ou média e desvio padrão. Para comparação das características clínicas, nutricionais e de catabolismo utilizou-se Teste t, Mann-Whitney ou Teste Qui-quadrado. Para a associação do BN e UNA com mortalidade e

infecção foi utilizado teste t ou Mann-Whitney e curvas de Kaplan-Meyer, respectivamente. Utilizou-se como nível de significância estatística $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 124 pacientes, sendo 96 em HD e 28 em DPAV. Os pacientes apresentaram mediana de idade de 63 anos, prevalência de internação em UTI de 85,5%, Índice de Severidade da LRA (ATN-ISS) de 64,85% e taxa de mortalidade de 56,5%. Pacientes em HD e em DPAV apresentaram prevalência de catabolismo grave, com mediana de BN de -8,74gN/dia (-14,74;3,93gN/dia) x -7,36gN/dia (-13,46;-1,56gN/dia), $p=0,73$], respectivamente. Valores de UNA foram de [16,74 gN/dia (10,38;22,76 gN/dia) x 12,97 gN/dia (10,53-17,14), $p=0,09$] gN/dia. A análise univariada mostrou que BN e UNA não estiveram associados ao óbito. Nos pacientes em HD, a piora do BN e o aumento do UNA associaram-se significativamente com infecção (BN x febre: $p=0,0031$; BN x leucocitose: $p=0,0014$ e BN x PCR>10mg/dl: $p < 0,001$ e UNA x febre: $p=0,0001$; UNA x Leucocitose: $p < 0,0001$; UNA x PCR>10mg/dl: $p < 0,0001$). **Conclusão:** Pacientes com LRA em diálise apresentaram catabolismo grave. Não houve associação de BN e UNA com mortalidade na população estudada, porém estes parâmetros foram marcadores precoces de infecção.

Palavras chave: Lesão renal aguda. Nutrição. Diálise. Catabolismo. Infecção.



Abstract

Evaluation of nitrogen balance and ureic nitrogen appearance as markers of catabolism, infection and mortality in acute kidney injury patients on dialysis.

Introduction: Hypercatabolism is the most important nutritional alteration in patients with acute kidney injury (AKI). Nitrogen balance (NB) and ureic nitrogen appearance (UNA) are measures that allow to estimate the extent of catabolism in AKI. **Objectives:** To describe and classify the catabolism of AKI patients on hemodialysis (HD) and high volume peritoneal dialysis (HVPD) and to examine whether NB and UNA are early markers of infection and mortality in these patients. **Methodology:** Prospective cohort study that evaluated AKI patients requiring dialysis at the Clinical Hospital of Botucatu Medicine College, from March 2011 to December 2012. The protocol study was performed using clinical and nutritional data and parameters of catabolism. (such as reduction of at least 2g/day in NB or increased 2g/day in UNA) and assessment of presence of infection (fever, leukocytes above 12.000/mm³ or CRP > 10mg/dl). All patients were followed by the medical staff since admission on unit nephrology until partial or complete recovery of renal function or death. This study was approved by the Ethics Committee of Research. Results are expressed as median or mean and standard deviation. To compare the clinical, nutritional and catabolism characteristics, t test, Mann-Whitney or chi-square were used. To investigate the association of NB and UNA with mortality and infection, t test or Mann-Whitney test and Kaplan-Meier were used, respectively. The statistical significance level was $p < 0.05$. **Results:** 124 patients were included, 96 in HD

and 28 in HVPD. Patients had a median age of 63 years, prevalence of admission in ICU of 85.5%, AKI Severity Index (ATN-ISS) of 64.85% and mortality rate of 56.5%. HD and HVPD patients showed severe catabolism with NB median of -8.74 gN/day (-14.74;3.93 gN/day) vs. -7.36 gN/day (-13.46;-1.56 gN/day), $p=0,73$], respectively. Measures of UNA were [16.74 gN/day (10.38 – 22.76 gN/day) vs. 12.97 gN/day (10.53 – 17.14), $p=0.09$]. Univariate analysis showed that NB and UNA were not associated with death. In HD patients, the worsening of NB and increase in UNA were significantly associated with infection (NB vs. Fever, $p = 0.0031$; NB vs. Leukocytosis, $p = 0.0014$ and NB vs. CRP > 10mg/dl, $p <0.001$ and UNA vs. fever, $p = 0.0001$; UNA vs. Leukocytosis, $p <0.0001$; UNA vs. CRP > 10mg/dl, $p <0.0001$) **Conclusion:** Patients with acute kidney injury showed severe catabolism. There was no association between NB and UNA with mortality, however, these parameters were early markers of infection.

Keywords: Acute kidney injury. Nutrition. Dialysis. Catabolism. Infection.

Tese de Doutorado

Avaliação do Balanço Nitrogenado e Aparecimento de Nitrogênio Uréico como marcadores de catabolismo, infecção e mortalidade em pacientes com lesão renal aguda em diálise

INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente em pacientes críticos, diagnosticada por elevação nos níveis séricos de creatinina, podendo haver redução do débito urinário¹. Fator de risco independente para maior morbidade e mortalidade, a LRA ocasiona alterações no metabolismo de diversos nutrientes, contribuindo de forma importante para pior estado nutricional².

A necessidade de diálise na LRA também colabora para o prejuízo do estado nutricional, principalmente por resultar em hipercatabolismo, condição que contribui de forma significativa para maior mortalidade, principalmente em modalidades dialíticas contínuas^{2,3,4}. No contexto de estresse metabólico, é possível observar o hipercatabolismo como resposta ao aumento da circulação de citocinas e hormônios catabólicos que contribuem de forma importante para o consumo de proteína esquelética destes pacientes. Finalmente, fatores como proteólise, gliconeogênese e lipólise consomem as reservas teciduais e promovem complicações metabólicas, como hipercatabolismo, hiperglicemia e hipertrigliceridemia completando a tríade das alterações nutricionais mais importantes na LRA. Estas condições metabólicas são consequentes a diversos mecanismos relacionados à ativação do catabolismo protéico, resistência à ação da insulina e inibição da lipólise, os quais também estão envolvidos na patogênese da desnutrição^{2,5,6,7}.

O hipercatabolismo é a alteração nutricional mais importante nos pacientes com LRA e pode ser definido como liberação excessiva de aminoácidos do músculo esquelético. Esta demanda aumentada ocorre pela alteração na homeostase para a síntese de novas proteínas, resultando em grande quantidade de aminoácidos redistribuídos do músculo para o fígado. Conseqüentemente, ocorre gliconeogênese e aumento da produção de uréia em grande escala, levando à utilização alterada dos aminoácidos². Ainda no contexto etiopatogênico do catabolismo, a resistência à ação da insulina ocupa espaço importante, já que esta apresenta efeitos anti-catabólicos e a resistência à sua ação é o principal estímulo ao catabolismo protéico muscular no paciente com LRA. Sua deficiência está relacionada ao consumo de proteína muscular conseqüente à redução da síntese protéica e aumento da proteólise⁸.

Outros fatores estão associados ao estado catabólico, como acidose metabólica, secreção de hormônios catabólicos (catecolaminas, glucagon, glicocorticóides), hiperparatireoidismo, supressão da atividade do hormônio de crescimento, liberação de proteases e de mediadores inflamatórios^{2,9}.

A intensidade da degradação das proteínas, ou seja, a extensão do grau do catabolismo, pode ser estimado por fórmulas como balanço nitrogenado (BN), aparecimento de nitrogênio uréico (*ureic nitrogen appearance* – UNA) e taxa de catabolismo protéico, que têm se tornado importantes ferramentas nutricionais para determinação do consumo das reservas de massa magra^{5,7,10}.

O BN avalia a diferença entre ingestão e excreção de nitrogênio uréico do indivíduo, sendo que quanto maiores as perdas, maior o grau de catabolismo. O UNA representa o montante total das perdas de nitrogênio uréico, representadas pelas perdas na urina, variações na uréia sérica corporal e perdas no dialisato. Já a taxa de catabolismo protéico equivale ao UNA, ajustado ao peso corporal do paciente. Geralmente são dosadas as medidas de uréia sérica ou do dialisato e posteriormente convertidas em nitrogênio⁵.

Além de estimar a extensão do catabolismo e grau da utilização das reservas esqueléticas, a presença do hipercatabolismo está associada a maior mortalidade. Presença de BN negativo reduz de forma importante a sobrevida tanto em pacientes em Terapia Renal Substitutiva Contínua (TRSC) quanto em Diálise Peritoneal (DP)^{3,4}.

Ampliando a utilização das ferramentas do catabolismo para o âmbito da avaliação nutricional, tais medidas tornam-se vantajosas quando comparadas aos parâmetros tradicionais, tais como as medidas antropométricas e bioquímicas. A frequente alteração no estado volêmico e a presença de quadro inflamatório tornam pouco aplicáveis a maioria dos métodos de avaliação nutricional nos pacientes com LRA⁷. Diante da evidência de que pacientes com LRA gravemente desnutridos apresentam maior incidência de complicações agudas, maior tempo de internação e maior mortalidade, o aproveitamento de parâmetros de catabolismo parecem ser métodos promissores no manejo nutricional destes pacientes¹¹.

Por serem marcadores de degradação protéica, manifestação tipicamente presente em quadros infecciosos, questiona-se se BN e UNA podem ser marcadores precoces de infecção².

OBJETIVOS

Ao estudar pacientes com LRA submetidos a diferentes métodos de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal de alto volume), este estudo tem como objetivos:

- ✓ Descrever e classificar o catabolismo;
- ✓ Analisar se BN e UNA estão associados a óbito;
- ✓ Identificar parâmetros nutricionais associados a óbito;
- ✓ Analisar se BN e UNA são marcadores precoces de infecção.

METODOLOGIA

Estudo tipo coorte prospectiva que avaliou pacientes maiores de 18 anos, internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (HCFMB-UNESP), acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica, de março de 2011 a dezembro de 2012.

Foram incluídos pacientes com LRA conforme critérios do AKIN¹², com quadro clínico sugestivo de Necrose Tubular Aguda (NTA), necessidade de diálise por HD ou DPAV, oferta alimentar pela via enteral ou parenteral e acompanhamento mínimo de 24 horas após início da terapia dialítica.

Foram excluídos pacientes com LRA de outras etiologias, insuficiência renal crônica avançada (creatinina sérica basal > 4 mg/dl), necessidade de terapia renal substitutiva crônica (diálise ou transplante renal), ingestão alimentar por via oral, pacientes que apresentaram redução da oferta protéica após inclusão no estudo e pacientes que tiveram acompanhamento nefrológico menor que 3 dias.

Os pacientes selecionados foram submetidos à aplicação de protocolo para avaliação do estado nutricional e detecção de infecção, conforme metodologia descrita a seguir. Todos foram acompanhados em conjunto com a equipe médica até a alta nefrológica hospitalar (na presença de recuperação parcial ou completa da função renal) ou óbito.

Protocolo de estudo:

O protocolo de estudo foi composto por dados clínicos e de identificação, nutricionais, dados de catabolismo, exames bioquímicos e avaliação do quadro inflamatório.

- **Dados Clínicos e de Identificação:** sexo, idade, unidade de internação, diagnóstico principal, etiologia da LRA (isquêmica, nefrotóxica, mista ou associada a sepse), presença de comorbidades, insuficiência renal crônica prévia, tempo de acompanhamento nefrológico, número de dias em diálise, índice prognóstico específico para LRA (ATN-ISS¹³) e método dialítico.

- **Dados Nutricionais:**

➤ Quantificação diária de proteínas (g) e calorias totais (kcal) oferecidas por fórmulas industrializadas conforme padrão de alimentação enteral e parenteral do HCFMB. O aporte real de nutrientes foi quantificado através dos controles da enfermagem de cada enfermaria, onde são contidos o volume exato de dieta infundido ao paciente.

➤ Índice de Massa Corporal (IMC): Calculado no primeiro dia de acompanhamento. O peso seco (definido como o mais próximo do peso habitual, sem edema) foi utilizado para os cálculos.

Para pacientes adultos, foram utilizadas as fórmulas e classificações abaixo¹⁴:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2\text{(m)}$$

IMC (kg/m²)	Classificação
< 16	Magreza grau III
16 - 16,9	Magreza grau II
17 - 18,4	Magreza grau I
18,5 - 24,9	Eutrofia
25 - 29,9	Pré-obeso
30 - 34,9	Obesidade grau I
35 - 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Para pacientes idosos (maiores de 60 anos) foi utilizada a classificação abaixo¹⁵:

IMC (kg/m ²)	Classificação
< 22	Magreza
22 – 27	Eutrofia
> 27	Excesso de peso

➤ Dosagem de albumina (g/dl), colesterol (mg/dl) e transferrina séricos (mg/dl) no primeiro dia de avaliação.

- **Dados de Catabolismo:** Foram calculados diariamente BN e UNA através das fórmulas seguintes:

BN = nitrogênio dietético – UNA

$$\text{Nitrogênio dietético} = \text{proteína da dieta}/6,25$$

UNA (g/dia) = excreção do nitrogênio uréico urinário + variação do nitrogênio uréico corporal + nitrogênio uréico do dialisato (g/dia) + perdas insensíveis + perdas fecais

$$\text{UNA} = (\text{NUU} \times \text{V}) + (\text{NUS2} - \text{NUS1}) \times 0,006 \times \text{PC} + (\text{NUD} \times \text{VD}) + (0,031 \times \text{PC}) + 2\text{g}$$

Perdas insensíveis¹⁶: $0,031 \times \text{PC}$

Perdas fecais: 2g/dia¹⁷

*A uréia sérica foi convertida em nitrogênio, dividindo-se seu valor por 2,14, já que a molécula de nitrogênio equivale a 46,7% da molécula de uréia.

Onde:

BN:	balanço nitrogenado
UNA:	aparecimento do nitrogênio uréico
NUU:	concentração de nitrogênio uréico urinário (g/dia)
V:	volume urinário (litros)
NUS1 e NUS2:	nitrogênio uréico sérico (mg/dl) nos dias 1 e 2
PC:	peso corporal (kg)
NUD:	nitrogênio uréico do dialisato (g/l)
V:	volume do dialisato (litros)

Para a estimativa do grau de catabolismo, foi utilizada a classificação proposta por Druml W², conforme tabela abaixo:

Classificação do grau de catabolismo de acordo com balanço nitrogenado:

Balanço Nitrogenado (gN/dia)	Grau de Catabolismo
0 a -4,9	Leve
-5 a -10	Moderado
Maior que -10	Grave

- **Exames bioquímicos:**

Diariamente foram dosadas creatinina sérica (mg/dl) e uréias sérica, urinária e do dialisato (mg/dl). A uréia do dialisato foi coletada através de 3 amostras do ultrafiltrado, drenados 1 hora após o início, na metade e no final da sessão de diálise.

- **Avaliação de quadro infeccioso:**

Diariamente foram verificadas a presença de febre, níveis séricos de proteína C reativa (PCR) (mg/dl) e leucócitos (cél/mm³) para detecção de quadro infeccioso. A presença de infecção foi considerada na presença de febre (temperatura corporal acima de 38.0°C), leucocitose (leucócitos acima de 12.000/mm³) ou níveis séricos de PCR acima de 10mg/dl.

- ✓ **Critérios para piora do catabolismo.**

Foram definidos como critérios de piora do catabolismo a redução de 2g/dia no BN ou aumento do UNa em 2 g em 24 hs. Desta forma, o número de dias para piora do catabolismo foi comparado com o número de dias para o aparecimento dos critérios de infecção

Para análise dos parâmetros de catabolismo com infecção, os pacientes foram avaliados desde o primeiro dia da avaliação nefrológica.

- **Acompanhamento da terapia dialítica:**

- ✓ **Indicações da diálise:** foram feitas a partir da conduta do nefrologista, de acordo com pelo menos uma das seguintes situações: sintomas urêmicos, hiperpotassemia, acidose metabólica refratária, redução da diurese com ou sem hipervolemia.

✓ **Hemodiálise (HD):** procedimento realizado através de cateter duplo lúmen inserido em acesso venoso central (veias jugular, subclávia ou femoral dependendo da facilidade do acesso). Para realização das sessões, foi utilizada máquina de HD de proporção (*Fresenius 4008S*) e capilar de acetato de celulose ou polissulfona. Uma sessão teve duração de 4 horas (convencional) ou a partir de 6 horas (estendida), utilizando-se fluxo de sangue de 200-300 ml/min e fluxo de dialisato de 300-500 ml/min. As concentrações de bicarbonato (30-35 mEq/L), potássio (1 ou 2 mEq/L), sódio (135-140 mEq/L) e cálcio (2,5 ou 3,5 mEq/L) do banho de diálise foram ajustadas conforme a necessidade individual dos pacientes.

As doses de hemodiálise prescrita e recebida por sessão foram avaliadas pelo Kt/V de uréia¹⁸.

✓ **Diálise Peritoneal:** realizada DP de alto volume (DPAV), através de cateter flexível implantado na cavidade peritoneal (cateter de “Tenckhoff”), realizado à beira do leito e sem visualização direta, pela equipe nefrológica. A solução de diálise utilizada foi a *Dianeal Baxter* (Na=135 mEq/L, Ca=3.5mEq/L, K=0 mEq/L, Mg=1.5 mEq/l, lactato=40 mEq/L, glucose= 1.5, 2,5 ou 4,25%), com trocas realizadas através de cicladora *homechoice (Baxter)*. Foram realizadas sessões contínuas de diálise peritoneal (sem intervalos), tendo cada sessão duração de 1 dia (24 horas)¹⁹.

Foram quantificados o volume total de banhos utilizados (l), porcentagem de glicose nos banhos (1.5, 2.5 ou 4.25%) e ultrafiltração (l). As

doses de diálise prescrita e recebida por sessão foram avaliadas pelo Kt/V de uréia¹⁸.

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, seguindo-se os critérios de aprovação da Instituição.(Anexo 1).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos como mediana ou média e desvio padrão, conforme características de normalidade.

Para comparação das características clínicas, nutricionais e parâmetros de catabolismo utilizou-se Teste t para dados com distribuição normal e Mann-Whitney para ausência de distribuição normal. Variáveis categóricas foram analisadas de acordo com Teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Para a associação do BN e UNA com mortalidade foi utilizada análise univariada por teste t ou Mann-Whitney.

Para avaliar se BN e UNA foram marcadores precoces de infecção, foram construídas curvas de Kaplan-Meier e a comparação das curvas foi realizada através do teste Logrank. Para comparações múltiplas das curvas utilizou-se o teste Logrank com ajuste de Bonferroni.

Foi utilizada como nível de significância estatística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 191 pacientes e destes, 124 foram incluídos no estudo, sendo que 96 realizaram HD e 28 DPAV, conforme mostrado na Figura 1.

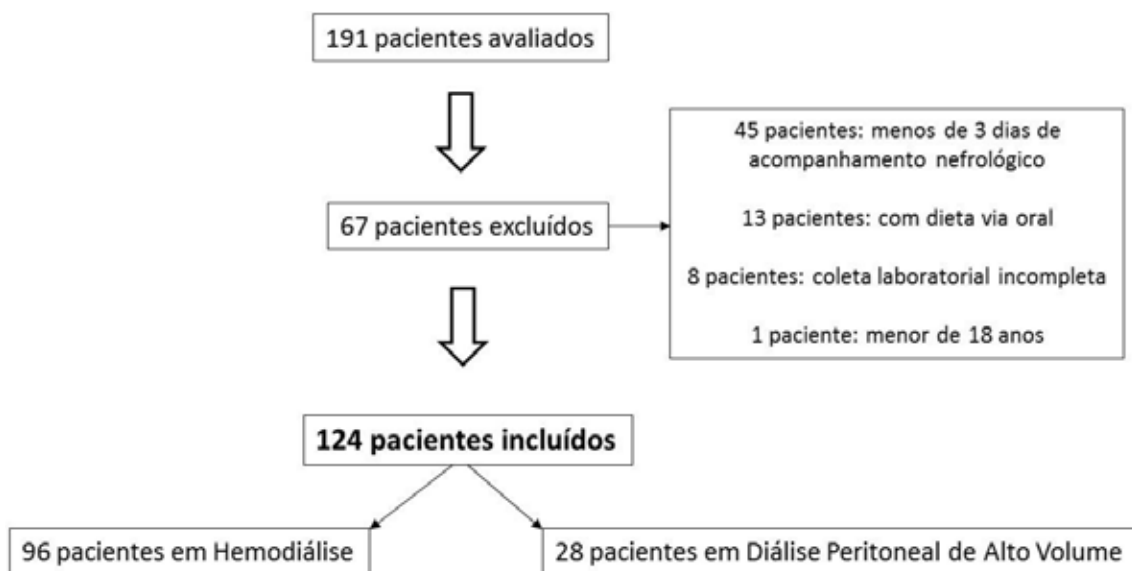


Figura 1. Número de pacientes incluídos no estudo.

A **tabela 1** mostra que houve maior prevalência do sexo masculino na população geral e nos pacientes em HD e DPAV respectivamente (68,5 x 63,5 x 85,7%), LRA associada a sepse (47,6 x 48 x 46,4%), alta taxa de internação em UTI (85,5% x 87,5 x 78,6%) e taxa de mortalidade de 56,5 x 53,1 x 67,8%. Quando avaliados segundo modalidade de diálise, pacientes em HD apresentaram idade inferior [62 (52-72 anos) x 71 (57-76 anos) $p=0,04$], menores níveis de uréia sérica inicial (169 ± 66 x 221 ± 71 mg/dl, $p<0,001$) e menor prevalência de LRA por nefrotoxicidade (4,2 x 7,1%, $p=0,03$) quando comparados com pacientes em DPAV. Catabolismo grave foi prevalente em toda a população avaliada.

Tabela 1. Características dos pacientes avaliados.

Variáveis	Total (n=124)	HD (n=96)	DPAV (n=28)	p (HD x DPAV)
Sexo Masculino (%)	68,5	63,5	85,7	0,04
Idade (anos)	63 (60-81)	62 (52-72)	71 (57-76)	0,04
Enfermaria:				
Cirúrgica (%)	24	21	14	0,25
Médica (%)	76	79	86	0,19
Internação em UTI (%)	85,5	87,5	78,6	0,38
Dias de Internação	18,5 (12-31)	18 (12-29)	19,5 (11-34)	0,62
Dias em Diálise	6 (4-8,25)	5 (4-9)	7 (5-8)	0,19
Kt/V recebido/sessão	---	1,11±0,30	0,44±0,19	---
Creatinina sérica inicial (mg/dl)	4,05 (2,9-5,2)	3,8(2,9-5,0)	4,2(3,0-5,8)	0,22
Uréia sérica inicial (mg/dl)	180±71	169±66	221±71	<0,001
Etiologia da LRA				
Isquêmica (%)	36,3	38,4	28,6	0,46
Nefrotóxica (%)	5	4,2	7,1	0,03
Mista (%)	10,5	9,4	17,9	0,27
Séptica (%)	47,6	48	46,4	0,94
DRC prévia (%)	33,9	31,3	43	0,68
ATN-ISS	64,85 (46-77)	67,5 (52-80)	58 (34-73)	0,07
DM (%)	20,2	18,7	25	0,6
Grau de Catabolismo (%)				
Leve	12,9	12,5	14,3	0,38
Moderado	28,3	30,2	21,4	0,80
Grave	41,9	41,2	42,8	0,97
HAS (%)	46	45,8	46,4	0,96
Óbito (%)	56,5	53,1	67,8	0,24

UTI: Unidade de Terapia Intensiva, LRA: lesão renal aguda, DRC: doença renal crônica, ATN-ISS: Acute Tubular Necrosis-Individual Severity Score, DM: diabetes melito, HAS: hipertensão arterial sistêmica

A **tabela 2** mostra as variáveis de catabolismo da população geral e divididos de acordo com o método dialítico. Pacientes em HD e DPAV apresentaram catabolismo moderado conforme BN (-8,74gN/d x -7,36gN/d, respectivamente). Ambos os grupos apresentaram níveis altos de UNA, porém sem diferença entre os grupos. (16,74gN/d x 12,97gN/d, p=0,09).

Tabela 2. Variáveis de catabolismo da população geral e divididos quanto ao método dialítico.

Variáveis de Catabolismo	Todos (n=124)	HD (n=96)	DPAV (n=28)	P HDxDPAV
BN (gN/dia)	-8,74 (-14,2 a -3,75)	-8,74 (-14,74; 3,93)	-7,36 (-13,46;-1,56)	0,73
UNA (gN/dia)	15,55 (10,38-22,04)	16,74 (10,38-22,76)	12,97 (10,53-17,14)	0,09

Não houve associação entre os marcadores de catabolismo e óbito, tanto na população geral quanto na avaliação de acordo com o método de diálise utilizado, conforme mostrado na tabela 3.

Tabela 3. Análise univariada dos marcadores de catabolismo (BN e UNA) associados com óbito na população geral e divididos quanto ao método dialítico.

Variáveis de catabolismo	Pacientes avaliados	Não sobreviventes	Sobreviventes	p
BN (g/dia)	População geral	-8,74(-13,63;-3,91)	-8,66 (-14,5;-3,32)	0,92
	Hemodiálise	-8,74 (-13,91;-2,84)	-8,96 (-14,47;-4,38)	0,40
	DPAV	-8,28 (-15,15;3,0)	-7,24(-11,27;-4,28)	0,55
UNA (g/dia)	População geral	14,35 (9,62-21,68)	16,03(10,29;22,52)	0,86
	Hemodiálise	16,44 (9,67-22,23)	17,23 (11,16-22,76)	0,60
	DPAV	11,81 (10,9-16,7)	12,95 (9,65-15,36)	0,89

Quanto às variáveis nutricionais, os pacientes avaliados apresentaram IMC mediano de 25,4kg/m² (22,5-28,6kg/m²), caracterizando estado nutricional de sobrepeso. Aqueles em HD menores de 60 anos também apresentaram sobrepeso. Já os indivíduos acima de 60 anos, apresentaram-se eutróficos, em ambas as modalidades dialíticas. Foram ofertadas calorias [19,93kcal/kg/dia (11,95-24,89)] e proteínas [1,03g/kg/dia (0,63-1,48)] abaixo do recomendado para pacientes nesta condição, com predominância da via enteral (77,4%)⁹. Parâmetros bioquímicos como albumina [2,2g/dl (1,9-2,6)], colesterol [101mg/dl (81-132)] e transferrina [1,08g/dl (0,78-1,34)] estiveram abaixo dos níveis ideais, sendo albumina >3,8g/dl, colesterol >150mg/dl e transferrina > 2,0g/dl²⁰.

Pacientes menores de 60 anos em HD, apresentaram IMC superior àqueles em DPAV [27,3kg/m² (23,9-29,3) x 22,8kg/m² (18,8 – 26,1), p=0,02, respectivamente], sem diferenças nos parâmetros bioquímicos entre os grupos, apesar de todos estarem abaixo da normalidade, conforme descrição no

parágrafo acima. Não houve diferença no aporte calórico [24,4kcal/kg/dia (12,3-24,9) x 19,0kcal/kg/dia (6,9-23,4)] e protéico [1,07g/kg/dia (0,60-1,48) x 0,89g/kg/dia (0,72-1,47), p=0,76] entre os grupos. Quanto à via de dieta, a nutrição enteral foi a via mais predominante (72 x 100%) nos pacientes em HD e DPAV. Quanto à oferta de nutrientes, 68% dos pacientes estavam recebendo dieta plena (volume total da dieta prescrita) no momento da avaliação. Não houve intervenção e/ou monitoração direta da dieta ofertada, porém, foi sugerido pela equipe do estudo, adequação nutricional conforme recomendações dos mais recentes guidelines para pacientes com LRA dialítica⁹. Na tabela 4 estão apresentadas as variáveis nutricionais dos pacientes estudados.

Tabela 4. Variáveis nutricionais dos pacientes avaliados.

Variáveis Nutricionais	Todos (n=124)	HD (n=96)	DPAV (n=28)	P (HDxDPAV)
IMC (kg/m ²)	25,4 (22,5 - 28,6)	26,3 (23,1-29)	23,6 (21,2-25,6)	0,005
< 60 anos	26,1 (23,3 – 29,1)	27,3 (23,9 – 29,3)	22,8 (18,8-26,1)	0,02
> 60 anos	24,6 (22,0-28,4)	25,5 (22,1 – 28,7)	23,7 (21,8 – 25,2)	0,12
Oferta calórica (kcal/kg/dia)	19,9(11,9-24,9)	24,4(12,3-24,9)	19,0 (6,9-23,4)*	0,61
Oferta protéica (g/kg/dia)	1,0 (0,63-1,48)	1,07 (0,60-1,48)	0,89 (0,72-1,47)	0,76
Via Enteral (%)	77,2	72	100	0,005
Via Parenteral (%)	22,8	28	0	0,004
Albumina (g/dl)	2,2 (1,9-2,6)	2,2 (1,9-2,6)	2,1 (1,75-2,55)	0,92
Colesterol (mg/dl)	101 (81-132)	103,5 (82,5-132)	89,5 (64-123)	0,12
Transferrina (g/dl)	1,08 (0,78-1,34)	1,10 (0,74-1,35)	1,01 (0,88-1,28)	0,75

IMC: Índice de Massa Corporal

*Cálculo sem considerar a oferta de glicose do dialisato.

A **tabela 5** mostra critérios nutricionais sugestivos de *wasting energy-protein (WEP)* conforme os critérios propostos pela *International Society of Nutrition and Renal Metabolism (ISRNM)*²⁰ para pacientes com LRA. A porcentagem de pacientes com WEP variou de acordo com os critérios utilizados: 97,4% segundo albumina < 3,8 g/dl, 49,1% pelo colesterol < 100 mg/dl e 26,6% de acordo com IMC<23 kg/m².

Não houve associação destes parâmetros com óbito nos pacientes avaliados.

Tabela 5. Prevalência de desnutrição segundo critérios adaptados da *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* nos pacientes avaliados.

	Todos (%)	Sobreviventes (%)	Não sobreviventes (%)	p
Albumina<3,8g/dl	97,4	100	96	0,77
Colesterol<100mg/dl	49,1	40,4	55,4	0,17
IMC<23kg/m²	26,6	26,4	27,9	0,96

As **tabelas 6 e 7** mostram a diferença entre o número de dias para o surgimento dos parâmetros de infecção e o número de dias para ocorrência da piora do catabolismo.

Nesta análise foram incluídos somente os pacientes que apresentaram algum processo infeccioso durante o acompanhamento, definido pela presença de pelo menos um dos critérios definidos como indicativos deste processo.

Tabela 6. Comparação entre o número de dias para surgimento de parâmetros de infecção e número de dias para piora do BN na população geral e nos pacientes em HD e em DPAV.

Parâmetros de infecção	População Geral			Hemodiálise			DP		
	Dias para infecção	Dias para redução do BN	p	Dias para infecção	Dias para redução do BN	p	Dias para infecção	Dias para redução do BN	p
Febre	2 (1-4)	1 (0-1)	<0,001	2 (1-4)	1 (0-2)	<0,001	3 (2-5)	0 (0-1)	<0,001
PCR>10mg/dl	3 (2-5)	1 (0-1)	<0,001	2 (1,5-4,5)	1 (0-1)	<0,001	4 (3-5,25)	0,5 (0-1,25)	0,001
Leucocitose	2 (1,25-4)	1 (0-1)	<0,001	2,5 (1-4)	1 (0-1)	<0,001	2 (2-4,25)	1 (0-2,25)	0,015

Como mostrado na **tabela 6**, a redução de 2 g/dia do BN (parâmetro de piora do catabolismo, conforme definido anteriormente) antecede a presença dos demais parâmetros de infecção tanto na população geral quanto nos pacientes em HD e em DPAV.

Tabela 7. Comparação entre o número de dias para surgimento de parâmetros de infecção e número de dias para aumento do UNA na população geral e nos pacientes em HD e DPAV.

	População Geral			Hemodiálise			DPAV		
	Dias para infecção	Dias para aumento do UNA	p	Dias para infecção	Dias para aumento do UNA	p	Dias para infecção	Dias para aumento do UNA	p
Febre	2 (1-4)	1 (0-1)	<0,001	2 (1-4)	1 (0,75-1)	<0,001	3 (2-5)	1,5 (0-3)	0,04
PCR>10mg/dl	3 (2-5)	1 (0-2)	<0,001	2 (1,5-4,5)	1 (0-1)	<0,001	4 (3-5,25)	1,5 (0,75-3,5)	0,06
Leucocitose	2 (1,25-4)	1 (0,25-1,75)	<0,001	2,5 (1-4)	1 (0,25-1)	<0,001	2 (2-4,25)	1,5 (0,75-3)	0,18

De acordo com a **tabela 7**, o aumento do UNA antecedeu a incidência de infecção tanto na população geral quanto naqueles em hemodiálise. Já nos pacientes em DPAV, o aumento do UNA antecedeu apenas a presença de febre.

A seguir são apresentadas as curvas do modelo de Kaplan-Meier que relacionam parâmetros de piora do catabolismo (presença de BN negativo e aumento do UNA) e de infecção (febre, leucocitose e aumento de PCR) com a probabilidade de ocorrer processos infecciosos durante o seguimento.

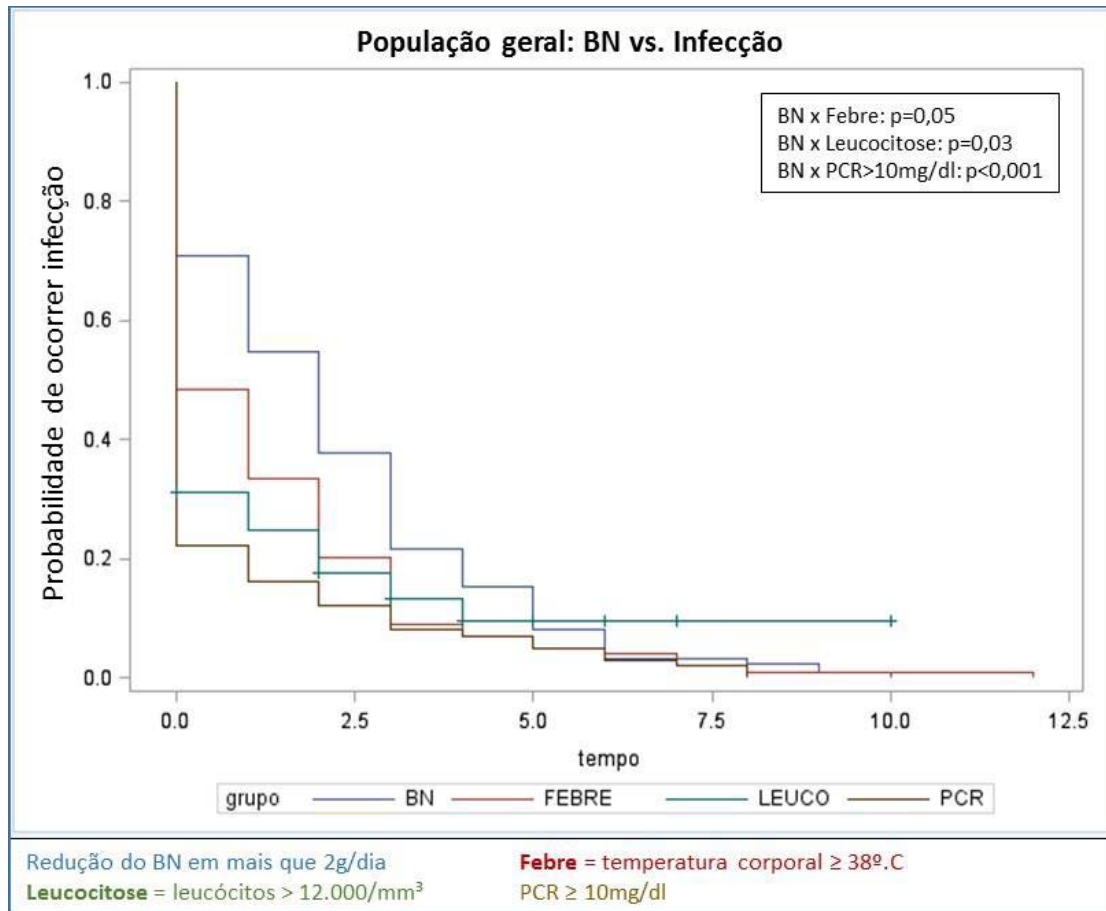


Figura 2. Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento de piora do BN e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.

A **figura 2** mostra, por exemplo, que até o primeiro dia de avaliação, em torno de 70% dos pacientes apresentaram redução do BN em ao menos 2g em 24 horas, enquanto em torno de 50% dos pacientes apresentaram incidência de febre. No segundo dia, mais 58% daqueles pacientes que apresentaram redução do BN no primeiro dia também reduziram BN e mais 38% dos pacientes iniciais apresentaram febre e assim progressivamente. A cada dia seguinte houve aumento dos pacientes que pioraram o BN e aumento da incidência de infecção até o momento final, em que todos apresentaram infecção.

Desta forma, esta figura mostra que a redução do BN antecedeu o surgimento de todos os parâmetros de infecção estudados, de modo significativo ($p=0,05$ x febre, $p= 0,03$ x leucocitose e $p<0,001$ x PCR $> 10\text{mg/dl}$) nos pacientes que apresentaram processos infecciosos.

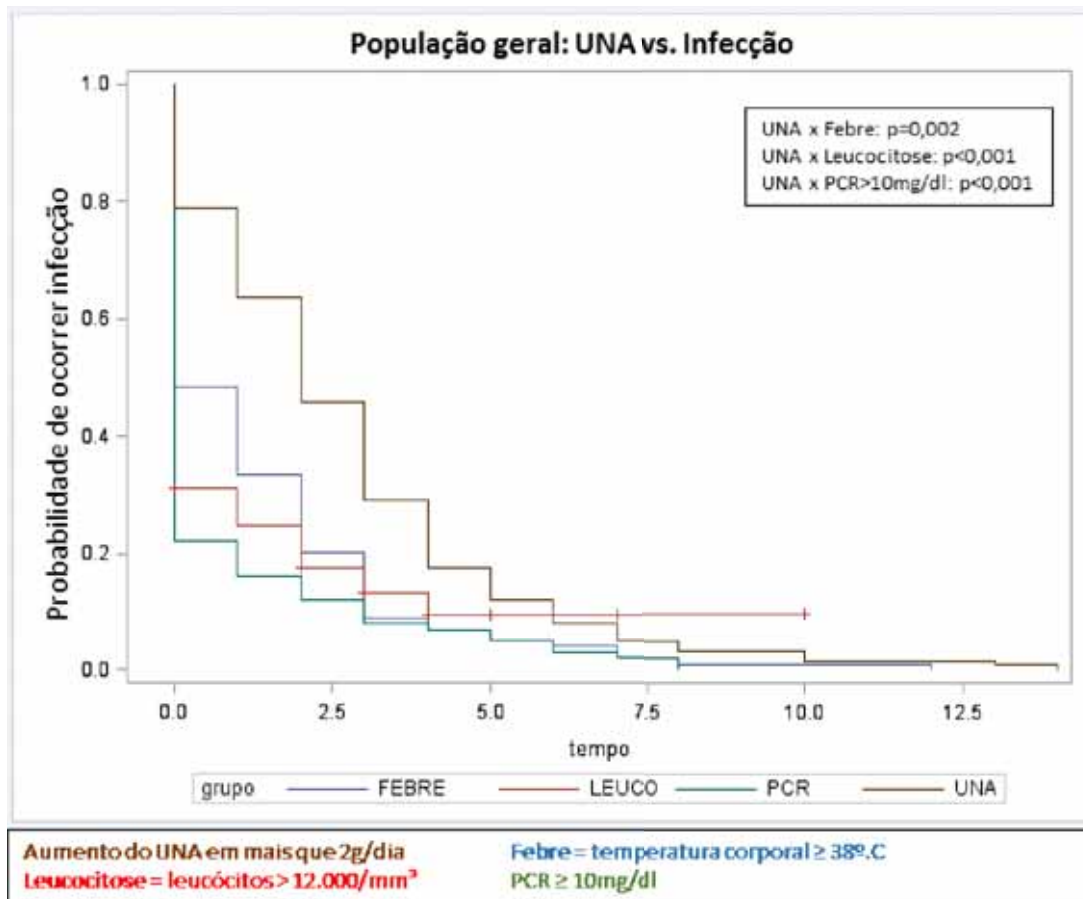


Figura 3. Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento do aumento do UNA e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.

A **figura 3** mostra que até o primeiro dia de avaliação, em torno de 80% dos pacientes apresentaram aumento do UNA, enquanto 50% dos pacientes apresentaram incidência de febre. Até o segundo dia, mais 62% daqueles pacientes que apresentaram aumento do UNA no primeiro dia também aumentaram UNA e mais 36% dos pacientes iniciais apresentaram febre, assim progressivamente.

O gráfico mostra que o aumento do UNa antecedeu a ocorrência de infecção de modo significativo, tanto pela presença de febre ($p=0,002$), leucocitose ($p<0,001$) e aumento da PCR ($p<0,001$) na população geral.

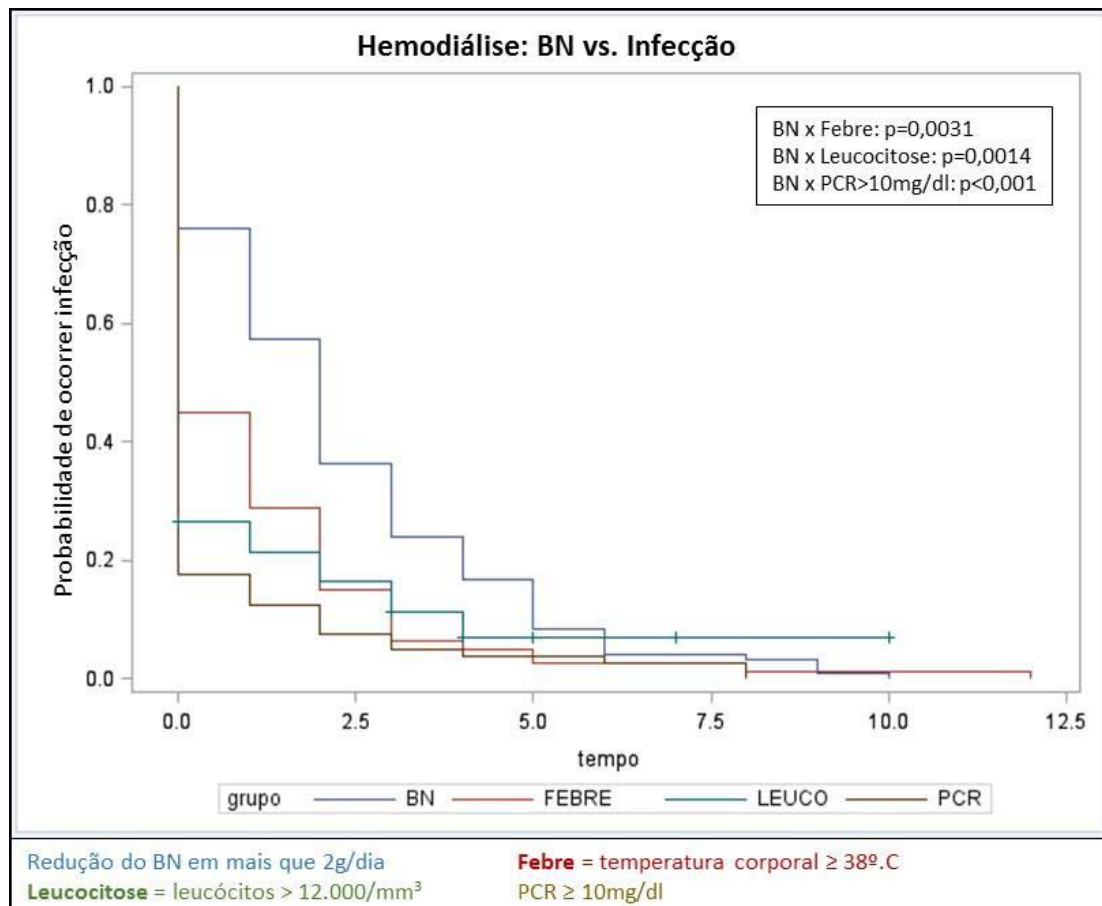


Figura 4. Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento de piora do BN e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.

A **figura 4** mostra que nos pacientes em hemodiálise a redução do BN antecedeu de forma significativa a presença de febre ($p=0,0031$), leucocitose ($p=0,014$) e aumento da PCR ($p<0,001$).

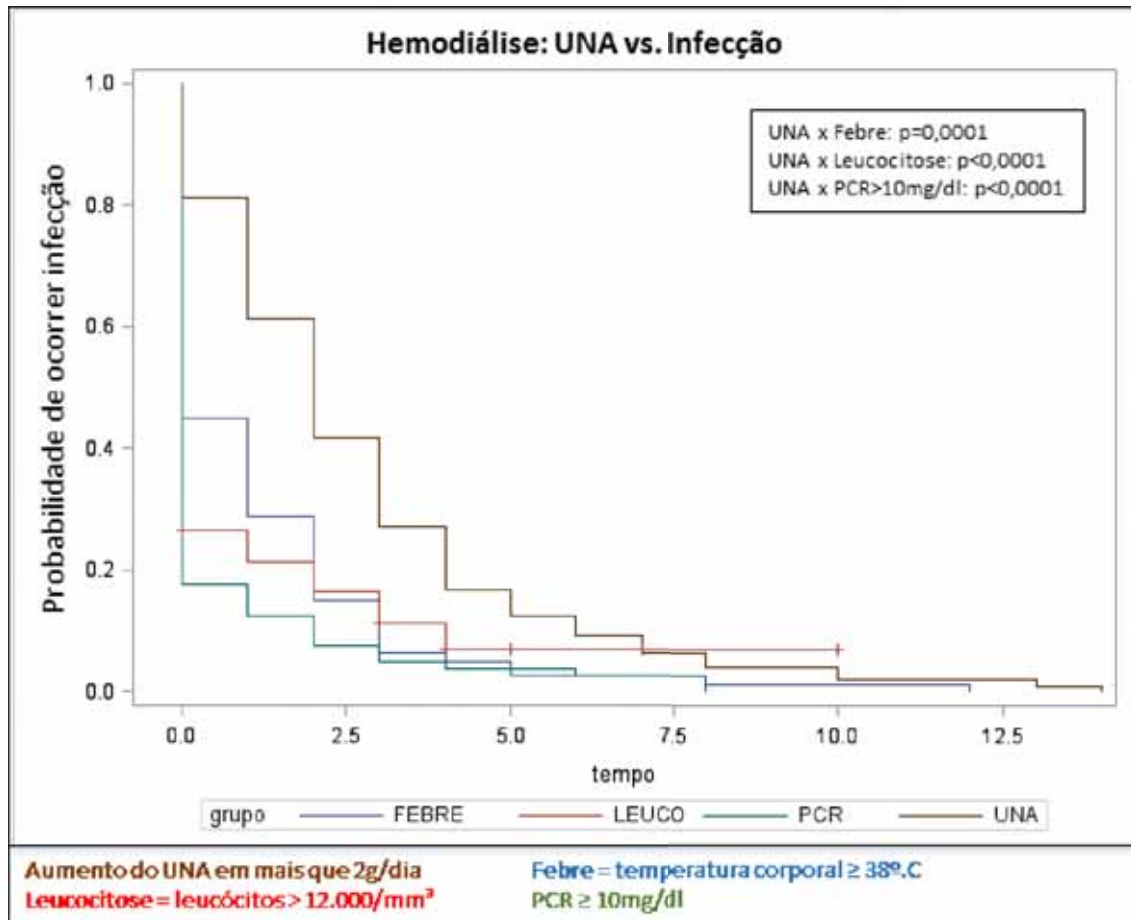


Figura 5. Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento do aumento do UNA e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.

A **figura 5** mostra que nos pacientes em hemodiálise, o aumento do UNA antecedeu de forma significativa a presença de febre ($p=0,001$), leucocitose ($p<0,001$) e aumento da PCR ($p<0,001$).

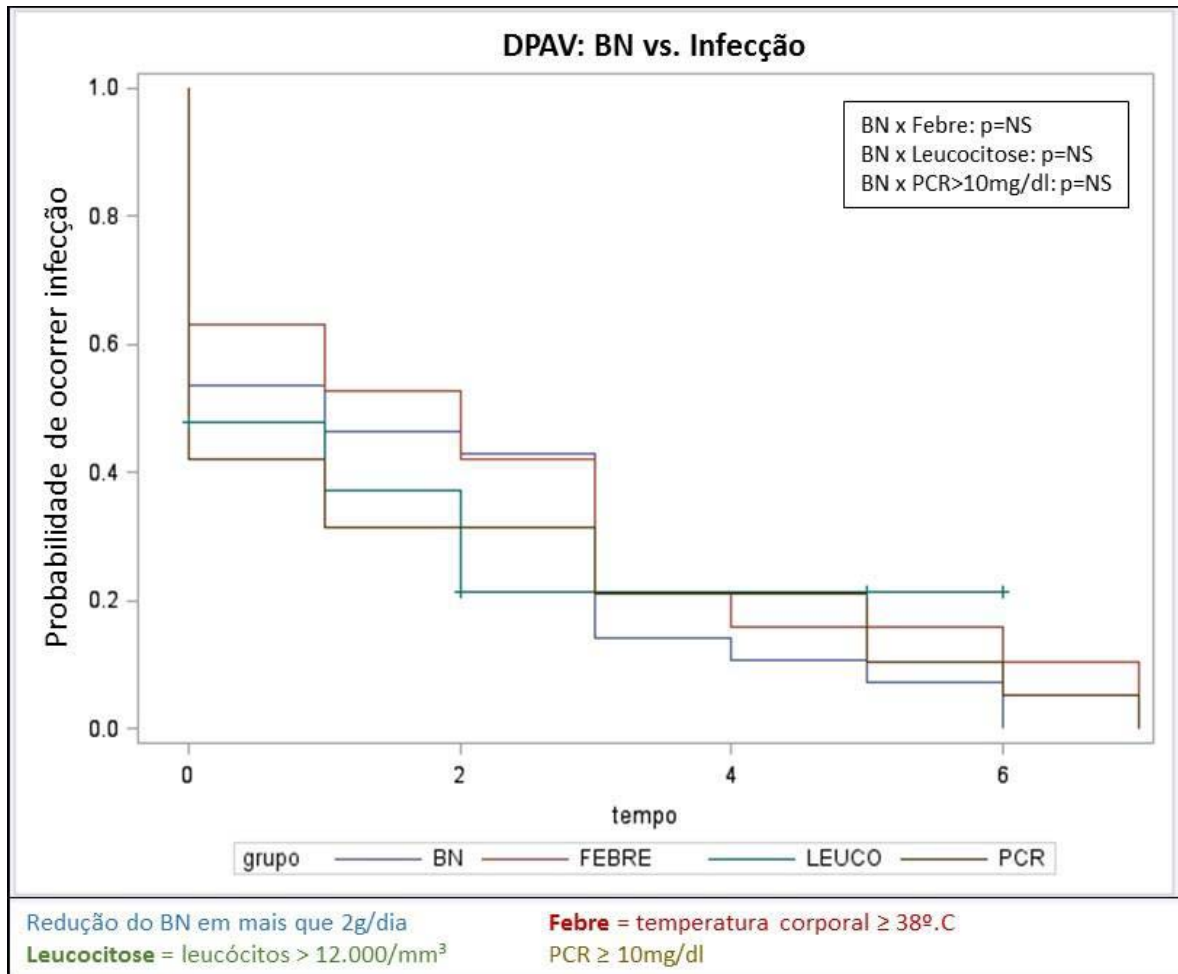


Figura 6. Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento de piora do BN e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.

A **figura 6** mostra que nos pacientes em DPAV, a redução do BN não foi marcador precoce de infecção.

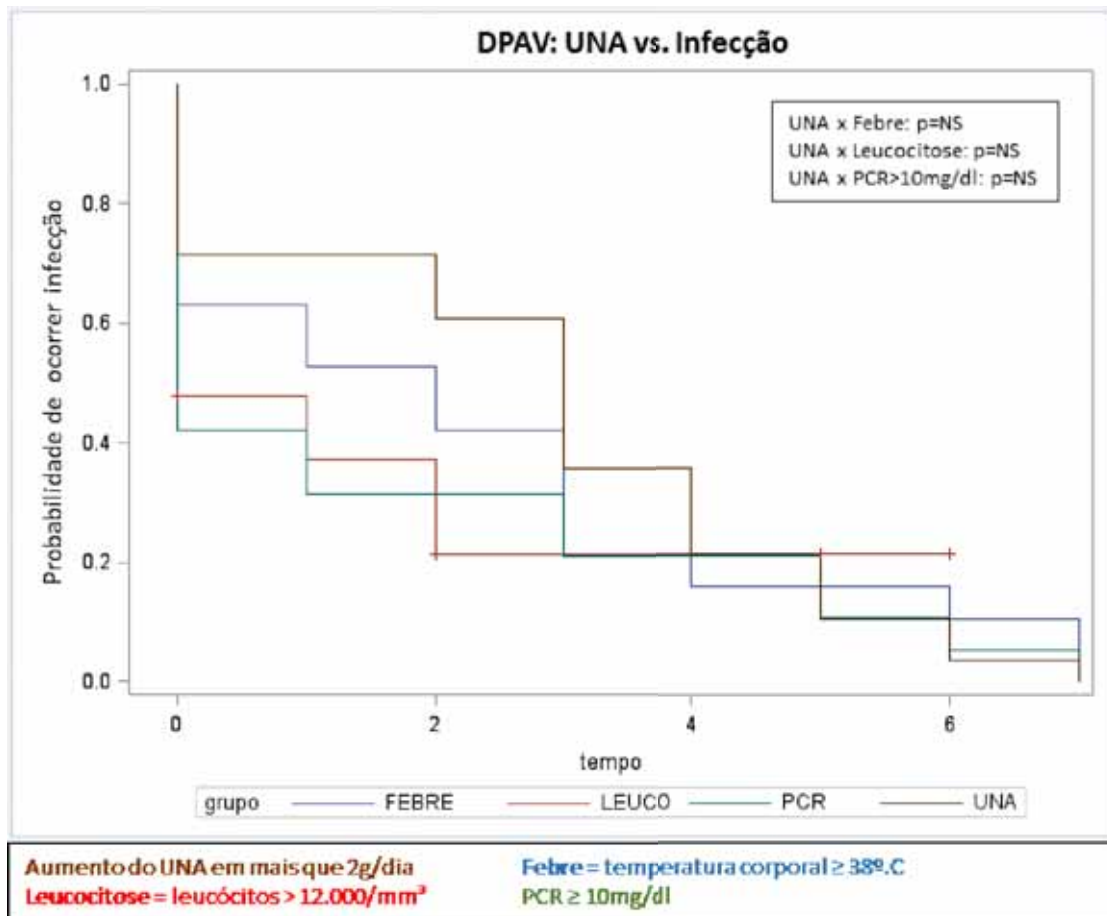


Figura 7. Curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com o aparecimento do aumento do UNA e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.

A **figura 7** mostra que nos pacientes em DP, o aumento do UNA não foi marcador precoce de infecção.

DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou que pacientes com LRA em HD e DPAV apresentaram hipercatabolismo de acordo com valores do BN. Além disso, BN e UNA foram utilizados como marcadores de infecção precoce quando comparados com aparecimento de febre, leucocitose e aumento de PCR nos pacientes em HD. Entretanto, BN e UNA não estiveram associados com maior risco de óbito em pacientes com LRA dialítica.

A população estudada foi de pacientes graves, com tempo de seguimento relativamente longo (em torno de 3 semanas), com mortalidade de 56,5%. Estes valores são compatíveis com dados da literatura que mostram que a mortalidade na LRA é variável (20 a 80%), dependendo do tipo da lesão renal e das condições clínicas apresentadas, permanecendo em torno de 60% nos pacientes críticos em diálise. Além disso, ocorrem maior tempo de internação e elevado custo hospitalar²²⁻²⁸.

Balanço nitrogenado negativo é uma condição esperada nos pacientes com LRA dialítica, já que estes se encontram frequentemente em condição de estresse metabólico, marcado por aumento da circulação de citocinas, hormônios catabólicos (catecolaminas, cortisol, glucagon) e acidose metabólica. Como resultado final, ocorrem proteólise e gliconeogênese intensas com degradação principalmente das proteínas do músculo esquelético^{2,5,29}.

Pacientes com LRA em diálise contínua podem apresentar maior catabolismo, principalmente devido às perdas de aminoácidos pelo dialisato (que são diretamente relacionadas ao seu fluxo), taxa de ultrafiltração, duração da diálise e tipo de membrana utilizada^{5,28}. Neste estudo, os pacientes realizaram menor tempo de diálise, porém com taxas de fluxos de dialisato e ultrafiltrado maiores que as terapias contínuas, o que pode ter levado à valores de BN semelhante aos encontrados nas demais modalidades dialíticas utilizadas³⁰⁻³².

Comparando os parâmetros de catabolismo entre os grupos de HD e DPAV, observamos que não houve diferença nos valores de BN e UNA. Em termos absolutos, dados da literatura mostram que modalidades de hemodiafiltração estendida, hemodiálise, hemofiltração e hemodiafiltração venovenosa contínua desencadeiam maior UNA e BN mais negativo do que os poucos estudos em diálise peritoneal^{3,18,30-35}.

Em 1993, Chima CS e cols³⁰, acompanhando 19 pacientes cirúrgicos com LRA em hemodiafiltração venovenosa contínua, verificaram BN médio de $-3,8 \pm 7,9$ g/dia, sendo que todos recebiam dieta parenteral com aporte protéico mínimo de 1,4g/kg/dia e 2600 kcal/dia. Posteriormente, Macias e cols³², avaliando prospectivamente 40 pacientes com LRA também em hemodiafiltração venovenosa contínua presenciaram BN mais negativo, em torno de $-7,1$ g/dia. Porém, estes pacientes apresentaram oferta calórico-protéica variável, o que pode ter contribuído para maior negativação do BN, em virtude de menor aporte de nutrientes. Mais recentemente Chua e cols³⁰, avaliando 7 pacientes com choque séptico em hemodiafiltração diária

estendida (8h/dia), identificaram BN bastante negativo (em torno de -10,7g/dia). Neste estudo alguns pacientes receberam aporte calórico-protéico muito abaixo do ideal, o que pode ter contribuído para o aumento do catabolismo. Além disso, o UNA extremamente alto (25 g/dia) provavelmente esteve associado à gravidade da doença de base dos pacientes estudados.

Além da modalidade dialítica, o aporte calórico-protéico também é fator determinante do catabolismo de pacientes com LRA dialítica. Estudo de intervenção de Fiaccadori e cols³³ comparou dois tipos de aporte calórico em pacientes com LRA em hemodiálise convencional (4h) e estendida (8h) em que todos recebiam nutrição parenteral com 1,5g/kg/dia. Dentre outros resultados, verificou-se que o BN dos pacientes foi positivo (em torno de 0,67g/kg). Considerando o grande número de condições associadas que podem levar o paciente ao hipermetabolismo, a modalidade de diálise e o aporte nutricional são fatores que podem contribuir para maior estado catabólico.

Com relação ao UNA, não existe uma classificação para o grau de catabolismo, o que seria interessante, já que seus valores não variam de acordo com a dieta. Pacientes em hemofiltração venovenosa contínua e/ou diafiltração diária estendida apresentam UNA entre 11,5 a 25g/dia³⁰⁻³⁷. Os pacientes em HD deste estudo apresentaram valores em torno de 15g/dia, o que está dentro da variação descrita na literatura.

Apesar de escassos, existem dados interessantes sobre o catabolismo de pacientes em diálise peritoneal. Góes e cols²⁰ mostraram que, em DPAV, a principal causa de catabolismo é o Kt/V limitado. Além disso, perdas de

proteínas (de 3 a 7g/sessão) também podem comprometer o estado nutricional destes pacientes, principalmente na presença de peritonite, situação em que as perdas tornam-se ainda maiores. Apesar das limitações, estudos deste grupo mostraram semelhanças nos dados de catabolismo dos pacientes em DPAV^{3,20}. Ponce e cols³, avaliando 150 pacientes, mostraram BN inicial de $-7,2 \pm 2,4$ g/dia que tornou-se menos negativo conforme ocorreram as sessões, sendo que na última, os valores foram minimamente negativos (em torno de -1 g/dia). Mais recentemente, Góes e cols²⁰ encontraram BN positivo em todos os pacientes em DPAV, inclusive naqueles em vigência de peritonite. No presente estudo, pacientes em DPAV apresentaram valores de BN similares ao de Ponce e cols e UNA superiores aos outros trabalhos.

Os dados do presente trabalho mostram claramente que pacientes com LRA submetidos a procedimento dialítico, tanto HD quanto DPAV, apresentam hipercatabolismo, condição que pode comprometer o estado nutricional dos pacientes. Através do UNA, é possível estimar a intensidade da degradação de proteína esquelética que estes pacientes apresentam. Considerando a média do UNA da população estudada em torno de 15,5g, estima-se perda de massa muscular em torno de 480g diariamente, conforme cálculo de Dickerson e cols¹⁷. Como a perda de massa muscular apresenta grande influência no prognóstico de pacientes hospitalizados e com doença renal, os dados desse estudo reforçam a importância e necessidade de intervenções nutricionais eficazes a fim de minimizar a intensidade destas perdas.

Após análise univariada dos parâmetros de catabolismo, nota-se ausência de associação com óbito. Na literatura, poucos estudos avaliaram a

correlação direta entre catabolismo e desfecho clínico importante. No trabalho de Leblanc e cols³⁴, que avaliou 38 pacientes críticos tratados por diálise contínua, foram encontrados valores médios de UNA de $13,6 \pm 7$ g/dia e taxa de catabolismo protéico normalizada de $1,75 \pm 0,82$ g/kg, porém fracamente associados com prognóstico. Scheinkestel e cols⁴ mostraram resultados interessantes ao acompanharem 50 pacientes em diálise contínua, onde o BN esteve diretamente associado com prognóstico hospitalar e em UTI. Além disso, cada aumento de 1gN/dia no BN, determinou aumento de 21% na sobrevida⁴.

Em DP, apenas um estudo avaliou a associação do BN com mortalidade. Ponce e cols³, ao avaliarem 150 pacientes em DPAV, verificaram que cada aumento de 1g/dia no BN geravam redução de 69% no risco de morte dos pacientes com LRA.

Avaliar o estado nutricional de pacientes com LRA não é simples, pois fatores cruciais como alteração no estado volêmico e estado inflamatório prejudicam a utilização fidedigna da maioria dos parâmetros de avaliação nutricional disponíveis na rotina clínica⁹. Estudo clássico de Fiaccadori e cols¹¹ mostrou que a desnutrição pré-existente, diagnosticada pela Avaliação Subjetiva Global, foi associada com pior prognóstico clínico, como maior tempo de internação, incidência de complicações agudas e mortalidade. Mais recentemente, membros da Sociedade Internacional de Metabolismo e Nutrição Renal divulgaram critérios de diagnóstico de WEP para pacientes com doença renal crônica e LRA. A terminologia WEP considera que condições além da inanição e intrinsecamente relacionadas com a doença renal estão

etiologicamente relacionadas com a depleção energético protéica. Dentre os principais fatores estão as toxinas urêmicas, acidose metabólica, resistência à insulina e inflamação. Pelos critérios estabelecidos para WEP na LRA, três deles foram aplicados no estudo, de forma diferenciada daquela originalmente proposta, considerando as dificuldades de utilização dos demais critérios, devido às condições clínicas de um paciente crítico²⁰.

De acordo com os níveis séricos de albumina, 97,5% dos pacientes apresentaram desnutrição no momento inicial, 49,1% de acordo com valores de colesterol e 27,3% conforme o IMC. Estes resultados mostram prevalências muito diferentes tratando-se de um mesmo diagnóstico. É importante ressaltar que na avaliação inicial, 99% dos pacientes apresentavam níveis de PCR acima de 1mg/dl, fator que pode ter contribuído para a redução dos níveis de albumina e colesterol, independente do estado nutricional. Com relação ao IMC, é importante destacar a dificuldade de estimar o real peso seco dos pacientes, sendo que a baixa prevalência de desnutrição, segundo este critério, pode ter sido consequente a um peso seco superestimado pelo edema. Classificando os pacientes de acordo com a sobrevida, não houve diferença nas prevalências de desnutrição de acordo com estes critérios.

Dados da literatura mostram associações importantes destes parâmetros com mortalidade em pacientes com LRA. Guimarães e cols³⁸, ao avaliarem pacientes críticos com LRA, identificaram níveis de colesterol sérico inferiores a 96mg/dl associados à redução de até 80% na sobrevida. Achados semelhantes foram observados entre Obialo e cols³⁹, estudando pacientes com LRA e ausência de insuficiência múltipla de órgãos, em que níveis inferiores a

150mg/dl estiveram associados à reduzida sobrevida. No mesmo estudo, nível sérico de albumina inferior a 3,5g/dl na avaliação admissional foi fator de risco para maior mortalidade. Apesar destes marcadores serem influenciados por outros fatores como prejuízo da função hepática, presença de estado inflamatório, sepse e hemodiluição, os estudos encontraram efeitos no prognóstico, após ajustes para fatores confundidores importantes como PCR^{39,40}. Apesar dos achados, a utilização destes métodos como diagnóstico nutricional na rotina clínica ainda é pouco sensível e específica, restringindo sua utilidade apenas à triagem de prognóstico.

Com relação ao IMC, Druml e cols⁴⁰, estudando mais de 5000 pacientes com LRA em diálise, identificaram que a obesidade (IMC entre 30 a 35kg/m²), exerce efeito protetor no risco de mortalidade intra-hospitalar (OR:0,81), quando comparada à níveis de IMC abaixo de 25kg/m², mostrando que a obesidade nem sempre está associada a desfechos adversos.

Classificando o estado nutricional apenas pelo IMC, não é possível determinar o tipo de tecido predominante, ou seja, massa muscular ou de gordura. De qualquer maneira, indivíduos com maior IMC provavelmente se beneficiarão de maior fonte de combustível energético, representados tanto pela gordura quanto pelos músculos. Outro benefício de maior IMC é a presença da leptina associada ao tecido adiposo. A leptina pode exercer efeitos imunomoduladores importantes, contribuindo para as hipóteses benéficas de maior IMC nesta população⁴⁰.

Neste estudo não foi aplicada a Avaliação Subjetiva Global, uma vez que um número elevado de pacientes estavam internados em UTI, inconscientes e acamados, o que traz pouca confiabilidade a este método. Portanto, não é possível afirmar se os métodos de diagnóstico nutricional escolhidos (albumina, colesterol e IMC) foram de fato associados à desnutrição na população com LRA. Porém, sabe-se que quando comparados ao óbito, não houve associação significativa.

Estes resultados reforçam a dificuldade de se encontrar parâmetros fidedignos de avaliação nutricional em pacientes com LRA, principalmente diante da influência que fatores como inflamação e alteração no estado de hidratação exercem na interpretação dos resultados.

Este estudo mostra, de forma inédita, a utilização de parâmetros de catabolismo como marcadores precoces de infecção.

Está bem descrito que o hipercatabolismo pode ser consequência do estresse metabólico presente em situações de inflamação, infecção e traumas². O estudo de Ganesan e cols³⁵, avaliou pacientes com LRA em diálise contínua e encontrou tendência à significância ($p=0,07$) entre a taxa de catabolismo protéico de pacientes sépticos ($1,69 \pm 0,4$ g/kg/dia) e não sépticos ($1,36 \pm 0,4$ g/kg/dia), confirmando o fato de que pacientes com inflamação e/ou infecção apresentam maior hipercatabolismo, evidenciado por aumento da taxa de catabolismo protéico.

A partir da experiência clínica de atendimento de pacientes com LRA dialítica onde são analisados diariamente BN e UNA, nosso grupo de pesquisa

notou que quando os pacientes apresentavam aumento de pelo menos 2 g no UNA e/ou redução de 2 g no BN, a presença de infecção era iminente. Pouco tempo depois estes processos infecciosos eram confirmados por marcadores clássicos como a presença de febre, níveis de PCR e número de leucócitos no hemograma. Apesar de febre, PCR aumentada e leucocitose serem condições comuns à inflamação e não especificamente à infecção, durante o acompanhamento dos nossos pacientes, constatou-se que 93% já estavam com antibioticoterapia no início do acompanhamento nutricional e que após o aparecimento destas condições, a troca e/ou ampliação dos antibióticos foi iniciada. A partir desta intervenção, foram confirmados novos agentes infecciosos, sugerindo fortemente que a instalação destas condições clínicas tenha sido consequente à quadro infeccioso.

A PCR é um biomarcador de infecção e inflamação, sendo comumente utilizada como triagem no reconhecimento precoce (primeiras 24 horas) de sepse⁴¹. Estudos avaliando o comportamento da PCR em diversas patologias de pacientes internados em UTI definiram valores de PCR acima de 10 mg/dl como sendo indicadores de processos infecciosos⁴²⁻⁴⁴. De acordo com a *International Sepsis Definitions Conference*, presença de febre (temperatura corporal acima de 38,0°C) e leucocitose (leucócitos acima de 12.000 células/mm³) são critérios para presença de sepse⁴⁴.

Neste estudo, aumento de no mínimo 2 g no UNA ou redução de 2 g no BN em 24 horas antecederam marcadores clássicos de processos infecciosos na população geral estudada e nos pacientes em HD. Na DPAV isto não

ocorreu, provavelmente devido ao número reduzido de pacientes e o estado catabólico inicial menos intenso.

É importante salientar que não houve variação na oferta de proteína dietética nos dias em que o BN foi analisado, o que confirma que a alteração do BN ocorreu pelo aumento do catabolismo e não pela redução do aporte protéico.

Este estudo mostrou que a concentração do nitrogênio uréico do dialisato foi o parâmetro que mais contribuiu para o aumento do UNA Conforme reportado por Kihara e cols⁴⁵, o nitrogênio do dialisato equivale em torno de 40% do nitrogênio total excretado. Portanto, este parâmetro pode ter sido o principal fator responsável pela detecção precoce da infecção, já que aumentou sensivelmente conforme início da infecção.

Desta forma, os dados obtidos neste estudo mostram que é possível utilizar novos marcadores precoces de processos infecciosos em pacientes com LRA em diálise.

CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que pacientes com LRA em HD e DPAV apresentaram catabolismo grave, evidenciado por BN negativo e valores elevados de UNA. Não houve associação de catabolismo e de parâmetros nutricionais com óbito. Alterações do BN e UNA foram marcadores precoces de processos infecciosos nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1- KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney . Kidney International Supplements.(2); 2012:1-138.
 - 2- Druml W. Nutritional support in acute renal failure. Handbook of Nutrition and the Kidney. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp.95-114.
 - 3- Ponce D, Berbel MN, Goes CR, Almeida CTP, Balbi AL High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(6):887-94.
 - 4- Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Baylei M, Davies A, Nyulasi I *et al.* Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill. anuric. ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. Nutrition 2003;19:909-16.
-

- 5- Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, Mueller BA. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(5): 600-13.
 - 6- Gervasio JM, Garmon WP, Holowatyj MR. Nutrition support in acute kidney injury. *Nutrition in Clinical Practice*, 2011; 26(4): 374-81.
 - 7- Berbel MN, Pinto MPR, Ponce D, Balbi. Nutritional aspects in acute kidney injury. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(5):587-592.
 - 8- Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury treated with non-dialysis and dialytic modalities. *Nephrology Dialysis Transplantation*. *Contin Med Educ*. 2009;1-7.
 - 9- Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013. 16:217-224.
 - 10- Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. *Hospital Pharmacy*. 2008;40(12):1081-87.
 - 11- Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:581-93.
-

- 12- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:31-8.
 - 13- Liano F, Pascual J. The Madrid acute renal failure study group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int.* 1996;50:811-8.
 - 14- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the Who Consultation of Obesity, Geneva, 3-5 June, 1997.
 - 15- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary care.* 1994; 21(1):55-67.
 - 16- Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.*1985;27:58-65.
 - 17- Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. *Hospital Pharmacy.* 2008;40(12):1081-87.
 - 18- Daugirdas JT, Van Stone JC. Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. In Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of Dialysis.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 333-42.
 - 19- Gabriel DP, Fernandez-Cean J, Balbi AL. Utilization of peritoneal dialysis in the acute setting. *Perit Dial Int.* 2007;29(3):328-31.
-

- 20- Goes CR, Berbel MN, Balbi AL, Ponce D. Metabolic implications of peritoneal dialysis in patients with acute kidney injury. *Peritoneal Dialysis International*.2013;33: 635–45.
 - 21- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Chauveau P, Cuppari L, Franch H *et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:391-8.
 - 22- Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, *et al.* Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30(9):2051-8.
 - 23- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.*1996;334(22):1448-60.
 - 24- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, *et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73.
 - 25- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-21.
 - 26- Chang CH, Lin CY, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, *et al.* Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock.* 2010;33(3):247-52.
-

- 27- Valette X, du Cheyron D. A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining "acute kidney insufficiency" in critically ill patients. *J CritCare*. 2013;28(2):116-25.
 - 28- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S *et al*. Acute Renal Failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
 - 29- Wiesen P, Overmeire LV, Delanaye P, Dubois B, Preiser JC. Nutrition disorders during acute renal failure and renal replacement therapy. *Journal of Parenteral and enteral Nutrition*. 2011;35(2):217-222.
 - 30- Chua HR, Baldwin I, Fealy N, Naka T, Bellomo R. Amino Acid Balance with extended daily diafiltration in acute kidney injury. *Blood Purif*. 2012;33:292-99.
 - 31- Chima CS, Meyer L, Hummell C, Bosworth, Heyka R, Paganini EP *et al*. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1993;3:1516-1521.
 - 32- Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regime on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *Journal of Parenteral and enteral nutrition*. 1995;20(1):56-62.
-

- 33- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Parenti E *et al.* Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1976-80.
- 34- Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J, Pichette V, Nolin L, Ouimet D *et al.* Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32(3):444-453.
- 35- Ganesan MV, Annigeri RA, Shankar B, Rao BS, Prakash KC, Seshadri R *et al.* The Protein Equivalent of Nitrogen Appearance in Critically Ill Acute Renal Failure Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Journal of Renal Nutrition*. 2009;19(2):161–166.
- 36- Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A, Morabito S, Castellano G, Regolisti G. Nutritional evaluation and management of AKI patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2013;23(3): 255-258.
- 37- Fiaccadori E, Cremaschi E, Regolisti G. Nutritional Assessment and delivery in renal replacement therapy patients. *Seminars in Dialysis*. 2011;24(2):169-175.
- 38- Guimarães SM, Lima EQ, Cipullo JP, Lobo SM, Burdmann EA. Low insulin growth factor-1 and hypocholesterolemia as mortality predictors in acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:3165-70.
-

- 39- Obialo CL, Okonofua EC, Nzerue MC, Tayade AS, Riley LJ. Role of hypoalbuminemia and hypocholesterolemia as copredictors of mortality in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1058-63.
- 40- Druml W, Metnitz B, Schaden E, Bauer P, Metnitz PGH. Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010;36:1221-8.
- 41- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med* 1999;340:448–54.
- 42- Witczak A, Juralowicz P, Modzelewski B, Gawlik M. C-reactive protein as a marker of postoperative septic complications. *Pol Przegl Chir.* 2012;84(2):93–98.
- 43- Orati JÁ, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonar sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(1):6-11.
- 44- Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013; 50(1): 23–36.
- 45- Kihara M, Ikeda Y, Fujita H, Miura M, Masumori S, Tamura K et al. Amino acid losses and nitrogen balance during slow diurnal hemodialysis in critically ill patients with renal failure. *Intensive Care Med.* 1997;23:110-13.
-

Revisão

*Avaliação do catabolismo protéico como método
de acompanhamento nutricional na lesão renal aguda*

A lesão renal aguda (LRA) é uma condição clínica onde ocorre queda da função renal. Caracteriza-se pelo aumento dos níveis séricos de creatinina, podendo ocorrer redução do débito urinário¹. Evidências epidemiológicas sustentam o fato de que pequenas alterações nestes parâmetros são suficientes para causar importantes consequências clínicas, como aumento da mortalidade². Condições como choque séptico, grandes cirurgias, choque cardiogênico e hipovolemia estão entre as principais causas de LRA em pacientes críticos³.

Geralmente presente no contexto de insuficiência de múltiplos órgãos, a LRA converge para estados pró-oxidativos e inflamatórios acentuados, acarretando não apenas consequências primárias como acúmulo de produtos nitrogenados e líquidos, como completa alteração no metabolismo de macronutrientes^{4,5,6}. Atingindo cerca de 5 a 6% dos pacientes em Unidades de Terapia Intensiva, a necessidade de procedimentos dialíticos, bem como suas consequências consumptivas no estado nutricional, contribuem negativamente como importantes coadjuvantes no cenário das altas taxas de mortalidade desta população^{3,6}.

Hiperglicemia, hipercatabolismo e hipertrigliceridemia são a tríade das alterações nutricionais na LRA. Consequente a diversos mecanismos, as principais causas relacionam-se à resistência à ação da insulina, ativação do catabolismo protéico e inibição da lipólise, as quais são etiologicamente envolvidas na patogênese da desnutrição⁶. A insulina apresenta efeitos anticatabólicos e sua deficiência está relacionada ao consumo de proteína muscular consequente à redução da síntese protéica e aumento da proteólise⁷. A resistência a sua ação é o principal estímulo ao catabolismo protéico

muscular no paciente com LRA. Outros fatores estão associados ao estado catabólico, como acidose metabólica, secreção de hormônios catabólicos (catecolaminas, glucagon, glicocorticóides), hiperparatireoidismo, supressão da atividade do hormônio de crescimento, liberação de proteases e de mediadores inflamatórios⁶.

O hipercatabolismo tem sido descrito como a principal alteração nutricional na LRA. De modo geral, em torno de 400 gramas de proteínas corporais são sintetizadas e degradadas a cada dia, como parte do fluxo contínuo de aminoácidos⁸. Na LRA, principalmente em vigência de estresse metabólico, o transporte de aminoácidos para o músculo esquelético está alterado e a síntese de proteínas inibida. Condições relacionadas ao estado crítico dos pacientes, como jejum e suporte nutricional inadequado também contribuem para a desaminação e oxidação dos aminoácidos para geração de energia. Nestas condições, em torno de 125 g de proteínas teciduais são rapidamente degradadas diariamente, deteriorando precipitadamente as funções celulares⁸⁻¹¹.

Outro importante coadjuvante no impacto do catabolismo proteico é a terapia renal substitutiva (TRS). Métodos de TRS causam ativação do catabolismo principalmente através das perdas de aminoácidos para o dialisato e liberação das citocinas, ativando o estado inflamatório. Além disso, métodos que utilizam convecção promovem perdas ainda maiores de proteínas no dialisato quando comparados à difusão¹². De maneira geral, entre 4 a 16 g de aminoácidos são perdidos nas terapias hemodialíticas contínuas, dependendo da modalidade e filtro utilizados¹³⁻¹⁹. Perdas consideráveis de albumina, em torno de 15 g/sessão, são observadas com a utilização de filtros *high-cutoff*²⁰.

Já nas modalidades estendidas, as perdas são menores, em torno de 4 a 6 g^{12,18}. Na diálise peritoneal de alto volume, aproximadamente 4 g de proteínas totais são perdidas, com valores duplicados em condições de peritonite²¹.

Muitos autores já mostraram, de forma consistente, o estado catabólico que o paciente em hemodiálise é submetido^{22,23}. Ikizler e cols²² evidenciaram que durante uma sessão de hemodiálise convencional houve aumento de 96% nas perdas de proteína corporal total (proteína muscular e visceral) e de 164% da proteína muscular. Adicionalmente a estes achados, verificaram que 2 horas após o término da HD, a quebra protéica corporal total permaneceu aumentada, resultando em hipercatabolismo persistentemente elevado. Profundos efeitos na homeostase das proteínas, como aumento da oxidação de aminoácidos e lipídeos, em detrimento da oxidação de carboidratos também foram observados²².

Outras hipóteses sugeridas para as causas do catabolismo causado pela HD são o uso cada vez menos frequente de membranas bioincompatíveis e a indução da produção de interleucina-6, caspase 3 e ubiquitina, que podem ser os mecanismos principais na indução ao processo de quebra e redução da síntese protéica^{10,12,23}.

As citocinas inflamatórias ativam o catabolismo protéico, suprimem o apetite, aumentam a lipólise e aumentam o gasto energético de repouso¹⁰. Agindo no sistema nervoso central, regulam neurotransmissores, induzindo à anorexia e perda de massa magra. Finalmente, as citocinas facilitam o efluxo de aminoácidos do músculo esquelético durante a HD, exacerbando o estado hipercatabólico do paciente¹⁰.

O conceito de Catabolismo

Catabolismo pode ser definido como a liberação excessiva de aminoácidos do músculo esquelético. Esta demanda aumentada ocorre pela alteração na homeostase, para a síntese de novas proteínas, resultando em grande redistribuição do músculo para o fígado. Consequentemente, aminoácidos são extraídos da circulação pelo fígado culminando em gliconeogênese e aumento da produção de uréia em grande escala. Finalmente, ocorre um desequilíbrio no *pool* de aminoácidos plasmáticos e no fluido intracelular, com utilização alterada⁶.

Historicamente existem três definições de hipercatabolismo. A primeira, citada por Parsons e cols²⁴ em 1961, define hipercatabolismo como um aumento de pelo menos 60 mg/dl na uréia sérica em 24 horas. Posteriormente, Schier e cols²⁵ chamaram de hipercatabólicos os pacientes que apresentaram aumento de pelo menos 30 mg/dl no nitrogênio uréico sérico e 1 mg/dl na creatinina sérica, associados a um dos seguintes fatores: aumento superior a 1mEq/l/dia no potássio sérico, níveis séricos de ácido úrico superiores a 15 mg/dl, fósforo sérico superior a 8 a 10 mg/dl ou redução no bicarbonato sérico superior a 2 mEq/l/dia. Mais recentemente e de forma mais completa, Druml e cols⁶ propuseram o cálculo do aparecimento de nitrogênio uréico como medida para estimar a extensão do catabolismo de pacientes com LRA.

Aparecimento de Nitrogênio Uréico

Como o nitrogênio é produto final da degradação das proteínas e a maioria das perdas ocorre através da urina, é possível estimar as perdas protéicas dosando o nitrogênio uréico pela coleta da urina de 24h. Entretanto, além do nitrogênio uréico, é necessário somar o nitrogênio não uréico, presente na forma de amônia, ácido úrico, creatinina e ácido úrico e o nitrogênio perdido nas fezes. Para facilitar a mensuração final, foi definido como valor fixo de 2 g para nitrogênio não uréico e 2 g para nitrogênio fecal²⁶⁻²⁸. Por fim, são acrescentadas as perdas insensíveis, resultantes do suor e pele²⁹.

O UNA é uma medida menos trabalhosa para estimar a taxa de catabolismo protéico, devendo avaliar a uréia presente em todos os fluidos corporais, como sangue, urina e dialisato¹⁰. Em pacientes com LRA, o UNA pode ser calculado através da fórmula mostrada na figura 1.

Pacientes com LRA em TRS contínua apresentam UNA variando de 11 a 18g/dia, dependendo da modalidade³⁰⁻³³, o que significa degradação de 60 a 112g de proteína diariamente, mesmo com ofertas protéicas adequadas. Modalidades de TRS estendidas ou com menor tempo de duração podem acarretar UNAs maiores, alcançando 25g/dia^{34, 35}.

UNA (g/dia) = excreção de nitrogênio uréico urinário + alterações no pool de nitrogênio uréico

$$= (\text{NUU} \times \text{V}) + (\text{NUS2} - \text{NUS1}) \times 0,006 \times \text{PC} + (\text{PC2} - \text{PC1}) \times \text{NUS2}/100$$

NUU = nitrogênio uréico urinário (g/dia) - V = volume urinário (litros) - NUS1 = nitrogênio uréico sérico do 1º. dia (mg/dl) - NUS2: nitrogênio uréico sérico do 2º. dia (mg/dl) - PC1 = peso corporal(kg) do primeiro dia e PC2= peso corporal (kg) no segundo dia

Figura 1. Cálculo do aparecimento de nitrogênio uréico (UNA) em pacientes com LRA⁶.

Na presença de perdas substanciais pelo trato gastrointestinal, o nitrogênio uréico perdido nas fezes ou fístulas gastrointestinais deve ser considerado, multiplicando-se o volume pelo NUS2. Nos indivíduos em diálise, o nitrogênio eliminado no dialisato deve ser necessariamente adicionado ao cálculo final do UNA⁶. Finalmente, as perdas insensíveis, provenientes do suor e pele, podem ser estimadas multiplicando-se o peso seco do paciente por 0,031³⁶.

Para encontrar a perda do equivalente protéico, ou seja, o total de proteína, multiplica-se o UNA por 6,25. Para avaliar a perda de massa magra proveniente do músculo esquelético, multiplica-se o equivalente por 5, já que o músculo contém em torno de 20% de proteína⁶.

Taxa de Catabolismo Protéico (TCP)

A TCP é uma medida de degradação das proteínas obtida através da multiplicação do UNA pelo equivalente protéico de 6,25, uma vez que a proteína equivale a 16% do nitrogênio^{9,10}. O resultado final pode estimar a ingestão protéica dos indivíduos estáveis clinicamente. Já em pacientes críticos e instáveis, a taxa de catabolismo protéico refletirá a intensidade do catabolismo, pois o produto do metabolismo da uréia não será proveniente apenas da proteína ingerida, mas também da degradação da proteína muscular³⁰. Ao dividir a TCP pelo peso seco do paciente, obtém-se a TCP normalizada (TCPn), que permite visualizar e interpretar de melhor forma a taxa de catabolismo individual do paciente, além de estimar o mínimo de oferta protéica necessária para suprir as demandas desta taxa¹⁰.

Na LRA diversos estudos mostram que a TCPn de pacientes em TRS contínua varia de 1,4 a 1,8g/kg/dia^{30,31,32,37}. Diante disso, ofertas protéicas iguais ou superiores a este valor tornam-se necessárias para minimizar os gastos energético-protéicos apresentados por eles. Há poucos estudos avaliando os valores da TCPn em pacientes submetidos à TRS estendida e os valores estudados estão em torno de 1,5g/kg/dia³⁷.

Diante da diversidade etiológica dos pacientes com LRA, o cálculo da TCPn torna-se extremamente útil e aplicável na rotina clínica, com objetivo de minimizar erros de cálculos e futuros comprometimentos nutricionais. No entanto, é importante ressaltar que para maior precisão, os cálculos devem ser baseados na cinética da uréia e coleta total do dialisato^{6,30}.

Balanço Nitrogenado (BN)

O BN permite estimar a proteína utilizada pelo organismo e o grau do catabolismo. É obtido de forma simples, através da diferença entre ingestão e perdas de nitrogênio. O equilíbrio do nitrogênio é obtido quando a oferta de proteínas é suficiente para repor as perdas nitrogenadas da urina, fezes, cicatrizações, descamação das células epiteliais e suor¹⁰. Quando a oferta iguala ou excede estas perdas, o paciente atinge BN neutro ou positivo. Oferta inferior faz com que o indivíduo passe a utilizar outras fontes de substrato energético para suprir tais funções, como as proteínas musculares.

Como o nitrogênio é liberado durante o catabolismo protéico e a maioria é excretada na urina na forma de uréia, pode-se afirmar que o BN é um poderoso método para identificar a intensidade de degradação protéica¹⁰.

Em pacientes estáveis, o BN desejável deve ser mantido entre 4 a 6 g/dia. Porém, em pacientes críticos, estes valores são praticamente inatingíveis. Diante disso, manter BN o menos negativo possível torna-se a opção mais adequada nestes pacientes. Apesar do suporte nutricional não direcionar o paciente com LRA ao anabolismo, um BN minimamente negativo certamente reduzirá a intensidade das perdas de massa celular corporal, reduzindo de forma importante o risco de morte^{9,10}.

Para classificar a intensidade do catabolismo de pacientes com LRA, Druml e cols⁶ propuseram três níveis de classificação: hipercatabolismo leve (BN entre 0 e -4,9g/dia), moderado (BN entre -5,0 e -10,0) e grave (BN maior

que -10g/dia). Atualmente a determinação do grau de catabolismo na LRA vem se consagrando como importante ferramenta de acompanhamento nutricional⁵.

Recentemente, Fiaccadori e cols⁵ propuseram as necessidades energéticas (kcal/Kg/dia) e protéicas (g/Kg/dia) de pacientes com LRA, indicadas de acordo com o grau de catabolismo. Estas recomendações reforçam a importância de quantificar a extensão do estado catabólico do paciente a fim de realizar oferta nutricional mais adequada. De modo inédito, a via de dieta também foi indicada conforme o grau de catabolismo do paciente. A tabela 1 mostra estas recomendações.

Tabela 1. Recomendações de macronutrientes e via de dieta baseada no grau de catabolismo de pacientes com LRA⁵.

Macronutrientes	Recomendações	Via de Dieta
Energia	25 (máximo 30) kcal/kg/dia	
Proteínas		
Sem catabolismo Sem diálise	0,8 (máximo 1,0) g/kg/dia	Via oral, Suplementação
Catabolismo moderado Em diálise	1,2 a 1,5g/kg/dia	Via enteral ou enteral + parenteral
Catabolismo grave Em diálise (TRSC ou HDE)	1,7 a 2,0g/kg/dia	Via enteral ou enteral + parenteral

TRSC= Terapia renal substitutiva contínua – HDE= hemodiálise estendida

Chua e cols³⁴, avaliando pacientes com LRA em HD diária estendida (8 horas/sessão), mostraram que o hipercatabolismo inicial foi grave, evidenciado por BN de -10,7 g/dia. Entretanto, a oferta protéica foi extremamente baixa, variando de 1 a 12 g de proteína/dia. Ainda assim, valores de UNA muito altos (25g) comprovaram uma importante degradação protéica nestes pacientes. Apenas Fiaccadori e cols³⁷ mostraram BN positivo (0,30 g/dia) em pacientes que receberam dieta parenteral fixa com 1,5 g/kg de proteína e 30 kcal/kg de energia submetidos a TRS estendida (8 horas) ou convencional (4 horas) diárias. Outros estudos com pacientes em TRS contínua com diferentes ofertas protéicas descreveram BN variando entre -2 a -7g/dia^{18, 30, 31}.

Góes e cols²¹ estudando pacientes com LRA dialítica encontraram níveis de catabolismo menos acentuados ao avaliarem 208 sessões de Diálise Peritoneal de Alto Volume (DPAV). Balanço nitrogenado positivo, variando de 0,5 a 1,4g/dia foi observado nos pacientes, independente da presença de peritonite. BN pouco negativo associou-se à dose adequada de Kt/V (em torno de 3, semanalmente), etiologia isquêmica da LRA e indicação de diálise por hipervolemia. Ponce e cols³⁸ mostraram resultados semelhantes. Avaliando 150 pacientes em DPAV durante 7 sessões contínuas, observaram BN de -7,2±2,4 na primeira sessão, evoluindo positivamente para -1,1±0,7 na sexta (última) sessão. Os pacientes incluídos apresentaram Kt/V semanal de 3,5±0,7 e predomínio de necrose tubular aguda isquêmica (50%) nos sobreviventes, fatores que podem ter contribuído positivamente para a melhora gradativa do catabolismo.

A **figura 2** mostra os cálculos necessários para determinar e estimar o grau de catabolismo de pacientes com LRA.

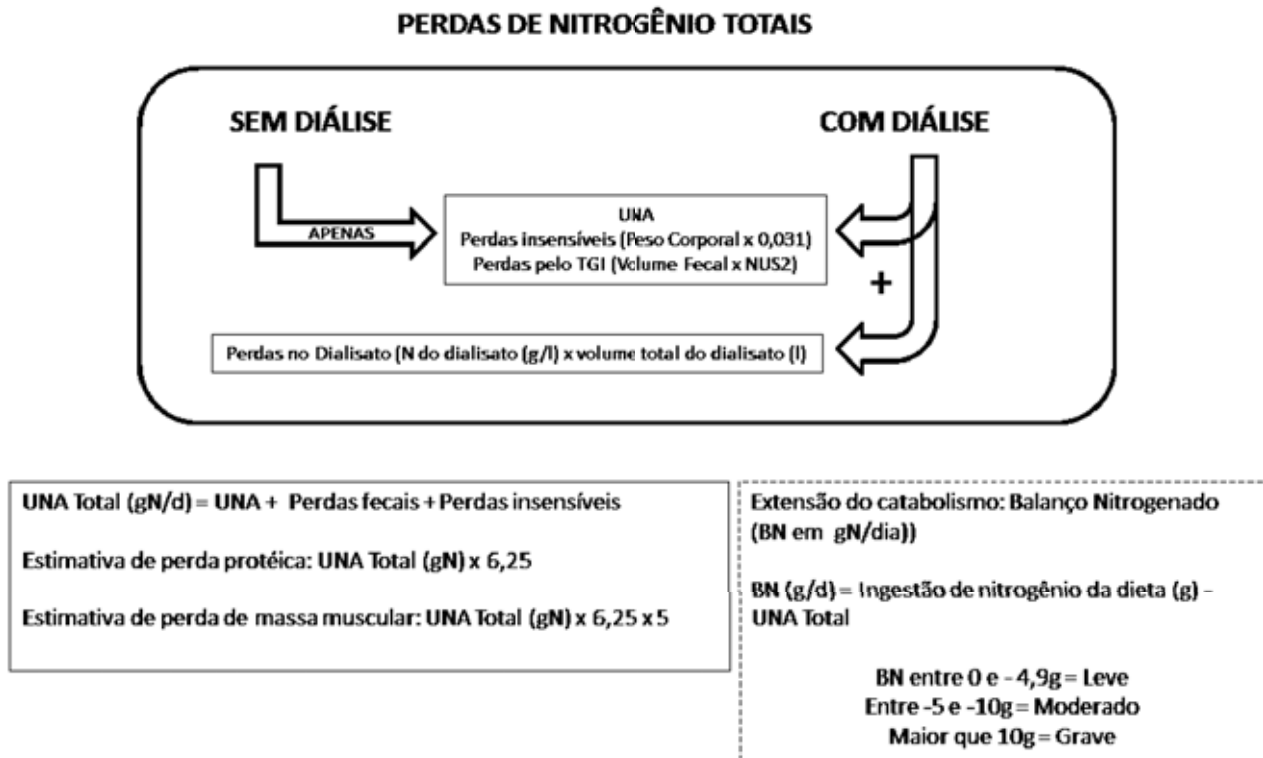


Figura 2. Cálculo do grau de catabolismo de pacientes com LRA⁶.

É importante lembrar que o nitrogênio equivale a 46,7% da molécula de uréia. Portanto, para encontrá-lo, deve-se multiplicar a uréia por 0,467.

Para calcular o BN, as perdas totais de nitrogênio devem ser subtraídas da quantidade de nitrogênio dietético ingerido.

O nitrogênio ingerido é obtido através da quantidade de proteína da dieta convertida em gramas de nitrogênio, dividindo-se o valor protéico (em gramas) por 6,25 (uma vez que 6,25g de proteína geram 1g de nitrogênio).

Na literatura dois importantes estudos avaliaram a associação do BN com mortalidade. Scheinkestel e cols³⁹ mostraram que o BN de pacientes em TRS contínua, recebendo elevada oferta de proteína, foi diretamente associado com melhor prognóstico hospitalar e em Unidade de Terapia Intensiva. Para cada aumento de 1g/dia no BN destes pacientes, a probabilidade de sobrevivência aumentava em 21%. Mais recentemente, Ponce e cols³⁹ avaliando as indicações e limitações da DPAV encontraram estabilização dos valores do BN após a 5ª. sessão. Além disso, a avaliação de 150 pacientes mostrou redução de 31% no risco de morte após 3 sessões de DPAV.

Diagnóstico nutricional na LRA

Assim como em outras patologias, não existe um único método de diagnóstico nutricional nos pacientes com LRA, pois trata-se de condição clínica com limitações importantes, tais como presença de estado inflamatório e condição volêmica variada⁴⁰.

Dentre os métodos existentes, os marcadores laboratoriais como albumina, prealbumina e colesterol são os mais utilizados na rotina clínica, porém, podem estar reduzidos independentes da desnutrição, por serem marcadores de fase aguda. A contagem total de linfócitos apresenta baixa especificidade enquanto as alterações no peso corporal, medida importante na rotina nutricional de qualquer paciente, torna-se pouco confiável na LRA, já que a alteração do estado hídrico do paciente pode superestimar o peso real e não mostrará perda de massa magra. Medidas antropométricas, como dobras

cutâneas e circunferências do braço, também são muito influenciadas pelo grau de edema. O cálculo do gasto energético basal deve ser realizado preferencialmente pela calorimetria indireta, sendo pouco utilizada na rotina hospitalar devido ao seu custo elevado. Sua substituição pelas fórmulas preditoras pode superestimar a taxa real, diante da dificuldade de estimar o peso seco do paciente²⁰.

A Avaliação Subjetiva Global (ASG) é um método de diagnóstico nutricional consagrado na LRA pela sua associação com desfechos clínicos importantes, sendo muito simples de ser aplicada⁴¹. Embora diferenças que dependam dos avaliadores possam ocorrer, a capacitação e treinamento do nutricionista pode reduzir os erros inerentes à subjetividade do método. Porém, a ASG é utilizada para diagnóstico inicial, não podendo ser usada para acompanhamento nutricional durante hospitalização destes pacientes.

CONCLUSÕES

Diante da imprecisão dos métodos convencionalmente utilizados para avaliação e acompanhamento do estado nutricional de pacientes hospitalizados, como IMC, dobras cutâneas, circunferências do braço e exames bioquímicos, os parâmetros do catabolismo protéico (BN, UNA e TCPn) surgem como principais medidas aplicáveis nesta população. Porém, cálculos exatos e perfeita coleta do dialisato são imprescindíveis para uma interpretação adequada dos resultados.

REFERÊNCIAS

- 1- KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney . Kidney International Supplements.(2); 2012:1-138.
 - 2- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG *et al.* Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:1-8.
 - 3- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S *et al.* Acute Renal Failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
 - 4- Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A, Morabito S, Castellano G, Regolisti G. Nutritional evaluation and management of AKI patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2013;23(3): 255-258.
 - 5- Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013. 16:217-224.
 - 6- Druml W. Nutritional support in acute renal failure. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp.95-114.
-

- 7- Price SR, Bailey JL, Wang X, et al. Muscle wasting in insulinopenic rats result from activation of the ATP dependent ubiquitin-proteosome proteolytic pathway by a mechanism including gene expression. *J Clin Invest* 1996; 98:1703–1708.
 - 8- Guyton & Hall. *Tratado de Fisiologia Médica*. Saunders Elsevier. 12ed. 2011.
 - 9- Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. *Hospital Pharmacy*. 2008;40(12):1081-87.
 - 10- Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, Mueller BA. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(5):600-13.
 - 11- Dominic SC, Raj YS, Tzamaloukas AH. Hypercatabolism in dialysis patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2008;17:589-594.
 - 12- Maursetter L, Kight C, Mennig J, Hofmann M. Review of the mechanism and nutrition recommendations for patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Nutrition in Clinical Practice*, 2011;26(4):382-90.
 - 13- Davenport A, Roberts NB. Amino acid losses during continuous high-flux hemofiltration in the critically ill patient. *Crit Care Med* 1989;17:1010-1014.
-

- 14- Frankenfield DC, Badellino MM, Reynolds HN, Wiles CE 3rd, Siegel JH, Goodarzi S. Amino acid loss and plasma concentration during continuous hemodiafiltration. *J Parenter Enteral Nutr.* 1993;17:551-561.
 - 15- Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S, Gopal I, Seacombe J, Daskalakis M, Boyce N. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs.* 2002;25:261-68.
 - 16- Maxvold NJ, Smoyer WE, Custer JR, Bunchman TE. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis.
 - 17- Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein-O, Volk T et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:444-53.
 - 18- Kihara M, Ikeda Y, Fujita H, Miura M, Masumori S, Tamura K et al. Amino acid losses and nitrogen balance during slow diurnal hemodialysis in critically ill patients with renal failure. *Intensive Care Med.* 1997;23:110-13.
 - 19- Lim VS, Bier DM, Flanigan MJ, et al: The effect of hemodialysis on protein metabolism: A leucine kinetic study. *J Clin Invest.* 1993;91:2429-2436.
 - 20- Fiaccadori E, Cremaschi E, Regolisti G. Nutritional Assessment and delivery in renal replacement therapy patients. *Seminars in Dialysis.* 2011;24(2):169-175.
-

- 21- Goes CR, Berbel MN, Balbi AL, Ponce D. Metabolic implications of peritoneal dialysis in patients with acute kidney injury. *Peritoneal Dialysis International*.2013;33: 635–45.
 - 22- Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, et al: Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 282:E107-116..
 - 23- Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT et al. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:1440-1445.
 - 24- Parsons FM, Hobson SH, Blagg CR, McCracken BH. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. *Lancet*. 1961; i:129.
 - 25- Schrier RW. Acute renal failure. *Kidney Int*. 1979;15:205-16.
 - 26- Folin O. Laws governing the chemical composition of urine. *Am J Physiol*. 1905;13:66-115.
 - 27- Jeevanandam M, Young DH, Ramias L, Schiller WR. AMinoaciduria of severe trauma. *Am J Clin Nutr*. 1989;49:814-822.
 - 28- Mackenzie TA, Clark NG, Bistran BR, Flatt JP, Hollowell EM, Blackburn GL. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients: a review and supporting data for a previously technique. *J Am Coll Nutr*. 1985;4:575-581.
-

- 29- Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.*1985;27:58-65.
- 30- Chima CS, Meyer L, Hummell C, Bosworth, Heyka R, Paganini EP et al. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993;3:1516-1521.
- 31- Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regime on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *Journal of Parenteral and enteral nutrition.* 1995;20(1):56-62.
- 32- Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J, Pichette V, Nolin L, Ouimet D et al. Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. *American Journal of Kidney Diseases.* 1998;32(3):444-453.
- 33- Ganesan MV, Annigeri RA, Shankar B, Rao BS, Prakash KC, Seshadri R et al. The Protein Equivalent of Nitrogen Appearance in Critically Ill Acute Renal Failure Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Journal of Renal Nutrition.* 2009;19(2):161–166.
- 34- Chua HR, Baldwin I, Fealy N, Naka T, Bellomo R. Amino Acid Balance with extended daily dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2012;33:292-99.
-

- 35- Hynote ED, McCamish MA, Depner TA, Davis PA. Amino acid losses during hemodialysis: effects of high-solute flux and parenteral nutrition in acute renal failure. *J Parenter Enteral Nutr.* 1995;19(1):15-21.
- 36- Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 1985;27(1):58-65.
- 37- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Parenti E *et al.* Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1976-80.
- 38- Ponce D, Berbel MN, Goes CR, Almeida CTP, Balbi AL High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):887-94.
- 39- Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Baylei M, Davies A, Nyulasi I *et al.* Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill. anuric. ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19:909-16.
- 40- McCarthy MS, Phipps SC. Special nutrition challenges: current approach to acute kidney injury. *Nutrition and Clinical Practice.* 2014;29(1):56-62
- 41- Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, Rotelli CF, Tortorella G, Borghetti A. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:581-93.
-

Artigo para Publicação

Alterações do catabolismo protéico como marcadores precoces de infecção em pacientes com Lesão Renal Aguda em Hemodiálise

INTRODUÇÃO

Lesão renal aguda (LRA) é uma complicação frequente em pacientes críticos. Fator de risco independente para maior morbidade e mortalidade, a LRA ocasiona alterações no metabolismo de diversos nutrientes, contribuindo de forma importante para piora do estado nutricional^{1,2}.

O hipercatabolismo é a alteração mais importante e pode ser definido como liberação excessiva de aminoácidos do músculo esquelético. Esta situação ocorre pela alteração na homeostase para a síntese de novas proteínas, resultando em grande quantidade de aminoácidos redistribuídos do músculo para o fígado³. Os principais fatores envolvidos na gênese do catabolismo são a resistência insulínica, a acidose metabólica, a secreção de hormônios catabólicos (catecolaminas, glucagon, glicocorticóides), o hiperparatireoidismo, a supressão da atividade do hormônio de crescimento e a liberação de proteases e de mediadores inflamatórios⁴.

A extensão do grau do catabolismo pode ser estimada por fórmulas como balanço nitrogenado (BN), aparecimento de nitrogênio uréico (UNA) e taxa de catabolismo protéico, que têm se tornado importantes ferramentas nutricionais para determinação do consumo das reservas de massa magra⁴.

Por serem marcadores de degradação protéica, manifestação tipicamente presente em quadros infecciosos, questiona-se se BN e UNA podem ser marcadores precoce de infecção.

Diante disso, os objetivos deste estudo foram determinar o grau de catabolismo de pacientes com LRA em Hemodiálise (HD) e analisar se BN e UNA podem ser marcadores precoces de infecção e mortalidade nestes pacientes.

METODOLOGIA

Estudo tipo coorte prospectiva que avaliou pacientes maiores de 18 anos, internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (HCFMB-UNESP), acompanhados pelo Grupo da LRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica, de março de 2011 a dezembro de 2012.

Foram estudados pacientes com LRA, conforme critérios do Acute Kidney Injury Network (AKIN)⁵, com quadro clínico sugestivo de Necrose Tubular Aguda (NTA), em hemodiálise (HD: 4 ou 6 horas/sessão), oferta alimentar pela via enteral ou parenteral e acompanhamento mínimo de 24 horas após início da terapia dialítica.

Foram excluídos pacientes com LRA de outras etiologias, insuficiência renal crônica avançada (creatinina sérica basal >4 mg/dl), necessidade de terapia renal substitutiva crônica (diálise ou transplante renal), ingestão alimentar por via oral ou que apresentaram redução da oferta calórica e protéica após inclusão no estudo.

Os pacientes foram submetidos a protocolo para avaliação do estado nutricional e detecção de infecção, composto por dados clínicos, avaliação nutricional (Índice de Massa Corpórea, dosagem de colesterol e albumina), cálculo do UNA e BN e detecção de infecção. UNA e BN foram calculados diariamente através das fórmulas abaixo:

BN = nitrogênio dietético – UNA

Nitrogênio dietético = proteína da dieta/6,25

UNA (g/dia) = excreção do nitrogênio uréico urinário + variação do nitrogênio uréico corporal + nitrogênio uréico do dialisato (g/dia) + Perdas insensíveis + Perdas fecais

$$\text{UNA} = (\text{NUU} \times \text{V}) + (\text{NUS2} - \text{NUS1}) \times 0,006 \times \text{PC} + (\text{NUD} \times \text{VD}) + (0,031 \times \text{PC}) + 2\text{g}$$

Perdas insensíveis⁶: $0,031 \times \text{PC}$

Perdas fecais: 2g/dia^7

*A uréia sérica foi convertida em nitrogênio, dividindo-se seu valor por 2,14, já que a molécula de nitrogênio equivale a 46,7% da molécula de uréia.

Onde:

BN:	balanço nitrogenado
UNA:	aparecimento do nitrogênio uréico
NUU:	concentração de nitrogênio uréico urinário (g/dia)
V:	volume urinário (litros)
NUS1 e NUS2:	nitrogênio uréico sérico (mg/dl) nos dias 1 e 2
PC:	peso corporal (kg)
NUD:	nitrogênio uréico do dialisato (g/l)
V:	volume do dialisato (litros)

Para a estimativa do grau de catabolismo, foi utilizada a classificação proposta por Druml W², baseada no BN (gNdia): leve (0 a -4,9), moderado (-5 a -10) e grave (> -10).

Para a quantificação do nitrogênio do dialisato foram coletadas 3 amostras do ultrafiltrado, drenados 1 hora após o início, na metade e no final da diálise.

O diagnóstico de infecção foi realizado de acordo com a presença de febre (temperatura corporal acima de 38.0°C), leucocitose (leucócitos acima de 12.000/mm³) ou níveis séricos de PCR acima de 10mg/dl, avaliados diariamente.

Hipercatabolismo foi definido como redução de 2g/dia no BN ou aumento de 2g no UNA dentro de 24h. Portanto, o número de dias para piora do catabolismo foi comparado com o número de dias para o aparecimento dos critérios de infecção.

Os pacientes foram acompanhados em conjunto com a equipe médica até a alta nefrológica hospitalar (na presença de recuperação parcial ou completa da função renal) ou óbito.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos como mediana ou média e desvio padrão, conforme características de normalidade.

Para a associação do BN e UNA com mortalidade foi realizada análise univariada através de teste t ou Mann-Whitney.

Para avaliar se BN e UNA foram marcadores precoces de infecção foram construídas curvas de Kaplan-Meyer e a comparação das curvas foi realizada através do teste Logrank. Para comparações múltiplas das curvas utilizou-se o teste Logrank com ajuste de Bonferroni.

Foi utilizada como nível de significância estatística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 96 pacientes no estudo. Na **tabela 1** são apresentadas suas características clínicas, nutricionais e laboratoriais. De acordo com os dados do balanço nitrogenado, a população apresenta catabolismo grave. Não houve associação dos parâmetros de catabolismo com óbito, conforme mostrado na **tabela 2**.

Como mostrado na **tabela 3**, a redução de 2 g/dia do BN (parâmetro de piora do catabolismo, conforme definido anteriormente) e aumento de pelo menos 2g/dia no UNA, antecederam a presença dos demais parâmetros de infecção.

Nas **figuras 1 e 2** são apresentadas as curvas mostrando a probabilidade de infecção de acordo com a redução do BN ou aumento do aparecimento do UNA e de parâmetros de infecção em pacientes que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento. A redução do BN (figura 1) antecedeu, de modo significativo, o aparecimento de febre ($p=0,0031$), leucocitose ($p=0,0014$) e elevação do PCR acima de 10 mg/dl ($p<0,005$), o mesmo ocorrendo em relação ao aumento do UNA (febre: $p=0,001$; leucocitose: $p<0,001$ e PCR >10 mg/dl: $p<0,001$) conforme mostrado na figura 2.

DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou que pacientes com LRA em HD apresentaram hipercatabolismo grave conforme valores do BN e UNA. Tais parâmetros de catabolismo não estiveram associados com mortalidade, mas foram marcadores precoces de processos infecciosos. Estes dados não foram encontrados na literatura até o momento.

Pacientes em TRS contínua (TRSC) costumam apresentar maior catabolismo, principalmente devido às perdas de aminoácidos pelo dialisato, que são diretamente relacionadas à taxa de fluxo do mesmo, taxa de ultrafiltração, duração da diálise e tipo de membrana utilizadas^{3,8,9}. Dados da literatura mostram que modalidades de diafiltração estendida, hemodiálise, hemofiltração e hemodiafiltração venovenosa contínua promovem maior geração de UNA e BN mais negativo⁹⁻¹⁴.

Chima CS e cols⁹, em 1993, acompanhando 19 pacientes no pós-operatório com LRA em hemodiafiltração venovenosa contínua, verificaram BN médio de $-3,8 \pm 7,9$ g/dia, sendo que todos recebiam dieta parenteral com aporte protéico mínimo de 1,4g/kg/dia e 2600kcal/dia. Posteriormente, Macias WL e cols¹⁰ avaliando prospectivamente 40 pacientes com LRA também em hemodiafiltração venovenosa contínua, mostraram BN mais negativo, em torno de -7,1g/dia. Porém, estes pacientes apresentaram oferta calórico-protéica variável, o que pode ter contribuído para BN mais negativo em virtude de menor aporte de nutrientes. Mais recentemente, Chua HR e cols¹³ avaliando

pacientes em diafiltração diária estendida (8h/dia) em apenas 7 pacientes com choque séptico, identificaram BN bastante negativo, em torno de -10,7g/dia. Convém ressaltar que neste estudo alguns pacientes receberam aporte calórico-protéico muito abaixo do ideal, com alguns permanecendo inclusive em jejum, situações que podem ter contribuído para o aumento do catabolismo. Além disso, o UNA extremamente alto (25g/dia) provavelmente esteve associado à gravidade da doença de base dos pacientes estudados. No presente estudo, os pacientes realizaram menor tempo de diálise, porém com taxas de fluxos de dialisato e ultrafiltrado maiores que as terapias contínuas, o que pode ter levado à valores de catabolismo semelhante aos encontrados nas modalidades contínuas.

Com relação ao UNA, não existe uma classificação para o grau de catabolismo, o que seria interessante, já que estes valores não variam de acordo com a dieta. Pacientes em hemofiltração venovenosa contínua e/ou diafiltração diária estendida apresentam UNA entre 11,5 a 25g/dia⁹⁻¹³, valores semelhantes aos encontrados neste estudo (em torno de 15g).

Neste estudo, a análise dos parâmetros de catabolismo não mostrou associação com óbito. Na literatura, poucos estudos encontraram correlação direta entre catabolismo e desfecho clínico importante. Leblanc e cols.¹¹ avaliando 38 pacientes críticos tratados por TRSC, encontraram valores médios de UNA de 13,6±7g/dia e TCPn de 1,75±0,82g/kg, porém fracamente associados com prognóstico. Scheinkestel e cols.¹⁵ mostraram resultados interessantes acompanhando 50 pacientes em TRSC. BN foi diretamente associado com prognóstico hospitalar e em UTI e cada aumento de 1gN/dia no

BN, determinou aumento de 21% na sobrevida. Fatores como exclusão de pacientes com tempo inferior a 24 horas em diálise (portanto, mais graves e com maior mortalidade) e a realização de HD com menor tempo de duração (que pode ter reduzido as perdas de aminoácidos) podem justificar a ausência de associação entre catabolismo e óbito em nosso estudo.

De forma inédita na literatura, este trabalho utilizou parâmetros de catabolismo como marcadores precoces de infecção.

Está bem descrito que o hipercatabolismo pode ser consequência de estresse metabólico, presente em situações de inflamação, infecção e traumas^{2,4}. O estudo de Ganesan¹², avaliou pacientes com LRA em TRSC e encontrou tendência à significância ($p=0,07$) entre TCPn de pacientes sépticos (1.69 ± 0.4 g/kg/dia) e não sépticos (1.36 ± 0.4 g/kg/dia), sugerindo o fato de que pacientes com inflamação e/ou infecção apresentam maior hipercatabolismo.

A partir da experiência clínica do grupo que conduziu este estudo, foi observado que quando os pacientes apresentavam aumento de pelo menos 2g no UNA e/ou redução de 2g no BN em 24 horas, a presença de infecção era iminente, sendo poucos dias depois confirmada por marcadores clássicos como a presença de febre, níveis de PCR elevados ou leucocitose.

Neste estudo notamos que a concentração do nitrogênio uréico do dialisato foi o parâmetro que mais contribuiu para o aumento do UNA nestes pacientes. Conforme reportado por Kihara e cols¹⁶, o nitrogênio do dialisato equivale em torno de 40% do nitrogênio total excretado. Portanto, este

parâmetro pode ter sido o principal fator responsável pela detecção precoce da infecção, já que aumentou sensivelmente conforme seu início. Além disso, é importante ressaltar que não houve variação na oferta de proteína dietética nos dias em que o BN foi analisado e que, portanto, o BN foi alterado pelo aumento do catabolismo e não pela redução do aporte protéico.

Como conclusão, este estudo mostrou que o aumento do UNA e a redução do BN não estiveram associados com mortalidade, mas foram marcadores precoces de processos infecciosos em pacientes com LRA e HD.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Características dos pacientes avaliados.

Variáveis Clínicas	Valores
Sexo Masculino (%)	63,5
Idade (anos)	62 (52-72)
Enfermaria:	
Cirúrgica (%)	21
Médica (%)	79
Internação em UTI (%)	87,5
Dias de Internação	18 (12-29)
Dias em Diálise	5 (4-9)
Kt/V recebido/sessão	1,11±0,30
Creatinina sérica inicial (mg/dl)	3,8(2,9-5,0)
Uréia sérica inicial (mg/dl)	169±66
Etiologia da LRA	
Isquêmica (%)	38,4
Nefrotóxica (%)	4,2
Mista (%)	9,4
Septica (%)	48
DRC prévia (%)	31,3
ATN-ISS	67,5 (52-80)
DM (%)	18,7
HAS (%)	45,8
IMC (kg/m ²)	
< 60 anos	27,3 (23,9 – 29,3)
> 60 anos	25,5 (22,1 – 28,7)
BN (gN/dia)	-8,74 (-14,2;-3,75)
UNA (gN/dia)	15,55 (10,38;22,04)

Tabela 1. Continuação

Variáveis Clínicas	Valores
Grau de Catabolismo (%)	
Leve	12,5
Moderado	30,2
Grave	41,2
Oferta calórica (kcal/kg/dia)	24,4(12,3-24,9)
Oferta protéica (g/kg/dia)	1,0 (0,60-1,48)
Óbito (%)	53,1

UTI: Unidade de Terapia Intensiva, LRA: lesão renal aguda, DRC: doença renal crônica, ATN-ISS: Acute Tubular Necrosis-Individual Severity Score, DM: diabetes melito, HAS: hipertensão arterial sistêmica

Tabela 2. Análise univariada dos marcadores de catabolismo associados com óbito na população estudada.

Variáveis de catabolismo	Óbito	Não óbito	P
BN (g/dia)	-8,74 (-13,91;-2,84)	-8,96 (-14,47;-4,38)	0,40
UNA (g/dia)	16,44 (9,67-22,23)	17,23 (11,16-22,76)	0,60

Tabela 3. Comparação entre o número de dias para surgimento de parâmetros de infecção e número de dias para piora do BN e aumento do UNA.

Parâmetros de infecção	BN			UNA		
	Dias para infecção	Dias para redução do BN	p	Dias para infecção	Dias para aumento do UNA	p
Febre	2 (1-4)	1 (0-2)	<0,001	2 (1-4)	1 (0,75-1)	<0,001
PCR>10mg/dl	2 (1,5-4,5)	1 (0-1)	<0,001	2 (1,5-4,5)	1 (0-1)	<0,001
Leucocitose	2,5 (1-4)	1 (0-1)	<0,001	2,5 (1-4)	1 (0,25-1)	<0,001

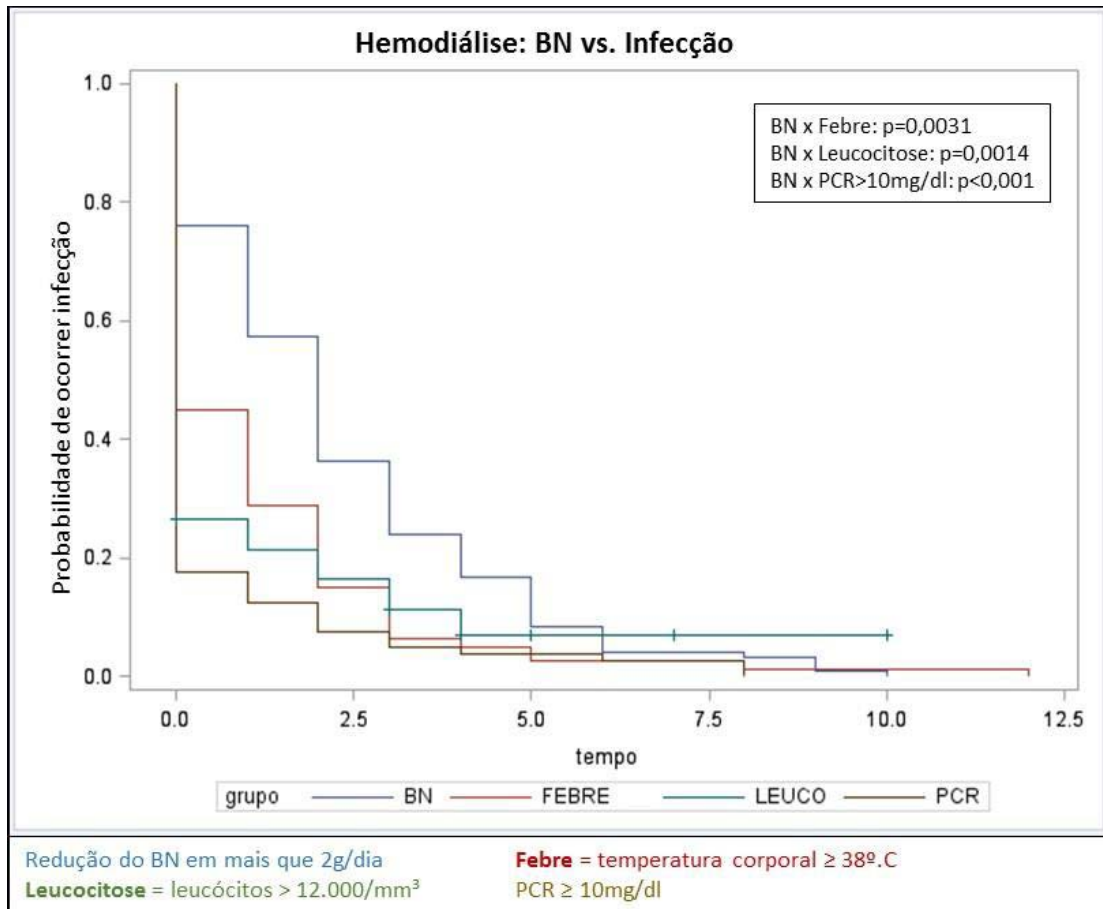


Figura 1. Curvas para ocorrência de piora do BN e surgimento de parâmetros de infecção, em pacientes em hemodiálise que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento.

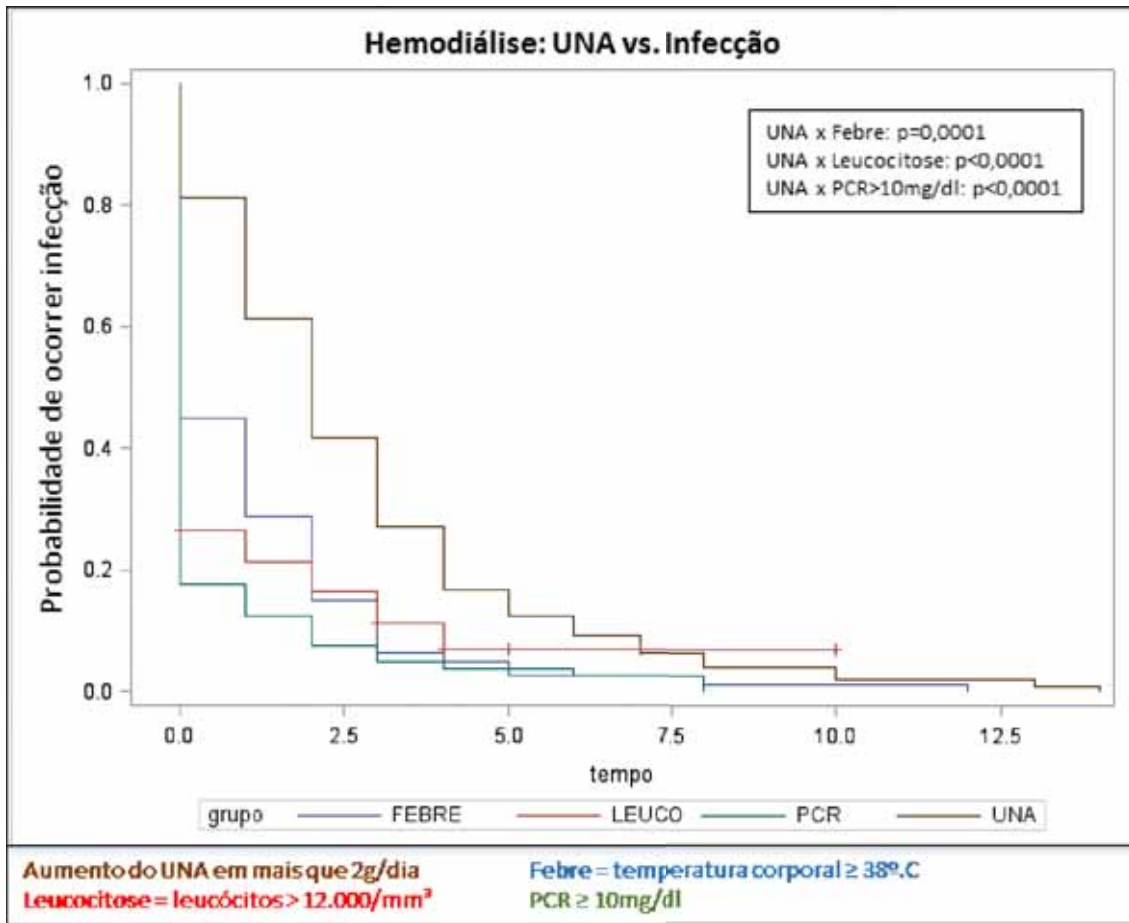


Figura 2. Curvas para ocorrência de aumento do UNA e surgimento de parâmetros de infecção, em pacientes em hemodiálise que apresentaram processos infecciosos durante acompanhamento .

REFERÊNCIAS

- 1- KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney . Kidney International Supplements.(2); 2012:1-138.
 - 2- McCarthy MS, Phipps SC. Special nutrition challenges: current approach to acute kidney injury. Nutrition and Clinical Practice.2014;29(1):56-62
 - 3- Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, Mueller BA. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. Pharmacotherapy. 2008;28(5): 600-13.
 - 4- Druml W. Nutritional support in acute renal failure. Handbook of Nutrition and the Kidney. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp.95-114.
 - 5- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG *et al.* Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:1-8.
 - 6- Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. Kidney Int.1985;27:58-65.
 - 7- Dickerson RN. Using nitrogen balance in clinical practice. Hospital Pharmacy. 2008;40(12):1081-87.
-

- 8- Maursetter L, Kight C, Mennig J, Hofmann M. Review of the mechanism and nutrition recommendations for patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Nutrition in Clinical Practice*, 2011;26(4):382-90.
 - 9- Chima CS, Meyer L, Hummell C, Bosworth, Heyka R, Paganini EP et al. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993;3:1516-1521.
 - 10- Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, Miller ME, Clark WR, Mueller BA. Impact of the nutritional regime on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *Journal of Parenteral and enteral nutrition.* 1995;20(1):56-62.
 - 11- Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J, Pichette V, Nolin L, Ouimet D et al. Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. *American Journal of Kidney Diseases.* 1998;32(3):444-453.
 - 12- Ganesan MV, Annigeri RA, Shankar B, Rao BS, Prakash KC, Seshadri R et al. The Protein Equivalent of Nitrogen Appearance in Critically Ill Acute Renal Failure Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Journal of Renal Nutrition.* 2009;19(2):161–166.
 - 13- Chua HR, Baldwin I, Fealy N, Naka T, Bellomo R. Amino Acid Balance with extended daily dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2012;33:292-99.
-

- 14- Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Parenti E *et al.*
Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1976-80.
 - 15- Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Baylei M, Davies A, Nyulasi I *et al.*
Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill. anuric. ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19:909-16.
 - 16- Kihara M, Ikeda Y, Fujita H, Miura M, Masumori S, Tamura K *et al.* Amino acid losses and nitrogen balance during slow diurnal hemodialysis in critically ill patients with renal failure. *Intensive Care Med.* 1997;23:110-13.
-



Anexa

Anexo 1 – Parecer do comitê de Ética em Pesquisa.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 01 de agosto de 2011.

Of. 314/11-CEP

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. André Luiz Balbi
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu.

Prezado Dr. André

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 3938-2011) "**Avaliação nutricional evolutiva e comparativa de pacientes com Injúria Renal Aguda submetidos a diferentes métodos de diálise**", a ser conduzido por Marina Nogueira Berbel, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator, parecer **favorável**, aprovado em reunião do CEP de **01 de Agosto de 2.011**.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Ao final da execução do Projeto, apresentar ao CEP "**Relatório Final de Atividades**".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP.