

**LIDIANE SILVA RODRIGUES TELINI**

**Efeitos da redução no conteúdo de sódio da dieta sobre o volume de água corporal e marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre

**Orientador: Prof. Dr. Pasqual Barretti**

**Botucatu - SP  
2010**

---

Este trabalho foi realizado na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu com suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, Processo nº07/56699-1.

*“O mais importante da vida não é a  
situação em que estamos, mas a direção  
para qual nos movemos”*



*Dedicatória*

**Ao meu marido, Wagner,**  
Por todos os momentos de apoio, incentivo, dedicação.  
“Você é meu *TUDO*”.

**Aos meus pais, José Antonio e Suleir,**  
A quem devo tudo que sei e que sou.

**Às minhas irmãs, Liliane, Lais, Loane e Leandra**  
Por estarem presentes na minha vida sempre.

**Aos meus sogro e sogra, Renato e Maria Helena,**  
Por participarem incentivando cada passo meu.

**À minha cunhada, Renata,**  
Por ser uma irmã, companheira e sempre disposta a ajudar.

**Aos meus avós, Cristino, Ana Rosa e Clotilde,**  
Por torcerem sempre por mim.

**A Deus,**  
Sem *ELE* nada é possível....



*Agradecimientos*

Ao **Prof. Dr. Pasqual Barretti**, meu orientador, que inteligentemente me deu as linhas mestras, pelo seu apoio e conhecimento transmitidos durante a elaboração deste trabalho. Agradeço muito a sua atenção, paciência e os ensinamentos prestados.

Aos **Professores Dr. Luis Cuadrado Martin e Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori**, pelas orientações e sugestões dadas para o melhor aproveitamento desta tese. A vocês toda minha gratidão, respeito e admiração.

À **enfermeira Gabriela de Carvalho Beduschi**, pelo companheirismo, amizade e pela colaboração na coleta de dados que foram utilizados nesta tese.

À **equipe de nutricionistas da Unidade de Diálise**, pelo apoio, incentivo e amizade.

À **secretária Cecília** pela sua solicitude, carinho e eficiência.

Aos **funcionários da Unidade de Diálise**, pelo carinho e apoio.

À **equipe do laboratório experimental de Doenças Tropicais**, em especial **Dra. Sueli**, pelo apoio e realização das dosagens imunológicas.

À **equipe do Laboratório de Análises Clínicas** da Faculdade de Medicina, em especial **Dra. Adriana, Nádia e Marcos**, pela prontidão e competência na realização das dosagens bioquímicas.

Aos secretários **do Departamento de Clínica Médica**, pelo carinho e presteza.

Aos **pacientes da Hemodiálise**, sem os quais seria impossível a realização deste estudo.

A **todos os meus amigos**, por sempre torcerem por mim.

A todos que, de qualquer maneira contribuíram para a realização deste trabalho. Muito obrigada!





## *Sumário*

Resumo	
Abstract	
I Introdução.....	
II Objetivos.....	19
III Pacientes e Métodos.....	21
1 Delineamento.....	22
2 Protocolo de Estudo.....	22
3 Dados clínicos e demográficos.....	24
4 Exames laboratoriais .....	25
5 Avaliação de estado nutricional .....	27
6 Prescrição dialítica .....	29
IV Análise Estatística.....	31
V Resultados.....	33
1 Dados clínicos .....	35
2 Exames laboratoriais.....	38
3 Avaliação do estado nutricional.....	43
4 Associações entre variação do volume de água extracelular e evolução da proteína c reativa e da $\alpha$ -1 glicoproteína ácida.....	46
5 Quantificação da prescrição dialítica.....	48
VI Discussão.....	49
VII Referências.....	55
Anexos.....	60

Os dados originais (brutos) deste trabalho encontram-se em disco compacto, na 2ª contracapa deste volume.



*Resumo e Abstract*

Telini, LSR. Efeitos da redução no conteúdo de sódio da dieta sobre o volume de água corporal e marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. Botucatu, 2010. 70p. Dissertação. (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## **RESUMO**

A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes por hemodiálise (HD) crônica é elevada, com risco de morte 10 a 20 vezes maior que o da população geral. Muitos mecanismos têm sido propostos para a gênese das DCV nesses pacientes, como hipervolemia, hipertensão arterial, dislipidemia e elevação do produto cálcio-fósforo, sendo que atualmente a inflamação tem sido apontada como fator de risco independente e associada óbito por essas doenças. Recentemente, a possibilidade da expansão de volume ser uma das causas de inflamação foi considerada em pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva, sendo que aqueles com edema periférico tinham maiores concentrações da proteína C reativa (PCR), do que aqueles sem edema. Nesses casos, o edema da parede intestinal poderia favorecer a translocação de endotoxinas com conseqüente inflamação. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da diminuição da quantidade de sódio na dieta sobre a evolução do volume de água corporal, dos marcadores nutricionais e marcadores inflamatórios em pacientes em HD. Foram incluídos pacientes adultos, tratados regularmente por HD há pelo menos 30 dias, com níveis séricos da PCR maiores que 0,7 mg/dl. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo A, constituído de 21 pacientes para os quais foram prescritas dietas com redução em 2 gramas do teor de sódio em relação à dieta habitual e grupo B, controle, com 18 pacientes. Na primeira, 8<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas foram determinados marcadores inflamatórios, bioquímicos, hematológicos, nutricionais, e a quantificação da prescrição dialítica. Quanto às características basais não houve diferenças significantes entre os grupos. Os marcadores bioquímicos e hematológicos não variaram significantemente nos grupos estudados, assim como o volume de água corporal, água intracelular e extracelular à bioimpedância elétrica (BIA), o ganho de peso interdialítico a pressão arterial sistólica e diastólica. No entanto, o grupo A apresentou diminuição significativa dos níveis séricos da PCR,  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida

( $\alpha$ -1 GA), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), em relação ao início da intervenção. No grupo B não houve variações significantes nas concentrações séricas dos marcadores inflamatórios, durante o período de observação. Em seguida, os pacientes foram redistribuídos, de acordo com a presença ou não de redução da água extracelular em dois grupos, o grupo C, composto por pacientes que não apresentaram redução e o grupo D, por aqueles que evoluíram com redução da água extracelular. Para a PCR e  $\alpha$ -1 GA, apenas o grupo D mostrou diminuição dos níveis desses marcadores inflamatórios. Os resultados relativos aos marcadores nutricionais não apresentaram variações entre os três momentos considerados. Os resultados obtidos mostraram que a prescrição de dieta restrita em sódio influenciou na evolução dos marcadores inflamatórios, podendo se especular que este efeito possa ser devido à redução do volume extracelular ou atenuação de ação do sódio, como indutor de resposta inflamatória.

**Palavras-chave:** Inflamação, sódio, dieta, hemodiálise, insuficiência renal crônica.

**Telini, LSR.** Effects of dietary content reduction on body water volume and inflammatory markers in chronic renal failure patients treated by hemodialysis.

## **ABSTRACT**

Cardiovascular mortality is excessively high in chronic hemodialysis (HD) patients with risk of death 10 to 20 times higher when compared to the general population. Several mechanisms have been proposed to explain cardiovascular disease (CVD) genesis in HD patients, as hypervolemia, hypertension, lipid disorders and high calcium-phosphorus product; actually inflammation has been considered as an independent risk factor associated to death by CVD. Recently the hypothesis of inflammation induction by volume expansion was stated in edematous patients with congestive heart failure which presented higher C reactive protein (CRP) concentrations than those without edema. Possibly, intestinal wall edema could favor endotoxins translocation resulting in inflammatory response. The aim of this study was to evaluate, in HD patients, the effects of dietary sodium reduction on body water volume, inflammatory and nutritional markers evolution. Adult patients on regular HD for at least 30 days, with CRP serum levels higher than 0.7 mg/dl were enrolled to study and randomized in two groups: group A, with 21 patients treated by sodium reduction of 2 grams in their habitual diet and group B, with 18 control patients. At baseline, 8<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> weeks inflammatory, biochemical, hematological and nutritional markers were determined as well as the quantification of delivered dialysis dose. Baseline characteristics were similar between groups and biochemical and hematological markers did not show significant changes in the groups, as well as body volume, intracellular and extracellular water (by electrical bioimpedance), interdialytic weight gain, systolic and diastolic blood pressure. However, group A patients presented significant reduction of PCR,  $\alpha$ -1 acid glycoprotein, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 serum levels, in relation to the initial evaluation. Group B patients did not show significant variations in the inflammatory markers serum levels during the study. After, patients were redistributed in two new groups according to presence or absence of extracellular water reduction, group C, composed by patients without and group D, formed by those presenting extracellular water reduction during the study. For PCR and  $\alpha$ -1 acid glycoprotein, only the group D had significant serum levels reduction. Nutritional

markers did not present significant variations in both groups. According to present data the dietary sodium restriction attenuated the inflammation in HD patients; suggesting that extracellular volume reduction or blockade of sodium direct action can be involved in the observed results.

**Key words:** inflammation, sodium, dietary, hemodialysis, chronic kidney disease.



# *I Introdução*



A mortalidade cardiovascular em pacientes com doença renal crônica (DRC) tratados por hemodiálise (HD) é muito elevada, com risco de morte 10 a 20 vezes maior que a população geral<sup>1,2</sup>. Complicações como hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular encefálico e doença arterial coronariana são freqüentemente relatadas, constituindo, em conjunto, a principal causa de óbito nesses pacientes<sup>1</sup>. Muitos mecanismos têm sido propostos para a gênese das doenças cardiovasculares em pacientes hemodialisados, destacando-se, dentre outros, hipervolemia, hipertensão arterial, dislipidemia e elevação do produto cálcio-fósforo<sup>3</sup>. Mais recentemente a inflamação foi identificada como fator de risco para essas doenças<sup>4</sup>.

Associação independente entre marcadores inflamatórios, como albumina sérica, proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), e outros, com o risco de óbito em pacientes com DRC foi diversas vezes relatada<sup>1,4,5</sup>. Entre as possíveis causas de inflamação nos indivíduos tratados por HD destacam-se: o contato do sangue com o circuito extracorpóreo e com a membrana de diálise, a passagem de contaminantes presentes na solução de diálise, acessos vasculares com próteses sintéticas, retenção de citocinas, acidose e infecções sistêmicas<sup>5,6</sup>.

Inflamação e expansão do volume extracelular são comuns em pacientes com DRC e se associam, potencialmente, às complicações cardiovasculares<sup>7,8</sup>. A possibilidade da expansão de volume ser uma das causas de inflamação foi considerada inicialmente no estudo de Niebauer et al.<sup>9</sup>, em pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva, sendo observado que aqueles com edema periférico tinham concentrações significativamente maiores da PCR, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e endotoxinas do que aqueles sem edema. Após tratamento com diurético, houve redução significativa das concentrações de endotoxinas.

Ortega et al.<sup>10</sup>, avaliando pacientes com DRC em tratamento conservador, observaram que a expansão do volume, avaliada pelo peptídeo natriurético atrial, era fator preditivo da presença de inflamação. Ávila Dias et al.<sup>11</sup>, em estudo envolvendo 183 pacientes, observaram que apenas o volume extracelular foi significativo e independentemente associado com inflamação, sugerindo o papel da expansão de volume na patogênese da resposta inflamatória. Gonçalves et al.<sup>12</sup> observaram, em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico, que os níveis sanguíneos de endotoxinas foram maiores em pacientes com sinais de hipervolemia quando comparados aos normovolêmicos. Recentemente, Wang et al.<sup>8</sup> observaram, em pacientes em diálise peritoneal, que aqueles com congestão circulatória apresentaram maior prevalência de desnutrição, menor média da circunferência muscular do braço e da ingestão alimentar, ao lado de maior mediana da PCR. Hipoteticamente, o edema da parede intestinal associado à expansão de volume favoreceria a translocação bacteriana e de endotoxinas com conseqüente resposta inflamatória<sup>7,9</sup>.

O conteúdo de sódio na dieta<sup>13</sup> e a concentração deste íon na solução de diálise<sup>14</sup> têm, em pacientes dialisados, estreita correlação com o ganho de peso interdialítico e o controle da pressão arterial, sendo deste modo possível que se correlacionem com o volume de água corporal e com os marcadores do estado inflamatório.

Nenhum estudo de intervenção, de nosso conhecimento, anteriormente avaliou a influência da prescrição de dietas com reduzido conteúdo de sódio ou da diminuição da concentração deste íon na solução de diálise, sobre a evolução do estado inflamatório em pacientes dialisados.



## *II Objetivo*

Avaliar a influência da diminuição da quantidade de sódio na dieta sobre a evolução do volume de água corporal, dos marcadores nutricionais e inflamatórios em pacientes hemodialisados.



### **III** *Pacientes e Métodos*

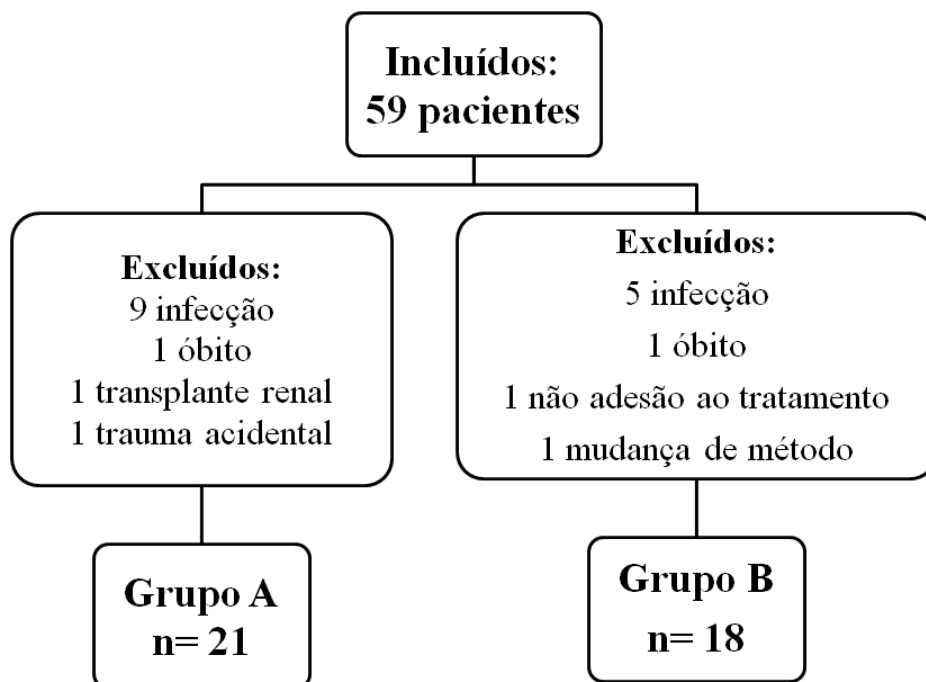
## 1 DELINEAMENTO

Trata-se de estudo clínico de intervenção, prospectivo, randomizado e controlado, de “intenção de tratar”, em pacientes tratados por HD na Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Brasil. Foi calculado um número mínimo de 20 pacientes em cada grupo para detectar diferença de 100 pg/mL nas concentrações do TNF- $\alpha$ , com desvio-padrão de 150 pg/mL, para o poder estatístico de 0,8 e erro alfa de 0,05. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu em 04/dezembro/2006 (ANEXO 1), tendo os pacientes incluídos assinado termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2).

## 2 PROTOCOLO DE ESTUDO

Foram incluídos pacientes adultos com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de DRC terminal, tratados regularmente por HD, há pelo menos 30 dias, com diagnóstico de inflamação caracterizado pela ocorrência de níveis séricos da PCR igual ou maior que 0,7 mg/dL. Este valor correspondeu à mediana da PCR do total de 119 pacientes tratados por HD, no período correspondente ao início do estudo. Foram critérios de exclusão: processos infecciosos agudos confirmados por critérios clínicos e/ou exames complementares; doenças inflamatórias agudas, tuberculose, uso de antibióticos nos dois últimos meses, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias, DPOC, uso de cateter venoso central e sorologia positiva para o vírus HIV.

Entre abril de 2007 e fevereiro de 2009, 59 pacientes foram incluídos. Através de sorteio 33 foram alocados no grupo A, constituído por pacientes tratados com redução de 2 gramas de sódio na dieta prescrita, em relação à ingestão habitual, obtida por registro alimentar de três dias; e 26 no grupo B, controle, constituído por pacientes que não sofreram nenhuma modificação em sua prescrição inicial. Os pacientes de ambos os grupos foram seguidos pela mesma nutricionista, durante todo o período de estudo. No período de intervenção, doze pacientes do grupo A foram excluídos, nove por infecção (cinco de corrente circulatória, três de vias respiratórias e uma de fístula artério-venosa), um por óbito (de causa não determinada), um por transplante renal e um por trauma accidental. No grupo B, foram excluídos oito pacientes, cinco por infecção (duas de pele, duas de corrente circulatória e uma de fistula artério-venosa), um por óbito (por sepse), um por não adesão ao tratamento dialítico e um por mudança de método. Assim, 39 pacientes, 21 do grupo A e 18 do grupo B, concluíram o protocolo de estudo (Figura 1).



**Figura 1** - Distribuição dos pacientes nos grupos de estudo após randomização: grupo A, tratado com redução de 2 gramas no conteúdo de sódio na dieta e grupo B, controle.

Os pacientes foram acompanhados por 16 semanas consecutivas, tendo os pacientes do grupo A recebido reforço e reorientação a cada avaliação acerca da dieta restrita em sódio. Na primeira, oitava e décima sexta semanas foram avaliados dados clínicos e demográficos; laboratoriais (marcadores inflamatórios, bioquímicos e hematológicos); marcadores nutricionais (ingestão alimentar, avaliação subjetiva global, antropometria e bioimpedância elétrica); bem como a quantificação da prescrição dialítica. Na 16ª semana, foi também avaliada a associação entre a variação do volume de água extracelular, medido pela bioimpedância elétrica e a variação das concentrações séricas da PCR e da  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida ( $\alpha$ -1 GA).

### 3 DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

Através de consulta aos prontuários médicos, registros clínicos da Unidade de Diálise e acompanhamento durante o estudo foram coletados os seguintes dados: doença renal de base, tempo de diálise (meses), sexo, idade, presença de diabetes, tabagismo ativo, medicações em uso, pressão arterial, ganho de peso interdialítico intercorrências durante a diálise e interdialíticas.

Para determinação da pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) foi considerada a média entre as dez últimas aferições pré-dialíticas de rotina.

O ganho de peso interdialítico foi calculado considerando os dez últimos valores do peso pós-diálise e pré-diálise, calculando a diferença entre a média do peso pós-diálise e o peso pré-diálise sessão subsequente.



#### 4 EXAMES LABORATORIAIS

A partir da punção do acesso vascular para HD (fístula ou enxerto artério-venoso), amostras de sangue pré-dialíticas foram obtidas para dosagens de marcadores bioquímicos, como albumina (g/dL), transtiretina (g/dL), sódio (mEq/L) creatinina (mg/dL), uréia (mg/dL), glicose (mg/dL), colesterol (mg/dL) HDL-colesterol (mg/dL), triglicérides (mg/dL), ferro (mg/dL), ferritina (ng/mL), saturação da transferrina (%) e bicarbonato (mEq/L); inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR, mg/dL),  $\alpha$  1-glicoproteína ácida ( $\alpha$ -1 GA, mg/dL), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ , pg/mL), interleucina-6 (pg/mL); e hematológicos, como hematócrito (%), hemoglobina (g/dL) e contagem de linfócitos totais (células/mm<sup>3</sup>).

Para a dosagem do TNF- $\alpha$ , IL-6 e transtiretina foram coletados 4 mL de sangue em tubo seco; o soro foi separado, aliquotado e estocado a -70°C até as dosagens. As citocinas TNF- $\alpha$  e IL-6 foram determinadas, em duplicata, pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando-se kits comerciais (R&D® Systems, Minneapolis, MN), de acordo com as instruções do fabricante. Inicialmente, foram sensibilizadas microplacas de 96 orifícios com anticorpo monoclonal anticitocina (TNF- $\alpha$  ou IL-6). Em seguida 200  $\mu$ L do padrão, dos controles e das amostras foram adicionados aos orifícios da placa; foram incubados à temperatura ambiente por 2 horas. Quatro lavagens foram feitas com solução detergente contendo 2-cloroacetamida (0,1%). Este procedimento foi repetido até a fase precedente a adição do substrato. Após, as placas foram incubadas com anticorpo policlonal anticitocina (TNF- $\alpha$  ou IL-6) conjugado a peroxidase. Após incubação, um substrato contendo peróxido de hidrogênio (0,02%) e tetrametilbenzeno (2%) foi adicionado. A reação foi interrompida

em temperatura ambiente com ácido sulfúrico 2N. Os resultados foram avaliados pela leitura da densidade ótica em leitora automática de ELISA (Titertek Multiskan), em comprimento de onda de 450 nm. As concentrações das citocinas, em pg/mL, foram calculadas a partir dos resultados em densidade ótica aplicados em curva padrão de citocina recombinante utilizada como controle, sendo 5 pg/mL o valor mínimo detectável pela técnica. Os valores de referência utilizados foram: IL-6 < 184 pg/mL e TNF- $\alpha$  < 117 pg/mL, considerando-se as dosagens realizadas em 20 indivíduos saudáveis, realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

A dosagem da transtirretina foi realizada pela técnica de nefelometria, utilizando kit comercial (Dade Behring Marburg GmbH®) de acordo com as instruções do fabricante. Após descongelar as amostras, elas foram novamente centrifugadas por 10 minutos a 15.000 X g. Em seguida, 200  $\mu$ L do padrão, dos controles e das amostras foram adicionados aos orifícios da placa e colocadas no aparelho BNII. As amostras foram automaticamente diluídas a 1:5 e os resultados avaliados pela leitura da densidade ótica em leitora automática. Os valores de referência 0,2 – 0,4 g/L foram fornecidos pelo fabricante.

Os demais exames foram realizados na Seção de Laboratório de Análise Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, utilizando-se métodos de rotina e valores de referência padronizados por esse laboratório (ANEXO 3).

## **5 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL**

### **1.5.1 Quantificação da ingestão alimentar**

Foi utilizado o método de registro alimentar de 72 horas, que foi preenchido pelo paciente ou acompanhante, sendo o mesmo orientado a anotar os alimentos ingeridos durante três dias, na semana anterior à coleta de dados, procurando não alterar sua ingestão em virtude do procedimento, bem como a ser preciso na descrição e na quantificação em medidas caseiras dos alimentos. Foram escolhidos dois dias entre segunda e sexta-feira e um dia do final de semana. O paciente entregou o registro no dia da coleta de dados, quando então foi revisto junto com o paciente ou acompanhante, para que possíveis imprecisões fossem amenizadas quanto ao tipo, forma de preparo e quantidade dos alimentos. As anotações realizadas pelo paciente foram transcritas em medidas caseiras e convertidas em peso de porções ou de alimentos. Para o cálculo do conteúdo de nutrientes da dieta foi utilizado o programa de apoio à nutrição Nutwin – UNIFESP/EPM. Os valores dos consumo energético e protéico foram normalizados para o peso ideal (PI) do paciente<sup>15</sup> de acordo com o Anexo 4.

A ingestão protéica também foi estimada pelo cálculo do equivalente protéico do aparecimento de nitrogênio (PNA), calculado a partir do nitrogênio uréico sérico pré-díalise e pós-díalise<sup>16</sup>.

### **1.5.2 Avaliação Nutricional Subjetiva Global**

A avaliação nutricional subjetiva global (SGA) com escala de sete pontos foi realizada no mesmo dia da coleta de sangue e avaliação nutricional. A avaliação consiste da história clínica e exame físico do paciente. A história inclui sintomas gastrintestinais (anorexia, náusea, vômito, diarreia), ingestão alimentar, capacidade

funcional, comorbidade, perda de peso nos últimos seis meses (% de déficit de peso). O exame físico é focalizado por perda de tecido adiposo, massa muscular e presença de edema. Para cada item avaliado da SGA atribuiu-se de 1 a 7 pontos. A pontuação predominante é a que foi considerada como classificação geral. A SGA foi realizada utilizando-se o protocolo adotado no estudo CANUSA<sup>17</sup>, descrito no Anexo 5.

### 1.5.3 Antropometria

As medidas antropométricas foram realizadas logo após o término da sessão de diálise, utilizando-se o adipômetro da marca *Lange*®, fita métrica inextensível da marca TBW® e balança digital Filizola Personal® com estadiômetro (capacidade máxima de 180 kg e divisões de 100 gramas). A mensuração foi feita no lado em que o paciente não possuía o acesso vascular, sendo aferidas as seguintes medidas: pregas cutâneas tricipital (PCT, mm), prega cutânea bicipital (PCB, mm), prega cutânea subescapular (PCSE, mm), prega cutânea supra-ilíaca (PCSI, mm), circunferências do punho (CP, cm) e do braço (CB, cm), peso (P, kg) e altura (A, cm).

Através dos dados obtidos foram calculados: circunferência muscular do braço<sup>18</sup> (CMB, cm), área muscular do braço<sup>18</sup> (AMB, cm<sup>2</sup>), peso ideal<sup>15</sup> (PI, kg), percentual de adequação do peso atual com relação ao ideal<sup>19</sup> (% PA/PI), índice de massa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>)<sup>20</sup> e percentual de gordura<sup>21</sup> (% de gordura), utilizando-se o *software* de Apoio à Nutrição Nutwin - UNIFESP/ EPM, que incorpora fórmulas que estão expressas no Anexo 4.

Para o cálculo do volume (V) foi utilizado a fórmula de WATSON<sup>22</sup>:

**V Homens:**  $2,447 - (0,09516 \times \text{idade}) = (0,1074 \times \text{altura}) + (0,3362 \times \text{peso})$

**V Mulheres:**  $-2,097 + (0,1069 \times \text{altura}) + (0,2466 \times \text{peso})$

#### 1.5.4 Bioimpedância elétrica

A bioimpedância (BIA) de monofrequência foi realizada com o aparelho da marca *Biodynamics*®, modelo 450. A análise da BIA baseia-se na medida da resistência total do corpo à passagem de uma corrente elétrica de 800  $\mu$ A e 50 KHZ.

Foram considerados os valores de: resistência, reactância, ângulo de fase, água corporal total (ACT), água intra e extracelular, tecido adiposo e muscular. Os procedimentos de preparo e de execução do exame são descritos abaixo.

O paciente foi orientado a não fazer exercícios físicos a menos de 24 horas do exame, a urinar (quando com função renal residual) pelo menos 30 minutos antes e a não ingerir bebidas alcoólicas nas 48 horas anteriores ao teste.

A medida foi executada no lado contralateral ao acesso vascular, com o indivíduo em decúbito dorsal em uma superfície não condutora, foi verificado se as pernas não se tocavam e se os braços estavam afastados do tronco. Foram registrados no aparelho peso, altura, sexo e idade do indivíduo. Os valores obtidos determinados pelo aparelho são baseados no cálculo das equações descritas no anexo 6, baseadas nas propostas por Kushner e Schoeller<sup>23</sup> e Cohn et al.<sup>24</sup>.

## 6 PRESCRIÇÃO DIALÍTICA

Todos os pacientes foram dialisados em esquema tri-semanal com tempo de diálise entre 3,5 e 4 horas por sessão, dialisadores de polissulfona de alta performance, com área entre 1,3 e 1,8 m<sup>2</sup>, solução de diálise com tampão bicarbonato, com glicose e concentração de sódio entre 135 e 138 mEq/L.

Foram coletadas amostras de sangue pós-dialíticas para determinação da uréia sérica, após interrupção do fluxo da solução de diálise e da ultrafiltração e redução do fluxo sanguíneo para 100 mL/h por 15 segundos<sup>25</sup>.

A partir da fração de redução da uréia entre o início e o final da sessão de hemodiálise foi calculado o índice Kt/V, correspondente à dose fornecida de diálise, de acordo com a fórmula de Daugirdas et al.<sup>26</sup>.



**IV** *Análise Estatística*

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico, IQ), de acordo com as características de normalidade de cada variável. As características basais foram analisadas pela análise de variância, teste t não pareado ou Mann Whitney. Os dados de distribuição paramétrica foram avaliados pela análise de variância para medidas repetidas e os não paramétricos pelo teste de Friedman. Foi considerado significativo um valor de  $p < 0,05$ .





## *V Resultados*

As características basais dos pacientes alocados nos dois grupos estão expressas na tabela 1, na qual se pode observar que não houve diferenças significantes entre os grupos, em relação às variáveis consideradas.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes nos grupos de estudo

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Grupo A (n=21)</b>	<b>Grupo B (n=18)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	56,00±11,91	60,22±13,96	0,31
<b>Sexo masculino (%)</b>	83,30	57,10	0,10
<b>Tempo em diálise (meses)</b>	30,90 (8,75; 105,50)	49,50 (26,00; 58,00)	0,88
<b>Diabéticos (%)</b>	6 (28,57)	6 (33,33)	1,00
<b>Tabagistas ativos (%)</b>	5 (23,81)	5 (27,77)	1,00
<b>Nefroesclerose hipertensiva (%)</b>	8 (38,00)	4 (22,20)	0,32
<b>Nefropatia diabética (%)</b>	4 (19,00)	6 (33,30)	0,46
<b>Glomerulonefrite crônica (%)</b>	4 (19,00)	7 (38,80)	0,28
<b>Em uso de estatinas (%)</b>	10 (47,62)	12 (66,67)	1,00
<b>Em uso de IECA (%)</b>	11 (52,38)	12 (66,67)	0,82
<b>PAS (mmHg)</b>	149±13,70	142±19,30	0,23
<b>PAD (mmHg)</b>	87,24±10,99	84,31±13,06	0,45
<b>Albumina sérica (g/dl)</b>	3,79±0,26	3,84±0,28	0,57
<b>PCR (mg/dl)</b>	1,10 (0,90; 1,40)	1,15 (0,90; 1,50)	0,47
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	90 (84; 140)	108 (93; 179)	0,12
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	11,40 (10,70; 12,50)	11,70 (9,70; 12,60)	0,88
<b>Bicarbonato sérico (mEq/l)</b>	21,53±3,11	22,97±2,68	0,14
<b>Peso (kg)</b>	64,60 (57,60; 69,20)	70,80 (62,60; 76,00)	0,10
<b>IMC (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	23,09 (21,58; 25,14)	25,82 (23,08; 27,09)	0,06
<b>CMB (cm)</b>	24,00 (21,90; 24,90)	23,50 (22,90; 25,80)	0,22
<b>Água corporal total (L) (BIA)</b>	32,72±6,38	33,83±8,19	0,64
<b>Água extracelular (L) (BIA)</b>	19,95±2,99	15,36±3,41	0,69
<b>Anúricos (%)</b>	95,20	77,70	0,16

Entre os pacientes excluídos, doze do grupo A e oito pacientes do grupo B, não foram observadas diferenças estatísticas nessas mesmas características (ANEXO 7).

## 1 DADOS CLÍNICOS

### 1.1 Pressão arterial

Os dados relativos à pressão arterial sistólica e diastólica acham-se nas tabelas 2 e 3. Não se observaram variações significantes entre o início da execução dos protocolos de estudo, a 8ª e a 16ª semana de observação.

Tabela 2 - Evolução da pressão arterial sistólica, distólica nos pacientes do grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	148,80±13,70	147,40±9,22	147,50±18,25	0,45
<b>Pressão arterial distólica (mmHg)</b>	87,24±10,99	85,73±6,21	87,38±11,91	0,71

Tabela 3 - Evolução da pressão arterial sistólica, distólica nos pacientes do grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	142,33±19,30	148,50±19,56	149,22±20,44	0,17
<b>Pressão arterial distólica (mmHg)</b>	84,30±13,10	85,40±11,00	83,60±22,90	0,73

### 1.2 Ganho de peso interdialítico

Os dados referentes ao ganho de peso interdialítico acham-se nas tabelas 4 e 5. Não se observaram variações significantes entre o início da execução dos protocolos de estudo, a 8ª e 16ª semana de observação.

Tabela 4 - Evolução do ganho de peso interdialítico nos pacientes do grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Ganho de Peso Interdialítico (kg)</b>	2,50 (2,34; 3,48)	3 (2,14; 3,45)	2,76 (2,17; 3,59)	0,95

Tabela 5 - Evolução do ganho de peso interdialítico nos pacientes do grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Ganho de peso interdialítico (kg)</b>	2,64 (1,78; 3,50)	2,34 (1,84; 2,92)	2,79 (1,44; 3,22)	0,11

### 1.3 Intercorrências (hipotensão e câimbras) durante a diálise e entre as diálises

No grupo A, previamente ao protocolo de intervenção, nove pacientes (42,8%) não apresentavam hipotensão durante a diálise ou no intervalo interdialítico. Destes, três pacientes (33,3%) apresentaram ou relataram a ocorrência de pelo menos um episódio de hipotensão entre a semana inicial e a 16ª semana de estudo. De 12 pacientes com relato de hipotensão houve desaparecimento desse sinal em seis (50%). Deste modo a percentagem de pacientes com quadros de hipotensão diminuiu de 57,2 para 42,8% (p = 0,37).

No grupo B, oito pacientes (44,40%) não apresentavam hipotensão, sendo que dois (25%) destes apresentaram ou relataram pelo menos uma vez esta intercorrência. De 10 pacientes com hipotensão, seis (60%) deixaram de apresentar esse sinal durante o estudo. Assim, a frequência de hipotensão variou negativamente de 55,5 para 33,3% (p= 0,31).

Câimbras não foram relatadas em 14 (66,60%) dos pacientes do grupo A, antes do período de intervenção, sendo que destes quatro (28,57%) referiram a ocorrência de pelo menos um episódio de câimbra, entre a semana inicial e a 16ª semana de estudo.

Apresentavam câimbra antes do estudo, sete pacientes; destes dois tiveram melhora do quadro (28,57%). Deste modo a frequência de pacientes com câimbras variou de 33,3% para 42,8% ( $p = 0,75$ ). Nove pacientes do grupo B (50%) não relataram câimbras na semana inicial, sendo que destes, quatro (44,40%) apresentaram pelo menos um episódio dessa intercorrência. Entre os nove pacientes com relato de câimbras, dois (22,2%) deixaram de manifestar o quadro, de modo que a frequência de pacientes deste grupo com a manifestação oscilou de 50 para 61,1% ( $p = 0,74$ ).

#### **1.4 Medicamentos em uso**

##### ***5.1.4.1 Ferro injetável e eritropoetina***

No momento inicial, 76% dos pacientes do grupo A usavam hidróxido de ferro intravenoso, 71% na 8ª semana e 81% na 16ª semana. No grupo B, 67% recebiam essa medicação ao início do estudo, proporção mantida na 8ª semana e aumentada para 72% na avaliação final. A proporção de pacientes tratados com hidróxido de ferro não se alterou de modo significativo durante o estudo, nos dois grupos (grupo A,  $p = 0,77$ ; grupo B,  $p = 0,92$ ). Todos os pacientes fizeram uso de eritropoetina recombinante humana, como observado em todas as avaliações realizadas.

##### ***5.1.4.2 Estatinas***

No grupo A, faziam uso de estatina 48% dos pacientes, no início do estudo e 52% na 8ª e 12ª semanas, enquanto no grupo B, 67% dos pacientes utilizaram estatinas ao longo de todo o período de 16 semanas. Não houve diferenças estatisticamente

significantes entre a proporção de indivíduos em uso desse tipo de medicação durante o estudo, em ambos os grupos (grupo A,  $p = 0,94$ ; grupo B,  $p = 1,00$ ).

#### **5.1.4.3 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)**

A proporção de pacientes em uso de IECA no grupo A foi de 52% na avaliação inicial, 57% na 8ª semana e 62% na 16ª semana, enquanto que no grupo B, 62% dos indivíduos faziam uso desse tipo de medicamento, ao início do estudo, o que se manteve nas avaliações subsequentes. Sob o ponto de vista estatístico, essas proporções não diferiram ao longo das 16 semanas (grupo A,  $p = 0,82$ ; grupo B,  $p = 1,00$ ).

#### **5.1.4.4 Anti-hipertensivos**

No grupo A, a mediana da quantidade de classes de anti-hipertensivos foi de 2 (IQ 1-2) nos três momentos considerados, enquanto no grupo B foi de 2 (IQ 2-3) na avaliação inicial, 2 (IQ 1-3) na 8ª semana e 2 (IQ 1,77-3) na 16ª semana. Esses valores não diferiram de modo significativo (grupo A,  $p = 0,37$ ; grupo B,  $p = 0,09$ ).

## **2 EXAMES LABORATORIAIS**

### **5.2.1 Marcadores bioquímicos**

Os resultados relativos às dosagens sequenciais dos diferentes marcadores bioquímicos mostraram que as concentrações séricas de albumina, sódio, colesterol total e HDL-colesterol, triglicérides, glicemia, uréia, creatinina, bicarbonato, ferritina e saturação da transferrina, não apresentaram alterações significantes nos grupos, entre o início do estudo, a 8ª e 16ª semana. A concentração de sódio no grupo B se elevou de

modo significativo entre o início do estudo e a 8ª semana, com redução entre esta e a 16ª semana, na qual a concentração não diferiu do momento inicial. Os resultados são apresentados nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6 - Evolução dos marcadores bioquímicos nos pacientes do grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Albumina (g/dl)</b>	3,79±0,26	3,85±0,22	3,92±0,36	0,14
<b>Transtiretina (g/dl)</b>	0,31 (0,26; 0,35)	0,29 (0,27; 0,36)	0,31(0,21; 0,38)	0,41
<b>Sódio (mEq/l)</b>	138 (134; 142)	139 (136; 143)	138 (136; 141)	0,54
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	10,40 (9,20; 12,30)	10,70 (9,30; 12,10)	10,90 (9,20; 12,00)	0,85
<b>Uréia (mg/dl)</b>	109 (93; 126)	99 (92; 119)	116 (91; 132)	0,41
<b>Glicose (mg/dl)</b>	90 (84; 140)	103 (83; 131)	97 (82; 141)	0,26
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	134,94±21,67	135,86±26,96	132,24±25,17	0,65
<b>HDL-colesterol (mg/dl)</b>	38,76±8,89	39,30±10,84	37,43±8,87	0,09
<b>Triglicérides (mg/dl)</b>	155,33±82,91	153,09±67,75	139,05±54,02	0,29
<b>Ferritina sérica (mg/dl)</b>	487 (395; 736)	695 (445; 847)	699 (474; 794)	0,45
<b>Saturação da transferrina (%)</b>	22,93 (19,31; 35,23)	32,5 (24,39; 38)	25,46 (16,74; 33,52)	0,09
<b>Bicarbonato (mEq/l)</b>	21,53±3,11	23,08±2,72	22,59±2,58	0,09

Tabela 7 - Evolução dos marcadores bioquímicos nos pacientes do grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Albumina (g/dl)</b>	3,84±0,28	3,92±0,34	3,94±0,39	0,40
<b>Transtiretina (g/dl)</b>	0,34 (0,28; 0,45)	0,30 (0,27; 0,38)	0,30 (0,27; 0,34)	0,19
<b>Sódio (mEq/l)</b>	139(135; 140)	141(137; 144) <sup>l</sup>	140 (137; 142)	0,04
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	10,15 (8,90; 12,10)	10,35 (9,30; 12,30)	9,95 (9,00; 11,60)	0,70
<b>Uréia (mg/dl)</b>	105 (76; 117)	107 (86; 143)	93 (83; 120)	0,45
<b>Glicose (mg/dl)</b>	108 (91; 115)	116 (92; 155)	108 (91; 115)	0,85
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	143,17±34,65	145,00±29,30	148,39±41,83	0,54
<b>HDL-colesterol (mg/dl)</b>	36,12±12,08	37,65±13,19	37,17±12,77	0,58
<b>Triglicérides (mg/dl)</b>	210,05±159,73	199,28±114,13	192,83±122,63	0,92
<b>Ferritina sérica (mg/dl)</b>	677 (422; 822)	597 (432; 748)	549 (427; 1065)	0,85
<b>Saturação da transferrina (%)</b>	21,19 (18,36; 41,53)	28,62 (19,45; 40,88)	26,79(23,31; 45,31)	0,66
<b>Bicarbonato (mEq/l)</b>	22,97±2,68	23,37±2,34	23,79±3,23	0,85

l= x inicial

### 5.2.2 Marcadores inflamatórios

Os resultados das medidas das concentrações séricas da PCR, da  $\alpha$ -1 GA, TNF- $\alpha$  e IL-6 estão expressos nas tabelas 8 e 9 e figuras de 1 a 4. Pôde-se observar que no grupo submetido à redução do teor de sódio na dieta (grupo A) houve diminuição da concentração sérica da PCR entre o início e a 8ª semana de estudo, com estabilização entre esta e a 16ª semana, enquanto a mediana dos níveis séricos da  $\alpha$ -1 GA foram menores na 8ª e 16ª semanas em relação ao início do estudo. Houve ainda redução das medianas das concentrações do TNF- $\alpha$  entre a avaliação inicial e a 8ª semana e entre esta a 16ª semana, o mesmo se observou para a IL-6. No grupo B não houve variações significantes nas concentrações séricas dos marcadores inflamatórios, durante o período de observação.

Tabela 8 - Evolução das concentrações da PCR, da  $\alpha$ -1 GA, TNF- $\alpha$  e IL-6 nos pacientes do grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>PCR (mg/dl)</b>	1,1 (0,90; 1,40)	0,7 (0,30; 1,10) <sup>1</sup>	0,6 (0,30; 1,30)	0,022
<b><math>\alpha</math>-1 GA (mg/dl)</b>	129 (104; 142)	108 (87; 128) <sup>1</sup>	96 (83; 114)	0,01
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	691 (633; 760)	542 (476; 628) <sup>1</sup>	443 (386; 530) <sup>1 2</sup>	<0,001
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	547 (496; 586)	387 (333; 492) <sup>1</sup>	307 (242; 390) <sup>1 2</sup>	<0,001

1= x inicial; 2=x 8ª semana

Tabela 9 - Evolução das concentrações da PCR, da  $\alpha$ -1 GA, TNF- $\alpha$  e IL-6 nos pacientes do grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>PCR (mg/dl)</b>	1,15 (0,90; 1,50)	0,80 (0,30; 1,30)	0,80 (0,50; 1,70)	0,30
<b><math>\alpha</math>-1 GA (mg/dl)</b>	116 (79; 122)	117 (91; 126)	130 (81; 142)	0,47
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	645 (594; 714)	684 (610; 780)	689 (624; 748)	0,18
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	583 (531; 600)	575 (531; 600)	575 (531; 601)	0,49



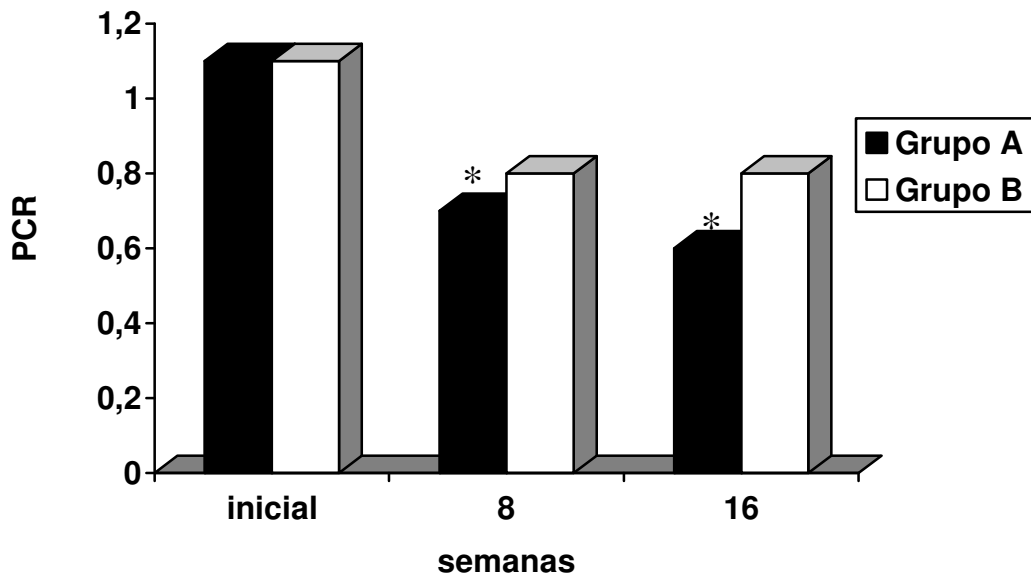


Figura 1 – Evolução das medianas da concentração sérica da proteína C reativa no grupo A e grupo B, ao início, 8ª e 16ª semanas de intervenção. \* =  $p < 0,05$  x semana inicial.

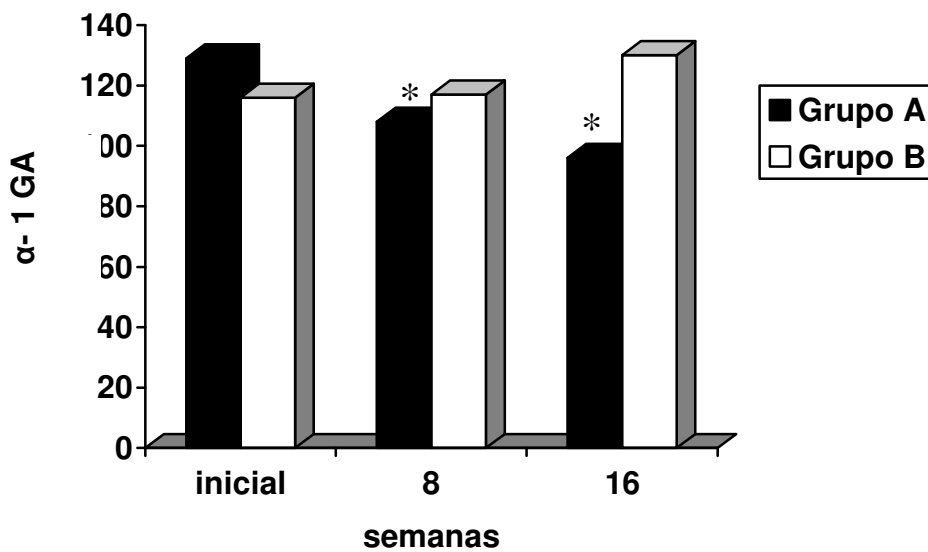


Figura 2 – Evolução das medianas da concentração sérica  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida no grupo A e grupo B, ao início, 8ª e 16ª semanas de intervenção. \* =  $p < 0,05$  x semana inicial.

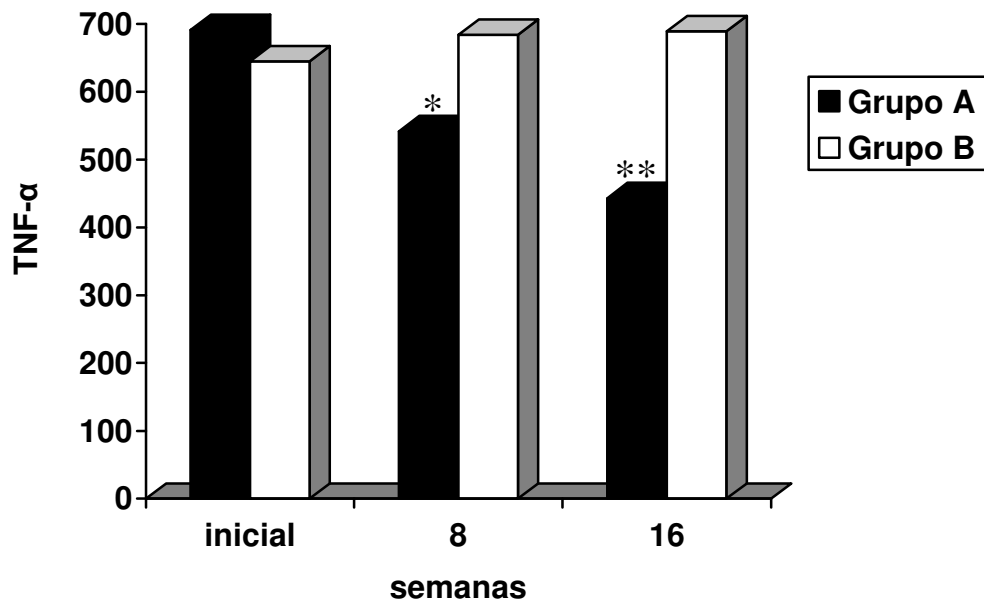


Figura 3 – Evolução das medianas da concentração sérica fator de necrose tumoral- $\alpha$  no grupo A e grupo B, ao início, 8<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas de intervenção. \* =  $p < 0,05$  x semana inicial, \*\* =  $p < 0,05$  x 8<sup>a</sup> semana.

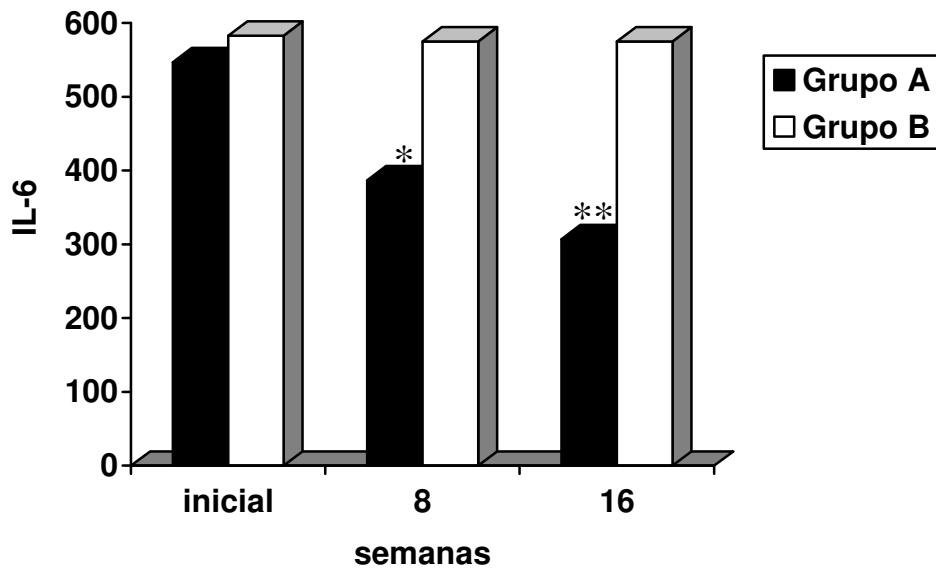


Figura 4 – Evolução das medianas da concentração sérica da interleucina-6 no grupo A e grupo B, ao início, 8<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas de intervenção. \* =  $p < 0,05$  x semana inicial, \*\* =  $p < 0,05$  x 8<sup>a</sup> semana.

### 5.2.3 Marcadores hematológicos

Os resultados relativos às dosagens sequenciais dos marcadores hematológicos mostraram que as concentrações de hemoglobina, hematócrito e contagem total de linfócitos não variaram de modo significativo nos grupos estudados (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10 - Evolução dos marcadores hematológicos nos pacientes do grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	11,40 (10,70; 12,50)	11,80 (10,70; 12,60)	11,90 (11,10; 13,00)	0,31
<b>Hematócrito (%)</b>	34,82±5,19	36,2±5,42	36,5±5,73	0,31
<b>Linfócitos (células/mm<sup>3</sup>)</b>	1795,0 (1386; 2036)	1507,0 (1345; 1856)	1531,0 (1267; 1777)	0,13

Tabela 11 - Evolução dos marcadores hematológicos nos pacientes do grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	11,75 (9,70; 12,60)	11,25 (10,00; 12,60)	11,15 (10,10; 11,90)	0,74
<b>Hematócrito (%)</b>	35,24±4,57	34,9±4,85	34,98±3,72	0,94
<b>Linfócitos (células/mm<sup>3</sup>)</b>	1762,5 (1398; 2112)	1768,0 (1601; 1930)	1698,5 (1306; 2279)	0,85

## 3 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

### 5.3.1 Quantificação da ingestão alimentar

Os resultados relativos à ingestão protéica, ingestão calórica e de sódio e ao PNA, estão expressos nas tabelas 12 e 13, nas quais se observa que não houve variações dessas medidas, entre os três momentos considerados. Nenhum paciente solicitou ou foi excluído por não adesão quanto ao aporte de sódio.

Tabela 12 - Evolução da quantificação da ingestão alimentar no grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Ingestão protéica (g/kg/dia)</b>	0,99±0,26	1,05±0,25	1,01±0,38	0,59
<b>Ingestão calórica (Kcal/kg/dia)</b>	23,39±5,44	24,38±5,11	22,74±7,46	0,34
<b>Sódio (g/d)</b>	3,62±0,57	4,17±1,35 <sup>1</sup>	3,56±0,51	0,037
<b>PNA (g/kg/dia)</b>	0,97±0,19	0,96±0,20	0,95±0,23	0,68

1= x inicial

Tabela 13 - Evolução da quantificação da ingestão alimentar no grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Ingestão protéica (g/kg/dia)</b>	0,97±0,24	0,99±0,26	1,02±0,31	0,84
<b>Ingestão calórica (Kcal/kg/dia)</b>	23,71±5,00	23,82±6,16	22,60±5,34	0,95
<b>Sódio (g/d)</b>	3,75±0,63	3,67±0,48	3,63±0,51	0,64
<b>PNA (g/kg/dia)</b>	0,92±0,20	0,93±0,21	0,95±0,20	0,42

### 5.3.2 Avaliação subjetiva global

No grupo A, a mediana dos escores da SGA foi de 6 (IQ 6-6,25) ao início e na 8ª semana e de 6 (6-7) na 16ª semana do estudo, enquanto que no grupo B foi de 6 (IQ 6-6) em todas os momentos considerados. Esses valores não diferiram de modo significativo (grupo A, p= 0,13; grupo B, p= 1,00).

### 5.3.3 Antropometria

Os resultados relativos às medidas antropométricas estão expressos nas tabelas 14 e 15, nas quais se observa que não houve variações quanto às diversas medidas, entre os três momentos considerados.

Tabela 14 - Evolução dos marcadores antropométricos no grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>IMC (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	23,09 (21,58; 25,14)	22,97 (21,80; 25,56)	23,34 (21,90; 25,15)	0,22
<b>CMB (cm)</b>	24,00 (21,97; 24,92)	23,70 (22,50; 25,70)	23,90 (22,60; 24,70)	0,28
<b>AMB (cm<sup>2</sup>)</b>	45,90 (38,35; 49,52)	44,80 (40,40; 52,45)	45,50 (40,75; 48,65)	0,30
<b>Gordura corporal (%)</b>	27,22 (19,50; 32,32)	27,85 (18,30; 32,60)	28,10 (19,76; 31,70)	0,91
<b>Volume de água corporal (Watson) (l)</b>	34,78 (29,60; 38,30)	34,11 (29,00; 37,70)	35,05 (29,00; 38,20)	0,32

Tabela 15 - Evolução dos marcadores antropométricos no grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>IMC (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	25,82 (23,10; 27,10)	25,99 (23,26; 27,13)	26,16 (22,80; 27,90)	0,74
<b>CMB (cm)</b>	23,50 (22,90; 25,80)	23,75 (22,50; 23,60)	24,35 (23,00; 26,60)	0,59
<b>AMB (cm<sup>2</sup>)</b>	43,95 (41,06; 52,90)	44,95 (40,10; 55,20)	45,15 (41,00; 56,30)	0,59
<b>Gordura corporal (%)</b>	30,2 (25,50; 36,12)	30,97 (30,97; 35,52)	32,37 (25,39; 34,90)	0,73
<b>Volume de água corporal (Watson) (l)</b>	37,91 (33,90; 43,10)	37,80 (33,90; 43,70)	37,73 (34,10; 43,80)	0,83

### 5.3.4 Bioimpedância elétrica (BIA)

Os resultados avaliados acham-se expressos nas tabelas 16 e 17, nas quais se observa que não houve alterações significantes nessas medidas, nos grupos estudados.

Tabela 16 - Evolução das medidas realizadas pela bioimpedância elétrica nos pacientes do grupo A (n=21)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
<b>Água corporal total (l)</b>	32,72±6,38	32,48±6,39	32,25±6,37	0,70
<b>Água intracelular (l)</b>	17,76±3,99	17,53±4,07	17,37±3,79	0,23
<b>Água extracelular (l)</b>	14,95±2,99	14,95±2,97	15,27±2,99	0,49
<b>Ângulo de fase (°)</b>	6,10 (5,40; 7,10)	6,20 (5,40; 6,90)	6,00 (5,30; 6,80)	0,72
<b>Massa magra (kg)</b>	43,30 (37,30; 53,40)	42,60 (36,10; 52,20)	41,20 (36,40; 51,60)	0,35
<b>Massa gorda (kg)</b>	17,70 (14,30; 24,60)	20,40 (16,50; 23,40)	19,20 (15,50; 22,90)	0,25

Tabela 17 - Evolução das medidas realizadas pela bioimpedância elétrica nos pacientes do grupo B (n=18)

	Inicial	8ª semana	16ª semana	p
Água corporal total (l)	33,83±8,19	35,13±8,76	33,76±7,01	0,29
Água intracelular (l)	18,46±5,15	19,17±5,57	18,17±4,58	0,27
Água extracelular (l)	15,36±3,41	15,95±3,57	15,59±2,81	0,24
Ângulo de fase (°)	6,40 (5,10; 6,90)	6,30 (5,00; 7,30)	5,60 (5,00; 6,70)	0,49
Massa magra (kg)	42,00 (37,92; 53,17)	45,20 (39,35; 55,55)	45,35 (38,09; 52,60)	0,50
Massa gorda (kg)	24,90 (21,80; 30,90)	25,60 (23,40; 28,30)	24,30 (20,90; 27,30)	0,53

#### 4 ASSOCIAÇÕES ENTRE VARIAÇÃO DO VOLUME DE ÁGUA EXTRACELULAR E EVOLUÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA E DA $\alpha$ -1 GLICOPROTEÍNA ÁCIDA

Tomando-se por base a variação da água extracelular (AEC, l), medida pela BIA, nos pacientes que realizaram todas as aferições, observou-se que 10 (50%) entre 20 pacientes o grupo A, tratado, e cinco (33,33%) entre 15 do grupo B, controle, apresentaram redução da AEC. Subseqüentemente, os pacientes foram divididos em dois subgrupos, a saber: grupo C, composto de 20 indivíduos que não apresentaram redução e grupo D, com 15 pacientes que tiveram redução da AEC. No grupo C, a mediana da concentração da PCR (mg/dL) foi de 1,1 (0,82; 1,50) ao início do estudo e de 0,9 (0,60; 1,57) na 16ª semana ( $p = 0,82$ ), enquanto no grupo D, observou-se queda significativa na mediana da PCR, de 1,1 (0,92; 1,35) na avaliação inicial para 0,5 (0,30; 1,15) na 16ª semana ( $p = 0,035$ ). A mediana da concentração da  $\alpha$ -1 GA (mg/dL) foi de 116 (76; 140) ao início do estudo e de 109 (76,50; 136,70) na 16ª semana ( $p = 0,82$ ), enquanto que no grupo D, houve redução significativa da concentração desse marcador entre o início e a 16ª semana de tratamento, de 128 (117,50; 135,50) para 96 (84,20; 128,70) ( $p = 0,05$ ) (Figuras 5 e 6).

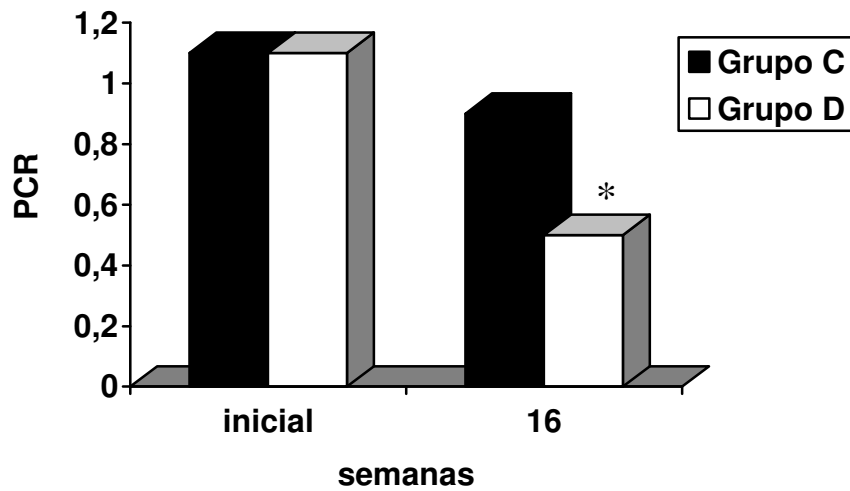


Figura 5 – Evolução das medianas da concentração sérica da proteína C reativa no grupo C e grupo D, ao início e 16ª semanas de intervenção.\* =  $p < 0,05$  x semana inicial.

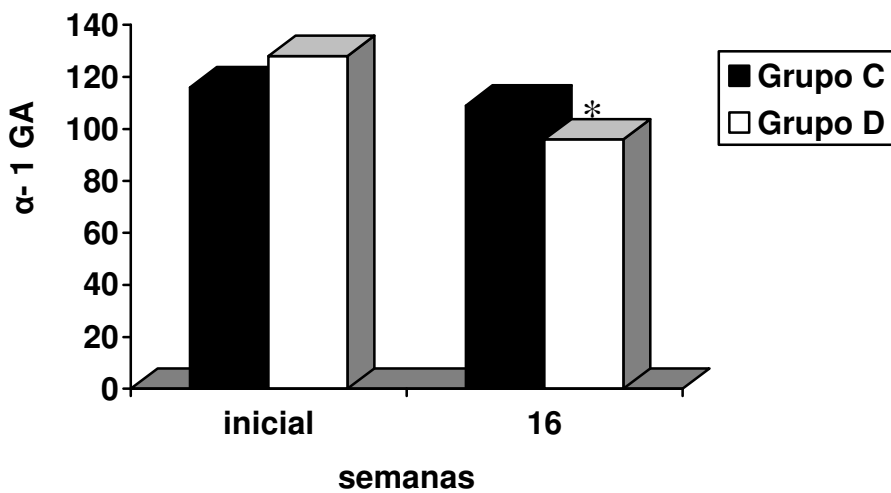


Figura 6 – Evolução das medianas da concentração sérica da  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida no grupo C e grupo D, ao início e 16ª semanas de intervenção.\* =  $p = 0,05$  x semana inicial.

## 5 QUANTIFICAÇÃO DA PRESCRIÇÃO DIALÍTICA

Considerando as três avaliações, a dose fornecida de diálise, quantificada pelo índice Kt/V, não se alterou de modo significativo entre o início do estudo, na 8<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas. Os valores observados foram de  $1,43 \pm 0,27$ ,  $1,43 \pm 0,25$  e  $1,39 \pm 0,23$  para o grupo A ( $p = 0,63$ ); e  $1,37 \pm 0,15$ ,  $1,37 \pm 0,24$  e  $1,45 \pm 0,23$ , para o grupo B ( $p = 0,20$ ).





## **VI** *Discussão*

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar se a diminuição da quantidade de sódio na dieta alteraria a evolução do volume de água corporal e dos marcadores nutricionais e inflamatórios em pacientes hemodialisados. Os resultados obtidos mostraram que independentemente do marcador utilizado, a intervenção influenciou a evolução do estado inflamatório, observando-se queda significativa dos níveis séricos da PCR,  $\alpha$ -1 GA, IL-6 e TNF- $\alpha$ , no grupo tratado com restrição dietética de sódio.

Quanto aos marcadores do volume corporal, não se observaram mudanças após o início da intervenção nos grupos estudados, nem tampouco no ganho de peso interdialítico e na pressão arterial. Estes resultados dificultam, de certo modo, a interpretação dos mecanismos envolvidos na atenuação do estado inflamatório. Recentemente, associação entre elevado consumo dietético de sódio e inflamação avaliada pela PCR foi observada em estudo populacional em indivíduos considerados saudáveis, por Fogarty et al.<sup>27</sup>. Ainda que estes autores tenham argumentado que a magnitude das associações observadas não sugere que o conteúdo de sódio na dieta influencie a ocorrência de inflamação sistêmica, poderia se especular que o sódio possa, independentemente de expansão de volume, ser indutor de resposta inflamatória. Entretanto, no presente estudo, a partir do reagrupamento dos pacientes em dois novos grupos, compostos o primeiro deles por pacientes sem redução da AEC e o segundo por indivíduos que apresentaram redução da AEC medida pela BIA, observou-se que apenas o grupo com redução cursou com diminuição das concentrações séricas da PCR e da  $\alpha$ -1 GA. Este achado reforça a possibilidade da expansão de volume ser indutora de resposta inflamatória, o que pode ser devido à maior concentração de endotoxinas, decorrente de translocação, a partir da alça intestinal edemaciada. Resultado recente de

Wang et al.<sup>8</sup> que observaram em pacientes em diálise peritoneal, que aqueles com congestão circulatória apresentaram maior mediana da PCR, reforçam essa possibilidade. Contrariamente, Gonçalves et al.<sup>12</sup> observaram correlação positiva entre os níveis de endotoxinas e volemia, estimada pelo diâmetro da veia cava, em pacientes em diálise peritoneal; porém esses autores não observaram correlação entre as concentrações de endotoxinas e dos marcadores inflamatórios.

No presente trabalho, as concentrações séricas da IL-6 e do TNF- $\alpha$  regrediram em todos os indivíduos tratados com restrição de sódio, independentemente da redução da AEC, o que sugere mecanismo adicional ou independente do sódio, induzindo a resposta inflamatória. A elevada ingestão de sódio é um dos fatores que pode diretamente promover agressão vascular<sup>28</sup>, sendo a injúria vascular dependente do sódio associada com aumento da expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais e recrutamento de células inflamatórias<sup>29</sup>. Rosón et al.<sup>30</sup> mostraram que a sobrecarga de sódio, em ratos normais, foi capaz de induzir inflamação tubulointersticial aguda, aumento do número de células tubulares com coloração positiva para angiotensina II e coloração positiva para o fator de transcrição NF $\kappa$ B, não acompanhadas de alterações na pressão arterial e na hemodinâmica glomerular, sugerindo que o sódio poderia diretamente desencadear reação inflamatória endotelial e fibrose tubulointersticial. Estudos realizados por pesquisadores da Universidade do Colorado suportam a hipótese de que o sódio possa induzir a expressão e produção de mediadores da resposta inflamatória. Esses investigadores mostraram, em estudos repetidos, que a exposição de polimorfonucleares humanos a soluções hiperosmolares como a de cloreto de sódio, aumentou a expressão gênica para as interleucinas 1a, 1b e 8 e que essas soluções promoviam a fosforilação da p38 proteinoquinase ativada por mitógenos (MAPK p38)<sup>31-33</sup>. Deste modo, o elo entre a inflamação e a ingestão de sódio seria a

fosforilação, decorrente da hiperosmolaridade, da MAPK p38, que sabidamente estimula a expressão e síntese de citocinas pró-inflamatórias.

Em ratos da cepa Dahl sensíveis ao sal, a elevada ingestão de sódio se associa à diminuição da filtração glomerular, glomeruloesclerose e infiltrado inflamatório mononuclear, além de aumento da expressão do TNF- $\alpha$ , da fosforilação da MAPK p38 e da ativação do fator-NF $\kappa$ B em células do túbulo proximal. Tais alterações histológicas e o processo inflamatório foram prevenidos por um agente antioxidante, sugerindo que o sódio possa aumentar o estresse oxidativo, com ativação do fator de transcrição NF $\kappa$ B para a produção de citocinas<sup>34</sup>.

Deste modo, ainda que não se tenha detectado efeito da intervenção proposta sobre a pressão arterial e volume extracelular, potencialmente, a redução da ingestão de sódio pode ter contribuído para atenuação da injúria vascular e conseqüentemente da resposta inflamatória.

O estado nutricional, avaliado pela antropometria, bioimpedância e avaliação nutricional subjetiva global não foi influenciado pela intervenção proposta. A ingestão alimentar avaliada pelo registro alimentar de três dias, também não mostrou diferenças quantitativas durante o protocolo de estudo, exceção feita ao consumo dietético de sódio nos pacientes do grupo tratado, que apresentou elevação na 8ª semana com redução *a posteriori*. Deve-se ressaltar que a quantificação do consumo de sódio, realizada neste estudo, através de programa computacional específico não incorpora o sódio de adição aos alimentos, de modo que o dado observado pode refletir maior consumo de alimentos como um todo. Reforçando essa possibilidade observou-se concomitantemente no mesmo grupo elevação ainda que não significativa do consumo de proteínas e de calorias.

Os achados acerca da evolução da ingestão dietética apontam para a segurança da restrição de sódio em relação a possíveis alterações da quantidade ingerida de alimentos e eventual prejuízo nutricional. Por outro lado, a ausência de melhora nutricional associada à atenuação do estado inflamatório pode ter decorrido do tempo de observação, sendo possível que um maior período fosse necessário para se detectar ganhos nutricionais.

A segurança da intervenção proposta pode-se ainda ser constatada pela ausência de diferenças na frequência de efeitos adversos, como hipotensão e câimbras, no grupo tratado e o grupo controle, entre o início e o final do estudo, ressaltando-se que em percentagem significativa de pacientes houve desaparecimento da ocorrência de hipotensão.

Ainda em relação ao estado nutricional observou-se tendência a maior IMC e gordura corporal no grupo controle, o que, entretanto não foi associado a diferenças quanto aos marcadores inflamatórios e de volume medido pela bioimpedância, sendo provável que as diferenças citadas não tiveram influência nos resultados.

Como limitações do estudo, houve importante quantidade de exclusões após o início da aplicação da intervenção, em geral por episódios infecciosos durante a execução do protocolo. Pacientes dialisados com inflamação crônica têm maior risco de morte por infecções<sup>1,7</sup>, possivelmente por alteração da resposta imunológica<sup>35</sup>. Estas condições dificultaram a alocação e permanência dos pacientes nos grupos estudados. Outra limitação foi em relação à quantidade de sódio ingerida. Os resultados apresentados acerca da ingestão de sódio, como citado, não incorporam o sal de adição aos alimentos, de modo que podem não traduzir a real ingestão.

Os resultados do presente trabalho mostraram pela primeira vez num estudo de intervenção, prospectivo e randomizado que a restrição de sódio se associa à atenuação

do estado micro-inflamatório crônico da uremia, sugerindo fortemente a participação do sódio na gênese dessa anormalidade. Deste modo, a estrita restrição desse nutriente parece ser estratégia válida, com potencial efeito benéfico no prognóstico de pacientes com DRC tratados por HD, particularmente em relação às doenças cardiovasculares. Deve-se enfatizar ainda a potencial contribuição do acompanhamento dos pacientes e da estratégia de reforço constante na orientação dietética por profissional de Nutrição na obtenção dos resultados relatados.



## VII *Referências*

- 1 Zoccali C, Mallamaci F, Tirpepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 Suppl 5: 67-72.
- 2 Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: Could it be treated? *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 8: 33-8.
- 3 Santoro A, Mansini E. Cardiac effects of chronic inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 8: 10-5.
- 4 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999; 55: 1899-911.
- 5 Yuen D, Chab CT. Inflammation, cardiovascular disease and nocturnal hemodialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 538-42.
- 6 Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 299-307.
- 7 Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome: the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 11: S28-31.
- 8 Wang AY, Sea MM, Tang N, Lam CW, Chan IH, Lui SF, et al. Energy intake and expenditure profile in chronic peritoneal dialysis patients complicated with circulatory congestion. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90 (5): 1179-84.
- 9 Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353: 1838-42.
- 10 Ortega O, Gallar P, Muñoz M, Rodríguez I, Carreno A, Ortiz M et al. Association between C-reactive protein levels and N-terminal natriuretic peptide in predialysis patients. *Nephrol Clin Pract*. 2004; 97 (4): 123-4.



- 11 Ávila Díaz M, Venturra MJ, Valle D, Vicenté-Martínez M, García-González Z, Cisneros A, et al. Inflammation and extracellular volume expansion and related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2006; 26: 574-80.
- 12 Gonçalves J, Pecoits-Filho R, Perreto S, Barbrato SH, Stinghen AE, Lima EG, et al. Associations between renal function, volume status and endotoxemia in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21 (10): 2788-94.
- 13 Ozkahya M, Ok E, Huseyin T, Asci G, Duman S, Basci A, et al. Long-term survival rates in haemodialysis patients treated with strict volume control. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 3506-13.
- 14 Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, Dorigo D, Patricio PJM, Santos SFF. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66: 1232-38.
- 15 Blackburn, GL, Thornton, PA. Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Med Clin North Am.* 1979; 63: 1103-15.
- 16 NKF – DOQI – Clinical practice guideline for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 Suppl. 2: 139.
- 17 Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7 (2): 198-207.
- 18 Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 2540-5.
- 19 Metropolitan Life Insurance Company. Metropolitan height and weight tables. *Stat Bull;* 1983.
- 20 Organização Mundial da Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genebra; 1997.

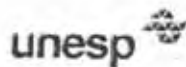
- 21 Durnin JVGA, Womersley I. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974; 32: 77-97.
- 22 Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33 (1): 27–39.
- 23 Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44 (9): 417–24.
- 24 Cohn SH, Vaswani AN, Yasumura S, Yuen K, Ellis KJ. Assessment of cellular mass and lean body mass by noninvasive nuclear techniques. *J Lab Clin Med.* 1985; 105 (3): 305–11.
- 25 National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30 Suppl 2: S15-66.
- 26 Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume  $Kt/v$ : an analysis of error. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4:1205-13.
- 27 Fogarty AW, Lewis AS, Mckeever TM, Britton Jr. Is higher sodium intake associated with elevated systemic inflammation? A populational-based study. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (6): 1901-4.
- 28 Ponnuchamy B e Khalil RA. Cellular mediators of renal vascular dysfunction in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 296 (4): R1001-8.
- 29 Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2009; 78: 539-52.
- 30 Rósson MI, Cavallero S, Della Penna S, Cao G, Gorzalczany S, Pandolfo M, et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. *Kidney Int.* 2006; 70: 1439-46.
- 31 Dinarello CA. Hyperosmolar sodium chloride, p38 mitogen activated protein and cytokine-mediated inflammation. *Semin Dial.* 2009; 22: 256-9.

- 
- 32 Shapiro L, Dinarello CA. Osmotic regulation of cytokine synthesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 12230.
- 33 Shapiro L, Dinarello CA. Hyperosmotic stress as a stimulant for proinflammatory cytokine production. *Exp Cell Res*. 1997; 231: 354-62.
- 34 Shen B, Hagiwara M, Yao YY, Chao L, Chao J. Salutary effect of kallistatin in salt-induced renal injury, inflammation, and fibrosis via antioxidative stress. *Hypertension*. 2008; 51: 1358-65.
- 35 Eleftheriadis T, Kartsios C, Yiannaki E, Kazila P, Antoniadi G, Liakopoulos V, et al. Chronic inflammation and T cell zeta-chain downregulation in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2008; 28: 152-7.



# *Anexos*

ANEXO 1 - Declaração de aprovação 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



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de  
abril de 1997

Botucatu, 04 de dezembro de 2.006

OF.582/2006-CEP

*Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. Pasqual Barreti  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezado Dr. Pasqual,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP informo que o Projeto de Pesquisa "Efeitos da redução de concentração de sódio na solução de diálise e do conteúdo de sódio da dieta sobre a volemia e marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico", a ser conduzido por Gabriela de Carvalho Beduschi e Lidiana Silva Rodrigues, orientadas por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 04/12/2006.*

*Situação do Projeto: APROVADO:*

- Ao término deste projeto, apresentar ao CEP Relatório Final de Atividades.*

*Atenciosamente,*

*Alberto Santos Capellupp  
Secretário do CEP.*



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Av. João Nogueira, 1.400 – Botucatu – SP  
CEP: 13.061-970  
Fones: (13) 3611-8142  
e-mail: secretaria\_cep@fmed.unesp.br



Registro no Ministério da Saúde nº 02.76  
1992, de 19/02

Botucatu, 03 de setembro de 2007

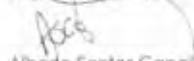
DF. 301/2007-CEP

Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. Pasqual Barreti  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Dr. Pasqual

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que em reunião de 03/09/2007 foi autorizada a divisão Projeto de Pesquisa "Efeitos da redução da concentração de sódio na solução de diálise e do conteúdo de sódio da dieta sobre a volemia e marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico" aprovado por este CEP em 04/12/2006 em: 1º Sub Projeto: "Efeitos da redução da concentração de sódio na solução de diálise sobre a volemia e marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência renal crônica", a ser conduzido por Gabriela de Carvalho Beduschi, orientada por Vossa Senhoria, e 2º Sub Projeto: "Efeitos da redução no conteúdo de sódio da dieta sobre a volemia e marcadores inflamatórios em pacientes com insuficiência renal crônica" a ser conduzido por Lídiapê Silva Rodrigues, orientada por Vossa Senhoria.

Atenciosamente,

  
Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP

## ANEXO 2 - Termo de Consentimento utilizado no estudo

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

*(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)*

“Efeitos da redução no conteúdo de sódio da dieta sobre a volemia e marcadores inflamatórios em pacientes com Insuficiência Renal Crônica em tratamento hemodialítico”

Você \_\_\_\_\_, está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa que se chama: “*Efeitos da redução no conteúdo de sódio da dieta sobre o volume de água corporal e marcadores inflamatórios em pacientes com Insuficiência Renal Crônica em tratamento hemodialítico*”. Será desenvolvido pela nutricionista Lidiane Silva Rodrigues com a supervisão do médico profº. Drº. Pasqual Barretti. Fui informado do objetivo deste: com a redução do sódio da dieta poderá resultar na diminuição do volemia corporal, da pressão arterial e dos marcadores inflamatórios e sintomas clínicos da inflamação; e de tudo que será feito no estudo: entrevista escrita, revisão de prontuário, onde os dados obtidos serão mantidos em sigilo e na publicação deste, os dados pessoais do voluntário disposto a colaborar com a pesquisa. Os exames de sangue serão coletados em 3 vezes (início do estudo, 2 meses após a 1ª dosagem e 4 meses após a 1ª dosagem) durante o estudo, sendo cada dosagem de 8ml/vez, sendo estes exames de rotina realizados na unidade (dosado pelo Laboratório de Clínica Médica) e de conhecimento dos pacientes e como exames complementares iremos dosar a taxa de necrose tumoral alfa, Interleucina-6 e pré-albumina. Serão realizados também avaliação dos hábitos nutricionais, avaliação clínico-nutricional, bioimpedância, verificação de medidas antropométricas (composta de prega cutâneas, peso e altura), sendo destacado que minha participação é voluntária e tenho liberdade de desistir a qualquer momento. Com a assinatura abaixo, declaro minha opção em participar do estudo e dou consentimento para que os meus dados participem do estudo. Declaro que foi esclarecido todas as minhas dúvidas e recebi todas as informações necessárias sobre a pesquisa em questão. Este documento após aprovação do Comitê de Ética será elaborado em duas vias, sendo uma para ser entregue ao participante da pesquisa e outra para ser arquivada junto ao pesquisador.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Pesquisador

Botucatu: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- Profº Drº Pasqual Barretti

Endereço: R: Drº Costa Leite, 221 – Centro - Botucatu

Telefone: 14-38143113

Email: pbarretti@uol.com.br

- Lidiane Silva Rodrigues

Endereço: R: Drº João Queiroz dos Reis, 401 Apto 06 – Vila Sônia – Botucatu

Telefone: 14-38116005

Email: [lidianesrodrigues@hotmail.com](mailto:lidianesrodrigues@hotmail.com)



## ANEXO 3 - Métodos de análise e valores de normalidade de marcadores laboratoriais

<b>Marcador</b>	<b>Método</b>	<b>Valor de normalidade</b>
<b>Albumina</b>	Colorimétrico, química seca	3,5 - 5 g/dL
<b>Sódio</b>	Potenciometria, química seca	137 - 145 mmol/L
<b>Creatinina</b>	Cinética enzimática, química seca	H: 0,8 - 1,5 mg/dL M: 0,7 - 1,2 mg/dL
<b>Uréia</b>	Colorimétrico enzimático, química seca	H: 19 - 42 mg/dL M: 15 - 37 mg/dL
<b>Glicemia</b>	Colorimétrico enzimático, química seca	Normal: < 100 mg/dL Intolerante: 100 - 125 mg/dL Diabetes: > 125 mg/dL
<b>Colesterol</b>	Colorimétrico enzimático, química seca	Desejável: < 200 mg/dL Limite: 200 - 239 mg/dL Aumentado: > 240 mg/dL
<b>HDL-colesterol</b>	Colorimétrico enzimático, química seca	Desejável: > 60 mg/dL Limite: 35 - 60 mg/dL Baixo: < 35 mg/dL
<b>Triglicérides</b>	Colorimétrico enzimático, química seca	Desejável: < 150 mg/dL Limite: 150 - 199 mg/dL Aumentado: 200 - 499 mg/dL Muito aumentado: > 499 mg/dL
<b>Ferro</b>	Colorimétrico, enzimático, química seca	H: 49 - 181 µg/dL M: 37 - 170 µg/dL
<b>Ferritina</b>	Imuno ensaio enzimático.	H: 15 - 200 nG/mL M: 12 - 150 nG/mL
<b>Saturação de Transferrina</b>	Guanidina, ferrosina automática	>15%
<b>Bicarbonato de sódio</b>	Eletrodo íon-seletivo	20 -22 mmol/L
<b>PCR</b>	Imuno químico de ponto fixo	< 1 mg/dL
<b>α-1GA</b>	Imuno-turbidimetria, química úmida	30 - 120 mg/dL
<b>Hemoglobina</b>	Citometria de fluxo	H: 14 - 18 g/dL M: 12 - 16 g/dL
<b>Hematócrito</b>	Citometria de fluxo	H: 40 - 57% M: 37 - 47%
<b>Linfócitos Totais</b>	Citoquímica, impedância e transmissão ótica	1000 - 5000 células/mm <sup>3</sup>

## ANEXO 4 - Fórmula para cálculos

**Circunferência Muscular o Braço (CMB)**

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

**Área Muscular do Braço (AMB)**

$$\text{HOMENS: AMB (cm}^2\text{)} = [\text{CB (cm)} - \pi \text{ PCT (mm)} / 10] - 10 / 4 \pi$$

$$\text{MULHERES: AMB (cm}^2\text{)} = [\text{CB (cm)} - \pi \text{ PCT (mm)} / 10] - 6,5 / 4 \pi$$

**Índice e Massa Corporal (IMC)**

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

Classificação do estado nutricional segundo IMC

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	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

**Percentual de Adequação do Peso**

Etapa 1: Cálculo % adequação do peso = peso atual / peso ideal X 100

Etapa 2: Cálculo para ajuste do peso

$$\% > 115: (\text{PA}-\text{PI}) \times 0,25 \text{ PI} \text{ ou } \% < 95\%: (\text{PI}-\text{PA}) \times 0,25 + \text{PA}$$

**Cálculo do Percentual de Gordura (%G)**Etapa 1: Somatório das 4 pregas:  $\Sigma = \text{PCT} + \text{PCB} + \text{PCSE} + \text{PCSI}$ 

Etapa 2: Cálculo da Densidade Corpórea

Homens		Mulheres	
Idade (anos)		Idade (anos)	
17-19	DC= 1,1620 - 0,0630 X (log $\Sigma$ )	17-19	DC= 1,1549 - 0,0678 X (log $\Sigma$ )
20-29	DC= 1,631 - 0,0632 X (log $\Sigma$ )	20-29	DC= 1,1599 - 0,0717 X (log $\Sigma$ )
30-39	DC= 1,1422 - 0,0544 X (log $\Sigma$ )	30-39	DC= 1,1423 - 0,0632 X (log $\Sigma$ )
40-49	DC= 1,1620 - 0,0700 X (log $\Sigma$ )	40-49	DC= 1,1333 - 0,0612 X (log $\Sigma$ )
≥ 50	DC= 1,1715 - 0,0779 X (log $\Sigma$ )	≥ 50	DC= 1,1339 - 0,0645 X (log $\Sigma$ )

Etapa 3: Cálculo de  $\%G = 4,95/\text{DC} - 4,50 \times 100$



## ANEXO 5 - Avaliação Global Subjetiva do Estado Nutricional (SGA)

Nome:	Data:																		
<b>1- PESO * / MUDANÇA DE PESO*</b> Peso de 6 meses atrás: _____ Peso atual: _____ Mudança de peso _____ %  % redução de peso <ul style="list-style-type: none"> <li>(7) sem alteração</li> <li>(6) até 5%</li> <li>(5) 5-6%</li> <li>(4) 7-8%</li> <li>(3) 8-10%</li> <li>(2) &gt;10%, que se estabilizou ou com mínima recuperação</li> <li>(1) &gt;10%, com redução persistente</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Classificação da sessão:</b> _____</p>																			
<b>2- INGESTÃO DIETÉTICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>(7) Adequada</li> <li>(6) Pequena redução, mudança recente</li> <li>(5) Reduzida, mas normalmente adequada</li> <li>(4) Reduzida, varia entre adequada e inadequada</li> <li>(3) Ingestão menor do que habitual, mas adequada</li> <li>(2) Reduzida, normalmente inadequada</li> <li>(1) Reduzida, ingestão muito baixa</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Classificação da sessão:</b> _____</p>																			
<b>3- SINTOMAS GASTRO – INTESTINAIS</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Frequência</th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Duração</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>( ) Anorexia</b></td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>( ) Náusea</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>( ) Vômito</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>( ) Diarréia</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>( ) Nenhum</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>(7-6) Ausência ou presença esporádica e alguns sintomas</li> <li>(5) Um ou mais sintomas, mas não diariamente</li> <li>(4) Mais de um sintoma, quase diariamente</li> <li>(3) Maioria dos sintomas presentes quase diariamente</li> <li>(2) Todos os sintomas presentes quase diariamente</li> <li>(1) Todos os sintomas presentes diariamente</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Classificação da sessão:</b> _____</p>			Frequência	Duração	<b>( ) Anorexia</b>	_____	_____	( ) Náusea	_____	_____	( ) Vômito	_____	_____	( ) Diarréia	_____	_____	( ) Nenhum	_____	_____
	Frequência	Duração																	
<b>( ) Anorexia</b>	_____	_____																	
( ) Náusea	_____	_____																	
( ) Vômito	_____	_____																	
( ) Diarréia	_____	_____																	
( ) Nenhum	_____	_____																	

**4- CAPACIDADE FUNCIONAL**

(7-6) Mantém as atividades ou apresenta disfunções não relacionadas ao estado nutricional

(5-3) Diminuição recente das atividades normais, relacionadas ao estado nutricional

(2) Permanece sentado ou acamado em razão de piora do estado nutricional

(1) Acamado, incapaz de realizar atividades usuais

**Classificação da sessão:** \_\_\_\_\_

**5- ENFERMIDADES/ COMORBIDADES QUE AUMENTAM AS NECESSIDADES NUTRICIONAIS**

(7-6) Nenhuma além da doença renal

(5-4) Comorbidades/ enfermidades como infecções, febre, peritonite e diabetes não controlado

(3-1) Comorbidades/ enfermidades severas como colite ulcerativa com diarreia

**Classificação da sessão:** \_\_\_\_\_

**6- EXAME FÍSICO**

Diminuição de tecido adiposo subcutâneo

(abaixo dos olhos \_\_\_; tríceps \_\_\_; bíceps \_\_\_; peito \_\_\_)

Redução da massa muscular (fonte \_\_\_; clavícula \_\_\_; ombro \_\_\_; escápula \_\_\_; costelas \_\_\_; quadríceps \_\_\_; panturrilha \_\_\_; joelho \_\_\_; entre o polegar e o dedo indicador, na mão \_\_\_)

Edema (relacionado com desnutrição, normalmente com albumina < 2,8mg/dl) \_\_\_\_\_

**Classificação da sessão:** \_\_\_\_\_

**CLASSIFICAÇÃO GERAL**

**Classificação geral:** \_\_\_\_\_

- ( ) Bem nutrido ou desnutrido leve: classificado como 6 ou 7 na maioria das categorias
- ( ) Desnutrido leve/ moderado: predomina as classificações 3, 4 ou 5. Sem indicação evidente de eutrofia ou desnutrição grave
- ( ) Desnutrido grave: predomina as classificações 1 ou 2. Sinais físicos significantes de desnutrição

## ANEXO 6 - Fórmulas da bioimpedância

**Ângulo de Fase ( $\hat{A}$ )**

$$\hat{A} = \text{arco tangente da reactância / resistência}$$

**Água Corporal Total (ACT)**

$$\text{ACT} = (\text{altura}^2 / \text{resistência}) + b (\text{peso}) + c (\text{idade}) + d$$

**Água Intracelular (AIC)**

$$\text{AIC} = a (\text{altura}^2) (\text{reactância} / \text{resistência}^2) + b (\text{peso}) + c (\text{idade}) + d$$

**Água Extracelular (AEC)**

$$\text{AEC} = \text{água corporal total} - \text{água intracelular}$$

**Massa Magra (MM)**

$$\text{MM} = a (\text{altura}^2) + b (\text{peso}) + c (\text{idade}) + d (\text{resistência}) + e$$

**Porcentagem de Massa Magra (%MM)**

$$\% \text{MM} = \text{massa magra} / \text{peso}$$

**Massa Gorda (MG)**

$$\text{MG} = \text{peso} - \text{massa magra}$$

**Porcentagem Massa Gorda (%MG)**

$$\% \text{MG} = \text{massa gorda} / \text{peso}$$

**Variáveis  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$  e  $e$  representam coeficientes constantes calculados por análise de regressão em cada caso**

## ANEXO 7 - Características basais dos pacientes excluídos do protocolo de estudo

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Grupo A (n=12)</b>	<b>Grupo B (n=8)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	63,90±11,00	57,50±15,50	0,34
<b>Sexo masculino (%)</b>	55,5	75,0	0,62
<b>Tempo em diálise (meses)</b>	30 (20,5; 61,2)	19 (16,0; 71,0)	0,31
<b>Diabéticos (%)</b>	40	60	0,62
<b>Nefroesclerose hipertensiva (%)</b>	60	40	1,0
<b>Nefropatia diabética (%)</b>	40	60	0,62
<b>Em uso de estatinas (%)</b>	44,4	37,5	1,0
<b>Em uso de IECA (%)</b>	22,2	12,5	1,0
<b>PAS (mmHg)</b>	134,0±18,3	133,4±24,3	0,95
<b>PAD (mmHg)</b>	81,9±9,6	87,5±14,5	0,36
<b>Albumina sérica (g/dl)</b>	3,69±0,4	3,71±0,2	0,88
<b>PCR (mg/dl)</b>	1,5 (1,0; 1,9)	1,6 (1,05; 4,1)	0,89
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,1 (10,8; 13,2)	12,2 (11,3; 14,3)	0,84
<b>Peso (kg)</b>	64,60 (58,0; 83,0)	61,4 (55,4; 73,5)	0,41
<b>IMC (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	24,4 (22,6; 26,5)	24,0 (20,5; 26,5)	0,86
<b>CMB (cm)</b>	21,5 (20,3; 23,8)	22,6 (22,1; 25,5)	0,59
<b>Água corporal total (L) (BIA)</b>	32,1±10,32	29,5±3,53	0,58
<b>Água extracelular (L) (BIA)</b>	15,8±3,79	14,1±1,63	0,32
<b>Anúricos (%)</b>	33,3	37,5	1,0