



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

Ana Luiza Leite Silva Thomazi

**Efeitos da suplementação com fibra alimentar na
constipação intestinal de pacientes com Doença Renal
Crônica Pré-Dialítica.**

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

**Orientador: Prof. Titular André Luís Balbi
Coorientadora: Nutr. Dra. Marina Nogueira Berbel Bufarah**

**Botucatu
2023**

Ana Luiza Leite Silva Thomazi

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM FIBRA ALIMENTAR
NA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL DE PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutor(a) em Fisiopatologia
em Clínica Médica.

Orientador (a): Prof. Titular André Luís Balbi
Coorientador(a): Nutr. Dra Marina Nogueira Berbel Bufarah

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Thomazi, Ana Luiza Leite Silva.

Efeitos da suplementação com fibra alimentar na constipação intestinal de pacientes com doença renal crônica pré-dialítica / Ana Luiza Leite Silva Thomazi. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: André Luis Balbi

Coorientador: Marina Nogueira Berbel Bufarah

Capes: 40503003

1. Insuficiência renal crônica. 2. Constipação intestinal. 3. Prebióticos. 4. Fibras na dieta.

Palavras-chave: Constipação intestinal; Doença renal crônica; Fibras dietéticas; Prebióticos.

Ana Luiza Leite Silva Thomazi

Efeitos da suplementação com fibra alimentar na constipação intestinal de pacientes com Doença Renal Crônica Pré-Dialítica.

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

Comissão examinadora

Orientador/Titular 1: Prof. Titular André Luís Balbi

Coorientador: Nutr. Dra Marina Nogueira Berbel Bufarah

Titular 2: Dr Rogério Carvalho de Oliveira

Titular 3: Dra Daniela Salate Biagioni Vulcano

Titular 4: Dra Milene Peron Rodrigues Losilla

Titular 5: Dra Lidiane Silva Rodrigues Telini

Botucatu, Fevereiro de 2023

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

*“Lembrar que cada graveto
de amor e de carinho
cada folha, cada galho
preparam o seu caminho
lhe deram sabedoria
pois já será o dia
de fazer seu próprio ninho”*

Bráulio Bessa

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar o meu trabalho de doutorado aos meus PACIENTES, que me motivam na busca de atualização e conhecimento, almejando ser cada dia melhor como pessoa e profissional.

Dedico também à minha FAMÍLIA, que sempre esteve ao meu lado me apoiando, me dando forças e inspiração. Em especial ao meu filho DAVI, que ainda nem nasceu e que contribuiu tanto para a finalização dessa tese, me trazendo inspiração e coragem para finalizar esse ciclo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus ORIENTADORES, que me acompanham desde o mestrado e continuam me ensinando e incentivando em mais esta etapa.

À MARINA, pela prontidão do início ao término do trabalho. Por sempre acreditar e auxiliar na concretização deste projeto que foi idealizado com tanto carinho e dedicação por nosso grupo; agradeço pela paciência, por compartilhar todo o seu conhecimento e experiência na área da Nutrição em Nefrologia e muitas vezes “segurar a minha mão” e me encorajar nessa reta final.

Ao Dr. ANDRÉ, por “abraçar” mais um trabalho de pós-graduação desenvolvido por mim e por enriquecer esse projeto com todo o seu conhecimento.

Aos PACIENTES, por aceitarem participar do meu projeto de pesquisa e se mostrarem tão prontos e muitas vezes carinhosos, pedindo para participar novamente.

À UNIDADE DE DIÁLISE E SUA EQUIPE, por me acolher e tornar possível essa realização.

À FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO (FAPESP), por proporcionar a concretização deste trabalho através dos recursos financeiros provenientes do Auxílio Regular à Pesquisa.

À minha FAMÍLIA, por me encorajar a encarar mais este desafio e me manter firme apesar das dificuldades.

Ao meu companheiro de vida Rafael, por estar ao meu lado sempre, por me acompanhar em toda a trajetória e sempre acreditar em mim e me impulsionar a ser cada dia melhor.

À todos os meus AMIGOS que de alguma forma contribuíram para essa conquista, em especial à minha amiga ROSANA, que já se mostrou uma grande parceira desde o primeiro dia em que nos conhecemos. Agradeço pela nossa amizade, respeito, carinho e admiração que sentimos uma pela outra. Obrigada por contribuir tanto na nossa coleta de dados, mas principalmente por me fazer acreditar que seria possível chegar até aqui e tornar esse longo caminho mais leve e harmonioso.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas.....	iii
Lista de Quadros.....	v
Lista de Ilustrações	vii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Resumo	1
Abstract	4
1. Introdução	7
2. Hipótese	13
3. Objetivo.....	15
4. Pacientes e Métodos	17
4.1 Pacientes.....	18
4.2 Métodos	18
4.2.1 Identificação do paciente e dados iniciais.....	18
4.2.2 Avaliação Nutricional	18
4.2.2.1 Anamnese Alimentar.....	18
4.2.2.2 Ingestão Alimentar	19
4.2.2.3 Antropometria.....	19
4.2.2.4 Avaliação do hábito intestinal	21
Hábito intestinal	21
• Critérios de Roma III	21
• Escala de Bristol'	22
4.3 Exames Bioquímicos	22
4.4 Intervenção com fibra dietética.....	23
4.5 Fluxograma das Avaliações.....	24
4.6 Cálculos.....	25
4.6.1 Taxa de Filtração Glomerular estimada (CKD-Epi)	25
4.6.2 Equivalente Proteico do Aparecimento de Nitrogênio (PNA) no pré diálise	25
4.7 Aspectos éticos e recursos	25
4.8 Análise Estatística.....	25
5. Resultados	26
6. Discussão.....	31
7. Conclusão	42
8. Referências Bibliográficas	44
9. Anexos	54
10. Apêndices	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Descrição das variáveis clínicas laboratoriais dos pacientes, nas 2 avaliações: primeira avaliação (A1) e 2 meses após inclusão (A2).....	28
Tabela 2.	Descrição das variáveis laboratoriais dos pacientes, nas 2 avaliações: primeira avaliação (A1) e 2 meses após inclusão (A2).....	28
Tabela 3.	Descrição das variáveis nutricionais dos pacientes, nas 2 avaliações: primeira avaliação (A1) e 2 meses após inclusão (A2).....	29
Tabela 4.	Descrição das variáveis de ingestão alimentar, nas 2 avaliações: primeira avaliação (A1) e 2 meses após inclusão (A2).....	29
Tabela 5.	Descrição da alteração do apetite, nas 2 avaliações: primeira avaliação (A1) e 2 meses após inclusão (A2).....	30
Tabela 6.	Descrição da prevalência de constipação intestinal pela escala de Bristol e pelos critérios de Roma III, nas 2 avaliações: primeira avaliação (A1) e 2 meses após inclusão (A2).....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Exames laboratoriais e valores de referência do Laboratório de Análises Clínicas do HCFMB de Botucatu.....	23
---	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Escala de fezes de Bristol.....	22
Figura 2.	Fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes do presente estudo.....	24
Figura 3.	Delineamento do estudo.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS

AMBc – Área Muscular do Braço corrigida
ACT – Água corporal total
ACR – Albumin-to-creatinine ratio
AEC – Água extracelular
AER – Albumin excretion rate
AGCC – Ácidos graxos de cadeia curta
AIC – Água intracelular
CKD – Chronic Kidney Disease
DCV – Doença cardiovascular
GI – grupo intervenção
HCFMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HDL – High density lipoprotein
IMC – Índice de massa corpórea
DM – Diabetes mellitus
DRC – Doença renal crônica
ELSA – Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FOS – fruto-oligossacarídeos
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
HD – Hemodiálise
LDL – Low density lipoprotein
MCC – Massa celular corporal
MM – Massa magra
MG – Massa de gordura
NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey
NKF – National Kidney Foundation
PNA – Equivalente proteico do aparecimento de nitrogênio
PP – perímetro do pulso
SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia
TFG – Taxa de filtração glomerular
TRS – Terapia Renal Substitutiva

RESUMO

Introdução: A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um importante problema de saúde pública mundial em decorrência do expressivo aumento nas taxas de incidência e prevalência, associado a um custo social e econômico elevadíssimo e risco 10 vezes maior de morte prematura por doença cardiovascular (DCV). Além da HAS e do DM, a alteração da microbiota intestinal normal (disbiose), a inflamação, a toxicidade urêmica e o estresse oxidativo também desempenham um papel na patogênese da DRC, assim como nas complicações associadas à doença. Dentre os diversos sintomas clínicos que podem desencadear com sua evolução, a constipação intestinal é uma delas, e pode estar relacionada ao quadro de disbiose encontrado nesses indivíduos. Considerando que nos estágios mais avançados da DRC o tempo de trânsito intestinal é aumentado, um maior consumo de fibras alimentares poderia beneficiar essa população. Considerando os efeitos positivos das fibras dietéticas na melhora da constipação intestinal e na composição de adequado metabolismo da microbiota intestinal, conhecer seus efeitos na população com DRC em estágio terminal, bem como as quantidades suficientes para desencadear melhora do trânsito intestinal podem proporcionar benefícios interessantes e vantajosos. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação com fibra alimentar em pacientes com DRC estágio V não dialítico, na melhora da constipação intestinal. **Pacientes e Métodos:** Trata-se de ensaio clínico analítico experimental com controle histórico, que avaliou pacientes com DRC estágio V (fase pré-dialítica) acompanhados ambulatorialmente. O estudo foi conduzido ao longo de 60 dias consecutivos, sendo incluídos 22 pacientes. Todos receberam 10g de fibra alimentar, contendo goma guar e inulina, uma vez ao dia pela manhã, durante 60 dias consecutivos. Antes e após a intervenção, foi aplicado protocolo de avaliação nutricional, composto por protocolo de avaliação nutricional e constipação intestinal, antropometria, ingestão, anamnese alimentar e exames bioquímicos. Durante todo o acompanhamento, os pacientes foram contactados para checar a adesão ao uso das fibras alimentares. **Resultados:** Foram avaliados 22 pacientes, com média de $60,2 \pm 13,8$ anos e média de TFGe de $13,2\text{mL/min/1.73 m}^2$. No momento da inclusão, em torno de 30% dos pacientes apresentaram constipação intestinal. A suplementação com fibra alimentar reduziu a prevalência de constipação intestinal avaliada pela escala de Bristol (31,5% versus 0%; $p=0,0076$).

Ao longo do período de acompanhamento, não foi observada alteração do apetite. Houve redução da Proteína C-reativa (PCR) quando comparado antes e após a suplementação, sendo respectivamente $1,5\text{mg/dL} \pm 1,8$ versus $0,7\text{mg/dL} \pm 0,2$ ($p=0,0406$). Em relação aos parâmetros nutricionais, houve aumento do peso corporal ($80,2\text{kg} \pm 17$ versus $81,4\text{kg} \pm 16,5$; $p=0,0201$) e Índice de Massa Corpórea (IMC) ($29,4\text{kg/m}^2 \pm 4,5$ versus $29,8\text{kg/m}^2 \pm 4,4$; $p=0,0286$). Dos parâmetros avaliados pela bioimpedância, foi observado um aumento nas quantidades de água corporal total ($40,7\text{L} \pm 8,0$ versus $42,6\text{L} \pm 7,6$; $p<0,0001$), água intracelular ($22,0\text{L} \pm 4,8$ versus $22,8 \pm 4,6$; $p=0,0249$) e água extracelular ($18,7\text{L} \pm 3,9$ versus $19,8\text{L} \pm 3,9$; $p=0,0004$). **Conclusão:** A suplementação com fibras sintéticas em pacientes portadores de DRC na fase pré dialítica, foi capaz de reduzir a prevalência da constipação intestinal sem interferir na piora do apetite. Além disso, apresentou efeito adicional na manutenção da função renal e redução da inflamação.

Palavras-chave: prebióticos, fibras dietéticas, constipação intestinal, doença renal crônica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) is considered an important global public health problem due to the significant increase in incidence and prevalence rates, associated with a very high social and economic cost and a 10-fold greater risk of premature death from cardiovascular disease (CVD). In addition to Hypertension and Diabetes, alteration of the normal intestinal microbiota (dysbiosis), inflammation, uremic toxicity and oxidative stress also play a role in the pathogenesis of CKD, as well as in the complications associated with the disease. Among the various clinical symptoms that may trigger its evolution, constipation is one of them, and may be related to the dysbiosis found in these individuals. Considering that in the more advanced stages of CKD, the intestinal transit time is increased, a higher consumption of dietary fiber could benefit this population. Considering the positive effects of dietary fibers in the improvement of intestinal constipation and in the composition of adequate metabolism of the intestinal microbiota, knowing its effects in the population with end-stage CKD, as well as the amounts sufficient to improvement in intestinal transit can provide interesting and advantageous benefits. **Objective:** To evaluate the effect of dietary fiber supplementation in patients non-dialytic with CKD stage V, in improving constipation. **Patients and Methods:** This is an experimental analytical clinical trial with historical control, that evaluated patients with CKD stage V (pre-dialysis phase) followed on an outpatient basis. The study was conducted over 60 consecutive days, including 22 patients. All received 10g of dietary fiber, containing guar gum and inulin, 1x daily in the morning, for 60 consecutive days. Before and after the intervention, a nutritional assessment protocol was applied, consisting of a nutritional assessment protocol and intestinal constipation, anthropometry, intake, anamnesis and biochemical tests. During this period, patients were contacted to check adherence to the use of dietary fibers. **Results:** 22 patients were evaluated. The patients have a mean of 60.2 ± 13.8 years and mean eGFR of $13.2\text{mL/min/1.73 m}^2$. At the time of inclusion, around 30% of patients had intestinal constipation. Dietary fiber supplementation reduced the prevalence of constipation assessed by the Bristol scale (31.5% versus 0%; $p=0.0076$). During the follow-up period, there was no change in appetite. There was a reduction in C-reactive protein (CRP) when compared before and after supplementation,

respectively $1.5\text{mg/dL} \pm 1.8$ versus $0.7\text{mg/dL} \pm 0.2$ ($p=0.0406$). Regarding the nutritional parameters, there was an increase in body weight ($80.2\text{kg} \pm 17$ versus $81.4\text{kg} \pm 16.5$; $p=0.0201$) and Body Mass Index (BMI) ($29.4\text{kg/m}^2 \pm 4.5$ versus $29.8\text{kg/m}^2 \pm 4.4$; $p=0.0286$). The nutritional parameters evaluated by bioimpedance, an increase in the amounts of total body water ($40.7\text{L} \pm 8.0$ versus $42.6\text{L} \pm 7.6$; $p < 0.0001$), intracellular water ($22.0\text{L} \pm 4.8$ versus 22.8 ± 4.6 ; $p=0.0249$) and extracellular water ($18.7\text{L} \pm 3.9$ versus $19.8\text{L} \pm 3.9$; $p=0.0004$) was observed. **Conclusion:** Supplementation with synthetic fibers in patients with CKD in the pre-dialysis phase was able to reduce the prevalence of constipation without interfering with the worsening of appetite. In addition, it had an additional effect on maintaining renal function and reducing inflammation.

Keywords: prebiotics, dietary fibers, constipation, chronic kidney disease

1. INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida pelas anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses, com implicação para a saúde. Como critérios para diagnóstico, é considerado a presença de um ou mais marcadores de danos renais como: albuminúria (Taxa de excreção de albumina (AER) ≥ 30 mg/24 horas; Relação albumina creatinina (ACR) ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]); anormalidades do sedimento urinário; eletrólitos e outras anormalidades devido a distúrbios tubulares; anormalidades detectadas pela histologia; anormalidades estruturais detectadas por imagem; história de transplante renal. Outro critério utilizado para o diagnóstico da DRC é através da redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), definida quando < 60 ml/min/1.73 m² (categorias da TFG G3a-G5). Sendo a categoria G3a caracterizada pela TFG ligeira a moderadamente diminuída (TFG 45-59 ml/min/1.73 m²) e a fase G5, caracterizada pela insuficiência renal e TFG < 15 ml/min/1.73 m² ¹.

A DRC é considerada um importante problema de saúde pública mundial em decorrência do expressivo aumento nas taxas de incidência e prevalência. No Brasil, estima-se uma prevalência de 8,9% de acordo com dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ². É fato que a incidência e prevalência estão aumentando, com risco 10 vezes maior de morte prematura por doença cardiovascular (DCV) em relação à população geral, associado a um custo social e econômico elevadíssimo ³.

Diversas são as comorbidades que levam à DRC ou são decorrentes dela. No mundo todo, o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) constituem as principais causas de DRC ⁴. Além da HAS e do DM, a alteração da microbiota intestinal normal (disbiose), a inflamação, a toxicidade urêmica e o estresse oxidativo também desempenham um papel na patogênese da DRC, assim como nas complicações associadas à doença ^{5,6}. Evidências indicam que o perfil do microbioma pode estar alterado em pacientes com insuficiência renal crônica e nos estágios iniciais de DRC.

Os estágios iniciais da doença renal são frequentemente assintomáticos. Conforme progridem, manifestações clínicas diversas, dentre elas, a constipação intestinal, podem aparecer. A presença da uremia e mudanças na composição da dieta, como o baixo consumo de frutas e vegetais, são dois fatores

importantes, que causam disbiose microbiana intestinal ^{5,7}, e que consequentemente, podem levar a um quadro de constipação intestinal nessa população.

A constipação crônica consiste de um distúrbio caracterizado pela diminuição da frequência das evacuações a intervalos maiores que 48 horas, o que permite um aumento da absorção de água pelas paredes do cólon, resultando em fezes endurecidas ⁸. São poucos os estudos que trazem a real prevalência deste sintoma na população com DRC e isso está relacionado com as diferenças nos critérios de definição de constipação intestinal e às variações entre os sintomas relatados, que dificultam a obtenção de dados epidemiológicos confiáveis.

A prevalência da constipação intestinal é mais descrita em pacientes em diálise, variando de 1,6% a 71,7% e de 14,2% a 90,3% para aqueles em HD e DP, respectivamente ^{9,10}. Nos pacientes com DRC não dialítica, a prevalência, embora ainda pouco observada, varia de 4,8 a 19% ¹¹. Apesar de serem escassos os dados de sua prevalência, os efeitos associados à sua presença são deletérios aos pacientes. Sabe-se que o uso de medicamentos como quelantes de fósforo ou antibióticos, redução do consumo de água e restrição dietética devido ao controle de potássio, estão associados ao aparecimento de constipação na DRC ^{12,13} e suas consequências indesejáveis, como rápido declínio da TFG ¹⁴ e piora da qualidade de vida ¹⁵.

Considerando que nos estágios mais avançados da DRC o tempo de trânsito intestinal é aumentado, um maior consumo de fibras alimentares poderia beneficiar indivíduos dessa população. Além de reduzir a constipação, o consumo de fibras pode aumentar as concentrações de produtos da fermentação e melhorar o perfil microbiano intestinal ¹⁶.

Fibras dietéticas se referem aos carboidratos não digeríveis contidos em grãos, sementes, vegetais e frutas, conforme definição internacionalmente aceita e proposta pela FAO/OMS ¹⁷. A Comissão do *Codex Alimentarius* ¹⁸, que define padrões internacionais de orientação para alimentos, introduziu em 2009 a definição para fibra alimentar como polímeros de carboidratos com dez ou mais unidades monoméricas, que não são hidrolisadas pelas enzimas endógenas no intestino delgado de humanos e pertencem às seguintes categorias: polímeros comestíveis, que ocorrem naturalmente nos alimentos consumidos; polímeros

obtidos a partir de matéria-prima alimentar por meio físico, enzimático ou meios químicos; e polímeros sintéticos ¹⁸. A fibra dietética é composta de polímeros de carboidratos com três ou mais unidades monoméricas, mais substâncias associadas. Também apresentam características físico-químicas, como solubilidade em água, viscosidade e fermentabilidade ¹⁹. Solubilidade se refere à dissolução em água, mas é a viscosidade (capacidade de gelificar com água) que influencia a consistência do quimo e retarda a digestão enzimática dos nutrientes consumidos para componentes absorvíveis. Os oligossacarídeos são exemplos de fibras altamente solúveis e as fibras fermentáveis incluem os frutooligossacarídeos (FOS) e galactooligossacarídeos (GOS). Essas fibras de cadeia curta são altamente fermentáveis devido ao seu pequeno tamanho e solubilidade. Fibras solúveis, não viscosas, facilmente fermentáveis, como a inulina), se dissolvem em água e são rápidas e completamente fermentadas ²⁰. Fibras com as propriedades de solubilidade em água, viscosidade e facilmente fermentáveis, como gomas e pectina, são semelhantes, mas formam uma consistência de gel com a água ²¹. Essas características são então perdidas após a fermentação. Fibras solúveis, viscosas e de fermentação lenta (psyllium) também formam uma consistência de gel, mas não sofrem fermentação extensa. Como tal, a capacidade de interagir com a água é preservada em todo o cólon. Isso permite o amolecimento das fezes em pessoas que sofrem de constipação e adiciona firmeza às fezes moles. As fibras com ausência de solubilidade em água, como farelo de trigo, lignina e celulose, exercem um efeito laxante por estimulação e irritação da mucosa intestinal para aumentar a secreção e o peristaltismo ²².

Além dos benefícios das fibras alimentares no alívio da progressão da lesão renal, elas também podem assumir outras funções. Dentre uma variedade de fibras alimentares, podemos citar os prebióticos, termo que inclui uma variedade de carboidratos e refere-se à substâncias resistentes à digestão no intestino curto ²³ e que afetam benéficamente o hospedeiro por estimularem, seletivamente, a proliferação e/ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon ⁹. O aumento do consumo de fibras alimentares e dos prebióticos, pode exercer um papel positivo na melhora da constipação crônica, distúrbio presente na população com DRC.

A maioria dos dados da literatura científica sobre os efeitos das fibras alimentares relaciona-se ao uso dos fruto-oligossacarídeos (FOS) e da inulina ²⁴. Elas pertencem à uma classe de carboidratos denominados frutanos e exercem influência sobre processos fisiológicos e bioquímicos no organismo, resultando em melhoria da saúde e em redução no risco de aparecimento de doenças. As principais fontes de inulina e oligofrutose empregadas na indústria de alimentos são a chicória (*Cichorium intybus*) e a alcachofra de Jerusalém (*Helianthus tuberosus*) ^{11,25}.

A ingestão diminuída de fibras alimentares, além de contribuir para a constipação intestinal, também pode danificar a parede mecânica do intestino, provocando disbiose e translocação bacteriana para o sangue e a microinflamação ²⁶. Por outro lado, uma dieta rica em fibras pode aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) ²⁷, produzidos pela fermentação bacteriana anaeróbica de polissacarídeos dietéticos, tais como acetato, propionato e butirato. Os AGCC entram na circulação sistêmica através dos colonócitos, afetando uma variedade de funções nos hospedeiros, incluindo metabolismo de energia, regulação imunológica, motilidade intestinal e regulação da pressão sanguínea ²⁸. O butirato é a principal fonte de energia para os colonócitos e, portanto, está associado a manutenção do epitélio intestinal.

As pesquisas sobre o uso da fibra alimentar e a saúde humana são extensas e heterogêneas. Desde 1970 nos países ocidentais, as recomendações de sociedades científicas ²⁹⁻³¹ para a população em geral sugeriram ingestão adequada de fibras para uma alimentação saudável. Na população geral, as diretrizes atuais recomendam ingestão de 20-35 g / dia de fibras totais ³². A ingestão média de fibra alimentar nos Estados Unidos é de 17 g / dia com apenas 5% da população atingindo a ingestão adequada ³³. As diretrizes KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) e EBPB (European Best Practice Guidelines) não fornecem orientação específica para pacientes com DRC. Beto e colaboradores ³⁴ indicaram, para todos os estágios de DRC, a mesma quantidade sugerida para a população em geral.

Quanto aos prebióticos, alguns estudos realizados em pacientes com DRC, tanto em tratamento conservador quanto em HD, mostraram efeitos

positivos do seu consumo na redução da produção de toxinas urêmicas e consequentemente levando à redução da inflamação, do estresse oxidativo e ao retardo da progressão da DRC ^{7,9,35}. Prebióticos são componentes da fibra alimentar que estimulam o crescimento de bactérias intestinais benéficas. A inulina é um exemplo de prebiótico, o qual confere benefício para a saúde do hospedeiro, associando-se à modulação da microbiota ³⁶.

Considerando os efeitos positivos das fibras dietéticas na melhora da constipação intestinal e na composição de adequado metabolismo da microbiota intestinal, conhecer seus efeitos na população com DRC em estágio terminal, bem como as quantidades suficientes para desencadear melhora do transtorno intestinal podem proporcionar benefícios interessantes e vantajosos ³⁷.

Até o momento, apenas um estudo avaliou os efeitos da suplementação com fibra alimentar em pacientes com DRC não dialítica, trazendo resultados interessantes, como redução da constipação intestinal e melhora da qualidade de vida ¹⁵.

Apesar do crescente reconhecimento do excesso de carga social e clínica da constipação na população em geral, estudos que investigam as características e desfechos da constipação na população com DRC permanecem escassos. Considerando a relevância clínica potencial da constipação na DRC e a crescente consciência dos mecanismos subjacentes ao "eixo intestino-rim", descobrir alternativas que possam amenizar a constipação intestinal, tornam-se extremamente desejáveis.

Desta forma, o uso regular de fibras alimentares pode representar uma estratégia terapêutica para a diminuição da constipação intestinal nestes pacientes.

2. HIPÓTESE

A suplementação com fibras alimentares durante 60 dias consecutivos diminui a constipação intestinal em pacientes com doença renal crônica pré dialítica.

3. OBJETIVO

Avaliar o efeito da suplementação com fibra alimentar em pacientes com DRC estágio V não dialítico durante 60 dias consecutivos, na melhora da constipação intestinal.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Trata-se de um ensaio clínico analítico experimental com controle histórico, que avaliou pacientes com DRC estágio V (fase pré-dialítica) acompanhados no Ambulatório de Pré-Diálise da Unidade de Diálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB).

Os critérios de exclusão do presente estudo foram:

- pacientes menores de 18 anos
- portadores de patologias gastroenterológicas
- gestantes com qualquer idade gestacional
- portadores de neoplasias
- pacientes em uso contínuo de laxantes
- portadores de DRC de qualquer outro estágio

4.2 Métodos

A todos os pacientes incluídos no estudo, foi aplicado o Protocolo de Avaliação Nutricional detalhado abaixo, composto de: identificação do paciente, dados iniciais, e avaliação nutricional (que incluiu anamnese alimentar, avaliação da ingestão alimentar, antropometria, avaliação do hábito intestinal e exames bioquímicos).

4.2.1 Identificação do paciente e dados iniciais: composta por idade, sexo, data da primeira avaliação nutricional, diagnóstico principal e comorbidades associadas. Estas informações foram coletadas no momento da inclusão do paciente no estudo.

4.2.2 Avaliação Nutricional

Composta de:

4.2.2.1 Anamnese Alimentar: realizada no momento da inclusão do paciente no estudo e ao final do estudo, sendo coletados os

dados referentes ao apetite. A avaliação do apetite foi feita de modo subjetivo, solicitando ao paciente que fizesse uma avaliação de seu apetite, dando-lhe uma nota de 0 a 10, sendo 0 equivalente à ausência de apetite e 10, equivalente à apetite muito bom. Após 30 e 60 dias da intervenção, também foi registrado se houve melhora ou não do apetite, de modo categórico. Também foram coletadas as informações relacionadas às condições do trato gastrointestinal (presença de diarreia, constipação ou vômito), ocorrência de evacuações, aceitabilidade das fibras alimentares e severidade dos sintomas após sua ingestão. Os pacientes foram contactados quinzenalmente para checar a adesão ao uso das fibras alimentares e para o esclarecimento de dúvidas.

4.2.2.2. Ingestão Alimentar: avaliada por meio do recordatório alimentar de 24 horas para quantificar o consumo das fibras alimentares, proteínas e a ingestão alimentar em calorias totais (kcal). Foi realizado o recordatório alimentar no momento da inclusão do paciente no estudo e ao final do acompanhamento. Os cálculos foram realizados por meio do Programa de Apoio à Nutrição - Nutwin ³⁸, versão 1.5, 2002. O recordatório de 24 horas também foi utilizado para avaliar o consumo de fibras alimentares.

4.2.2.3. Antropometria:

Foram verificados, tanto no início quanto ao final do estudo, todas as medidas antropométricas descritas a seguir, exceto a estatura, aferida apenas no início. O peso foi aferido, em quilogramas (kg), através de balança eletrônica da marca *Filizola*. A estatura (cm) do paciente foi aferida através de estadiômetro. Por meio da aferição do peso e da estatura, foi

realizado o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) para adultos ³⁹ e idosos ⁴⁰.

Foi aferida, utilizando a fita métrica, a circunferência braquial, CB (cm) ⁴¹. A medida da prega cutânea tricipital, PCT (mm), foi aferida por meio de plicômetro de dobras cutâneas da marca *Lange*, conforme Lohman ⁴¹. A área muscular do braço corrigida AMBc (cm²), foi calculada de acordo com o proposto por Frisancho ⁴².

Para o exame da biomedância elétrica, foi utilizado o aparelho da marca *Biodynamics modelo 450*, que forneceu as informações sobre o ângulo de fase (°) e a água corporal total - ACT (L), Água Intracelular - AIC (L), Água Extracelular - AEC (L), Massa Celular Corporal (kg). Durante a realização do exame, o paciente permaneceu em decúbito dorsal em uma superfície não condutora. Foi realizada limpeza da pele com álcool nos pontos de colocação dos eletrodos e aguardada a secagem do produto. Os eletrodos-sensores (proximais) foram fixados na superfície dorsal da articulação do punho de modo que a borda superior do eletrodo ficasse alinhada à cabeça da ulna e na superfície dorsal do tornozelo, de modo que a borda superior do eletrodo se alinhasse aos maléolos mediais e laterais. Os eletrodos-fontes (distais) foram colocados na base entre a segunda e terceira articulação metacarpo-falângica da mão e metatarso-falângica do pé. Os cabos vermelhos de ligação aos eletrodos foram conectados às articulações do punho e ao tornozelo, e os cabos pretos aos eletrodos distais na execução da BIA monofrequencial. Foi verificado se as pernas não se tocavam e se os braços estavam afastados do tronco. Então, o aparelho foi ligado e nele registrados peso, altura, sexo e idade do indivíduo. O exame foi realizado com o paciente imóvel, sendo os resultados fornecidos pelo aparelho impressos após a conclusão do exame.

4.2.2.4. Avaliação do hábito intestinal

Foi utilizado um questionário padronizado aplicado no momento da inclusão do paciente no estudo e ao final do período de acompanhamento, verificando a ocorrência das evacuações. Para auxiliar na avaliação da constipação, foram considerados os critérios de ROMA III ⁴³ e aplicada a escala de fezes de Bristol ⁴⁴ (figura 1).

Durante o acompanhamento, foram registradas as informações sobre a presença ou ausência de esforço durante as evacuações, consistência das fezes e frequência da evacuação.

Hábito intestinal

- Critérios de Roma III

Para o diagnóstico da constipação utilizando os Critérios de ROMA III, devem estar presentes dois ou mais critérios listados abaixo por pelo menos 3 meses (consecutivos ou não), no último ano:

- () Esforço em pelo menos 25% das evacuações;
- () Fezes endurecidas ou fragmentadas em pelo menos 25% das evacuações;
- () Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações;
- () Sensação de obstrução ou interrupção da evacuação em pelo menos 25% das evacuações;
- () Manobras manuais para facilitar pelo menos em 25% das evacuações;
- () Menos de 3 evacuações por semana;
- () Fezes amolecidas dificilmente ocorrem, **sem o uso de laxantes**;
- () Existem critérios insuficientes para a síndrome do intestino irritável.

- Escala de Bristol:

Tipo 01		Pedaços separados, duros como amendoim
Tipo 02		Forma de salsicha, mas segmentada
Tipo 03		Forma de salsicha, mas com fendas na superfície
Tipo 04		Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole
Tipo 05		Pedaços moles, mas contornos nítidos
Tipo 06		Pedaços aerados, contornos esgarçados
Tipo 07		Aquosa, sem peças sólidos

Figura 1. Escala de fezes de Bristol.

A presença de constipação intestinal é sugerida quando as fezes são classificadas nos Tipos 01 ou 02, independente da frequência.

4.3 Exames Bioquímicos:

Realizados no momento da inclusão do paciente no estudo e ao final do período, após 60 dias de acompanhamento, associado com a avaliação clínica.

- Uréia (mg/dL)
- Creatinina (mg/dL)
- Potássio (mmol/L)
- Fósforo (mg/dL)
- Glicemia (mg/dL)
- Proteína C-Reativa (mg/dL)
- Albumina (g/dL)
- Proteinúria (mg/24h)

Os exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, seguindo as metodologias e valores de normalidade adotados por este laboratório (quadro 1), sem prejuízo financeiro para o HC, uma vez que fazem parte da rotina de atendimento neste ambulatório.

Os pacientes foram orientados a permanecer em jejum durante 12 horas para coleta dos exames bioquímicos.

Quadro 1. Exames laboratoriais e valores de referência do Laboratório de Análises Clínicas do HCFMB de Botucatu

EXAME BIOQUÍMICO	VALORES DE REFERÊNCIA
Uréia Sérica (mg/dl)	19 – 42
Creatinina Sérica (mg/dl)	0,8 - 1,5
Potássio (mg/dl)	3,5 – 5,5
Fósforo (mg/dl)	3,5 – 5,5
Glicemia (mg/dl)	< 100
Proteína C-Reativa (mg/dl)	< 1,0
Albumina (g/dl)	3,5 a 5,0
Proteinúria (g/dia)	0,004 – 0,230

Para a avaliação da função renal foram utilizadas a depuração plasmática de creatinina sérica medida e a estimada pela fórmula do CKD-Epi⁴⁵.

4.4 Intervenção com fibra dietética

Após a avaliação clínica e nutricional em consulta ambulatorial de rotina, os pacientes receberam orientações nutricionais gerais, conforme o protocolo elaborado pela equipe de nutrição clínica da Unidade de Diálise (apresentado no anexo I) e ainda receberam 10g gramas de fibras alimentares contendo prebióticos, sendo 2 sachês de 5g cada, de Fiber Mais (Nestlé®) contendo 5,2g de Goma Guar e 3,4g de Inulina. A indicação do consumo foi diariamente (1x ao dia, pela manhã) diluído em 150mL de água filtrada, durante o período de acompanhamento (60 dias consecutivos).

Conforme protocolo institucional, os pacientes receberam orientações gerais para o tratamento conservador da DRC, sendo: dieta hipoprotéica e dieta hipossódica; dieta hipocalêmica, hipofosfatêmica e/ou hipogordurosa conforme exames laboratoriais do paciente. O incentivo à ingestão hídrica ocorreu quando a condição clínica do paciente permitiu (livre de edema).

Os pacientes foram acompanhados durante 60 dias consecutivos, realizando no mínimo duas consultas ambulatoriais (a cada 30 dias) com exames laboratoriais de rotina neste período.

4.5 Fluxograma das Avaliações

Os pacientes foram avaliados pela mesma nutricionista durante todo o período do acompanhamento.

A figura 2 apresenta o delineamento do estudo e o protocolo de avaliação está apresentado no anexo 1.

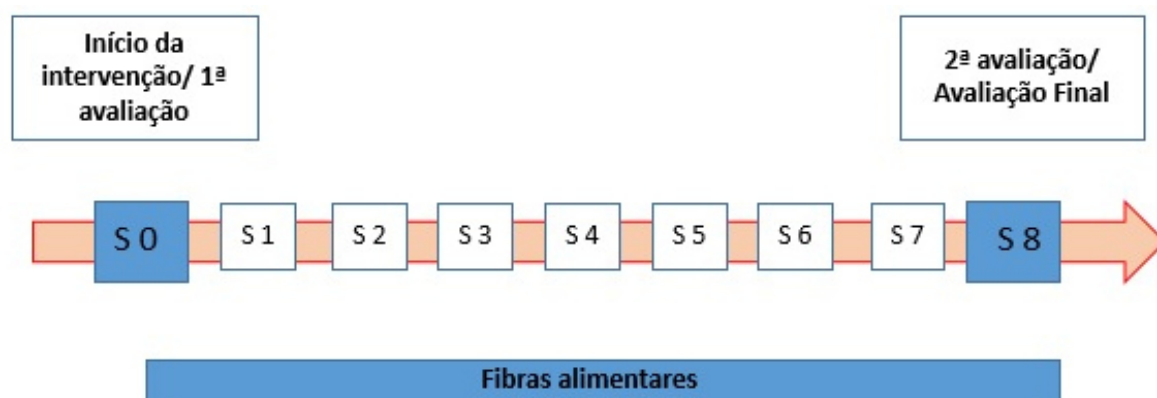


Figura 2. O estudo foi conduzido ao longo de 8 semanas (60 dias consecutivos). Na semana 0 (S 0), os pacientes começaram a receber 8,6 gramas de fibras alimentares contendo prebióticos (5,2g Goma Guar e 3,4g Inulina), diluído em 150mL de água filtrada, 1x ao dia pela manhã.. Após 8 semanas (S 8), foi realizada a 2ª avaliação (composta de protocolo de avaliação nutricional e constipação intestinal, antropometria, ingestão dietética, anamnese alimentar e exames bioquímicos). Durante esse período, os pacientes foram contactados para checar a adesão ao uso das fibras alimentares.

4.6 Cálculos

4.6.1 Taxa de Filtração Glomerular estimada (CKD-Epi) ⁴⁶

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{CrS} / \kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{CrS} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{idade}} \times 1.018 [\text{se mulher}] \times 1.159 [\text{se negro}], \text{ em que: Crs = creatinina sérica; } \kappa = 0,7 \text{ se for mulher e } 0,9 \text{ se for homem; } \alpha = -0.329 \text{ se for mulher e } -0.411 \text{ se for homem; min = mínimo de creatinina sérica / } \kappa \text{ ou } 1; \text{ max = máximo de creatinina sérica / } \kappa \text{ ou } 1$$

4.6.2 Equivalente Proteico do Aparecimento de Nitrogênio (PNA) no pré diálise ⁴⁶

$$\text{PNA (g proteína/dia)} = [(\text{NUU (g)} + (0,031 \text{ g N x Kg)}) \times 6,25], \text{ em que:} \\ \text{NUU (nitrogênio ureico urinário) = VU [volume urinário 24h (L)] x [uréia urinária (g/L) \div 2,14]}$$

4.7 Aspectos éticos e recursos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu, em 06 de março de 2017 (parecer 64177517.9.0000.5411), cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (UTN: U1111-1225-5716) e obteve recursos financeiros provenientes do Auxílio Regular à Pesquisa pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2017/03436-5.

4.8 Análise Estatística:

Com os dados obtidos, inicialmente foi feita uma análise descritiva com o cálculo de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana para variáveis quantitativas e frequências e percentuais para variáveis categorizadas. As comparações entre as avaliações para variáveis contínuas foram feitas utilizando teste t-pareado após a avaliação de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Considerando as variáveis categorizadas, foram aplicados testes qui-quadrado de tendência para avaliar as mudanças entre avaliações.

Em todos os testes foi fixado o nível de significância de 5% ($p < 0.05$) ou o p-valor correspondente. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, v.9.4.

5. RESULTADOS

A figura 3 abaixo, representa o fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes do presente estudo. Foram avaliados no total, 22 pacientes até o final do estudo.

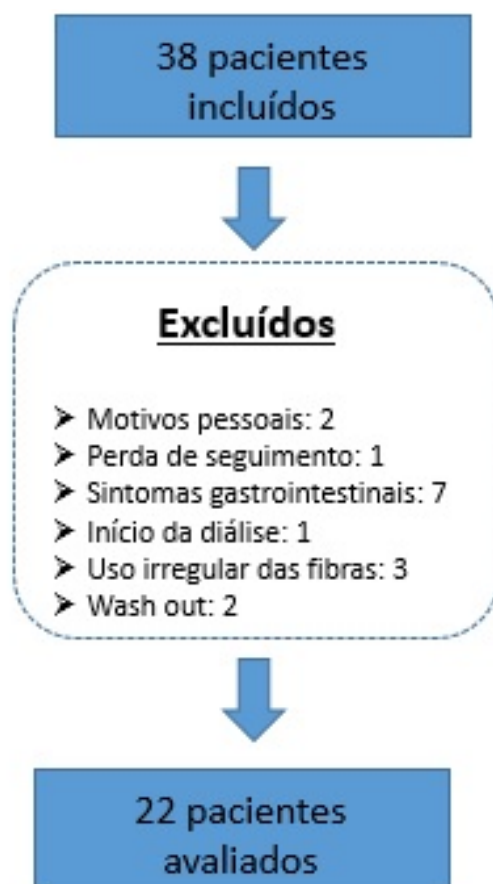


Figura 3. Fluxograma de inclusão e exclusão dos pacientes do presente estudo.

Os sintomas gastrointestinais relatados foram atribuídos pelos próprios pacientes como consequentes à outras causas, que não as da intervenção, porém, os fizeram optar pela saída do estudo, sendo os sintomas apresentados após a inclusão (com menos de 30 dias de suplementação), entre a primeira e segunda avaliação: constipação (2 pacientes) e náuseas (5 pacientes).

As tabelas a seguir apresentam a descrição das variáveis clínicas, laboratoriais, nutricionais e relacionadas ao diagnóstico de constipação intestinal e ao apetite, referentes aos pacientes nas duas avaliações, assim como a comparação entre elas.

A tabela 1, apresenta a descrição das variáveis clínicas no momento da inclusão dos pacientes. A média de idade dos indivíduos participantes foi de 60,2

$\pm 13,8$ anos, com predominância do sexo masculino, raça não negra e doença de base predominantemente o diabetes. Em torno de 30% dos pacientes apresentaram constipação intestinal no momento inicial.

Tabela 1. Descrição das variáveis clínicas no momento da inclusão dos pacientes.

Variáveis clínicas		Pacientes (n=22)
Sexo (%)	Feminino	27,3
	Masculino	72,7
Raça (%)	Não negro	100
	Negro	0
Doença de Base (%)	Diabetes	27,3
	HAS	9,1
	Indeterminado	22,7
	Outros	40,9
TFGe (mL/min)		13,2 $\pm$ 2,9
Constipação (%)	Roma III	31,8
	Bristol	31,6

Legenda: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

A tabela 2 apresenta a descrição das variáveis laboratoriais em cada avaliação. Foi possível observar uma redução nos níveis da PCR quando comparadas a primeira e a segunda avaliação.

Tabela 2. Descrição das variáveis laboratoriais, nas 2 avaliações: primeira avaliação (A1) e 60 dias após inclusão (A2).

Variáveis laboratoriais	A1 (n=22)	A2 (n=22)	P
Uréia (mg/dl)	125,7 $\pm$ 28,7	129,2 $\pm$ 28,5	0,5683
Creatinina (mg/dl)	4,4 $\pm$ 0,8	4,6 $\pm$ 1,0	0,2701
Albumina (g/dl)	4,1 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,4	0,3223
Proteinúria (mg/24h)	3,4 $\pm$ 3,0	4,0 $\pm$ 3,1	0,4404
PCR (mg/dl)	1,5 $\pm$ 1,8	0,7 $\pm$ 0,2	0,0406
Glicemia (mg/dl)	104,1 $\pm$ 24,6	114 $\pm$ 37,5	0,1882
Fósforo (mg/dl)	4,7 $\pm$ 0,8	4,8 $\pm$ 0,8	0,8318
Potássio (mmol/l)	4,7 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,8	0,2230
TFGe (mL/min)	13,2 $\pm$ 2,9	12,7 $\pm$ 3,3	0,9949

Legenda: PCR: Proteína C Reativa

A tabela 3 apresenta a descrição das variáveis nutricionais dos pacientes. Ao longo do período de acompanhamento, ocorreu aumento dos valores de água corporal total, água intra e extracelular, parâmetros avaliados pela bioimpedância.

Tabela 3. Descrição das variáveis nutricionais, nos 2 momentos diferentes: primeira avaliação (A1) e 60 dias após inclusão (A2).

Variáveis nutricionais	A1 (n=22)	A2 (n=22)	P
IMC (kg/m ²)	29,4 ± 4,5	29,8 ± 4,4	0,0286
Peso (kg)	80,2 ± 17,0	81,4 ± 16,5	0,0201
CB (cm)	32,1 ± 4,6	31,9 ± 3,8	0,6764
PCT (mm)	24,4 ± 10,9	23,9 ± 10,3	0,6189
AMB (cm ²)	39,0 ± 10,0	38,3 ± 10,1	0,7152
Ângulo de fase (°)	6,4 ± 1,1	6,4 ± 1,2	0,8399
Água corporal total (L)	40,7 ± 8,0	42,6 ± 7,6	<.0001
Água Intracelular (L)	22,0 ± 4,8	22,8 ± 4,6	0,0249
Água Extracelular (L)	18,7 ± 3,9	19,8 ± 3,9	0,0004
Massa Celular Corporal (kg)	25,9 ± 5,7	28,5 ± 9,6	0,1538

Legenda: IMC: Índice de massa corpórea; CB: circunferência do braço PCT: prega cutânea tricipital; AMB: área muscular do braço

A descrição das variáveis de ingestão alimentar dos pacientes apresenta-se na tabela 4. Não foram observadas alterações nas variáveis de ingestão alimentar.

Tabela 4. Descrição das variáveis de ingestão alimentar: primeira avaliação (A1) e 60 dias após inclusão (A2).

Variáveis de ingestão alimentar	A1 (n=22)	A2 (n=22)	P
Energia (kca/kg)	13,9 ± 4,1	14,0 ± 3,8	0,9773
PNA (g/kg)	0,70 ± 0,2	0,70 ± 0,20	0,4193
Fibras (g) apenas da dieta	10,6 ± 5,3	12,5 ± 4,6	0,1692
IH (L)	1,9 ± 0,7	1,8 ± 0,6	0,1076

Legenda: IH: ingestão hídrica; PNA: Equivalente proteico de aparecimento de nitrogênio

Em relação à avaliação do apetite descrita na tabela 5, não foi observada alteração do apetite.

Tabela 5. Descrição da alteração do apetite, em 2 momentos diferentes: primeira avaliação (A1) e 60 dias após inclusão (A2).

Alteração do apetite	A1 (n=22)	A2 (n=22)	P
Pontuação do apetite	7,8 $\pm$ 2,5	7,8 $\pm$ 2,7	0,9080

A tabela 6 mostra a descrição entre as prevalências de constipação intestinal avaliada tanto pela escala de Bristol quanto pelos critérios de Roma III. A suplementação com fibras foi capaz de diminuir a prevalência da constipação quando avaliada pela escala de Bristol.

Tabela 6. Descrição da prevalência de constipação intestinal pela escala de Bristol e pelos critérios de Roma III: primeira avaliação (A1) e 60 dias após inclusão (A2).

Constipação	A1 (n=22)	A2 (n=22)	P
Escala de Bristol	31,5%	0%	0,0076
Critérios de Roma III	31,8%	9,0%	0,0617

6. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que a suplementação com aproximadamente 10g de fibras sintéticas durante 60 dias consecutivos foi capaz de reduzir a prevalência de constipação intestinal em pacientes com DRC pré dialítica. A ingestão das fibras, além de promover melhora no hábito intestinal, não influenciou na redução do apetite. Adicionalmente, após os 60 dias de acompanhamento, também foi observado aumento do IMC, bem como da água intra, extracelular e ACT.

A constipação é o protótipo de distúrbios funcionais do trato gastrointestinal e uma das condições mais prevalentes encontradas na prática clínica diária. Aproximadamente 30% dos indivíduos na população geral apresentam constipação durante a vida, sendo os idosos e as mulheres os mais afetados ⁴⁷. É geralmente percebida como uma doença benigna e uma condição frequentemente autolimitada ou tratável ⁴⁸ mas os sintomas múltiplos crônicos afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes e pode impor um considerável impacto negativo social e econômico ^{49,50}.

Em pacientes com DRC, particularmente em seus estágios avançados, a prevalência de constipação foi relatada como sendo maior (31,5%) do que na população geral (24%) ¹⁰, provavelmente devido às restrições na dieta (por exemplo, consumo limitado de fibras e de líquidos), ao uso crônico de medicação (por exemplo, quelantes de fosfato) e à alta prevalência de comorbidades (por exemplo, diabetes mellitus) ^{51,52}. Sua presença está negativamente associada ao aumento de toxinas urêmicas e alteração da microbiota intestinal.

A prevalência da constipação intestinal na DRC não dialítica é pouco descrita. Em estudo realizado na Austrália e publicado por Lee e colaboradores, participaram 148 pacientes com TFG < 15ml/min (98 em HD, 21 em DP e 21 na fase pré dialítica). Os participantes foram convidados a responder um questionário sobre o hábito intestinal pela escala de Bristol, critérios de Roma III e também responderam questões relacionadas à autopercepção da presença de constipação, sendo também documentado sobre o uso de laxantes pelos participantes. A prevalência de constipação encontrada na fase pré dialítica foi de 4,8 e 19% conforme os critérios de Roma III e Escala de Bristol, respectivamente ⁵³. Já nos pacientes em diálise, a prevalência de constipação tende a aumentar, variando de

1,6 a 71,7% nos pacientes em hemodiálise e entre 14,2 a 90,3% naqueles em diálise peritoneal ⁵⁴. No nosso estudo, a prevalência de constipação de acordo com o critério de Roma III e escala de Bristol foi semelhante, de 31,8% e 31,6%, respectivamente e maior do que o referido na literatura para pacientes pré dialíticos, até o momento.

Evidências recentes revelam que a constipação também está independentemente associada a resultados clínicos adversos, como progressão da DRC, eventos cardiovasculares e mortalidade ⁵⁵⁻⁵⁹, o que, por sua vez, sugere que a atenuação da constipação pode potencialmente servir como um novo alvo terapêutico para a redução desses desfechos.

O trato gastrointestinal humano, abriga uma variedade de microorganismos, constituída em sua maioria por bactérias. A microbiota intestinal tem uma relação simbiótica com o hospedeiro, oferecendo muitos benefícios, como a digestão de macronutrientes, produção de vitaminas e minerais, proteção contra patógenos e regulação da imunidade do hospedeiro. Os filos bacterianos predominantes são *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*, sendo os filos mais abundantes *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, representando cerca de 90% da microbiota intestinal. As bactérias colônicas obtêm energia fermentando componentes da dieta que escapam da digestão no intestino delgado. Os dois principais tipos de fermentação bacteriana são sacarolítica (carboidratos) e proteolítica (proteínas). Uma microbiota equilibrada e saudável é principalmente sacarolítica. Como a digestão e absorção de proteínas estão prejudicadas em pacientes com DRC, uma quantidade maior de proteínas chega ao cólon. Portanto o metabolismo microbiano na DRC muda para uma fermentação proteolítica dominante, sendo o tempo de trânsito intestinal associado com a fermentação bacteriana ⁶⁰, o que poderia justificar um maior tempo de trânsito intestinal.

Nas últimas décadas, as características e funções da microbiota intestinal têm sido extensivamente estudadas, e as evidências revelaram as ligações biológicas da microbiota intestinal alterada (isto é, disbiose) com constipação e DRC ^{61,62}. Uma microbiota considerada adequada, é caracterizada pelo aumento de bactérias anaeróbias e pela redução de microorganismos patogênicos. Em pacientes

com constipação crônica, foram observadas diminuição das bactérias anaeróbias obrigatórias e um aumento paralelo em microrganismos potencialmente patogênicos ^{61,63,64}, ou seja o inverso do que é observado em pacientes com microbiota adequada, que possuem um aumento de bactérias anaeróbias. Parthasarathy G. e colaboradores relataram em seu estudo, que a composição geral da microbiota da mucosa do cólon (mas não fecal) foi associada com constipação, e que pacientes constipados tiveram uma abundância significativamente maior do filo *Bacteroidetes*, ou seja, microrganismos potencialmente patogênicos, na microbiota da mucosa do cólon ⁶⁵. Essas alterações da microbiota intestinal podem potencialmente influenciar a motilidade intestinal através dos seguintes mecanismos: liberação de substâncias bacterianas ou produtos finais de fermentação bacteriana, fatores neuroendócrinos intestinais, e mediadores liberados pelo sistema imunológico intestinal ⁶⁶. Sabe-se que a diminuição na quantidade de bactérias anaeróbias pode resultar em produção reduzida de AGCC, portanto, pode contribuir para a constipação. Os AGCC são produtos da fermentação bacteriana de carboidratos derivados de plantas e podem estimular a contratilidade do músculo liso do íleo e do cólon ⁶¹.

A quantidade total de bactérias fecais foi relatada anteriormente como menor em pacientes com DRC avançada, do que em controles saudáveis ⁶⁰. Além disso, a composição da microbiota intestinal foi significativamente alterada nessas condições. Vaziri e colaboradores ⁶⁷ examinaram espécies bacterianas nas amostras de fezes de pacientes em HD. Uma diferença significativa foi observada na abundância de 190 unidades taxonomicas de bactérias entre esses grupos com aumento nos filos *Actinobacteria*, *Firmicutes* e *Proteobacteria* em pacientes em HD. Outro achado deste estudo, foi a redução nas famílias *Lactobacillaceae* e *Prevotellaceae*. Em uma análise secundária deste mesmo estudo, Wong e colaboradores, identificaram uma expansão significativa nas famílias de bactérias que possuem urease (como *Proteobacteria*, *Actinomycetales*, e *Clostridiaceae*) e uricase (como *Proteobacteria* and *Actinomycetales*) em pacientes em HD ⁶⁸. Ou seja, os achados destes estudos sugerem aumento de bacterias de fermentação proteolítica e aumento no tempo de trânsito intestinal.

Enquanto isso, pacientes com DRC também foram reconhecidos como tendo uma alteração substancial da microbiota intestinal, com aumento de bactérias aeróbias, juntamente com problemas intestinais de função de barreira, em parte devido ao meio urêmico ^{62,69}. É importante ressaltar que essas alterações, por sua vez, permitem a translocação de toxinas derivadas do intestino, fragmentos bacterianos e bactérias intactas através da parede do intestino para a circulação sistêmica, que tem sido considerada um fator contribuinte para a ativação das respostas inflamatórias do hospedeiro, potencialmente levando ao excesso de morbidade e mortalidade na DRC ⁷⁰. Embora permaneçam desconhecidas as diferenças nos perfis microbianos no intestino e função de barreira entre pacientes constipados e não constipados com DRC, dada a estreita relação entre constipação e microbiota intestinal alterada, é possível que a presença de constipação agrave ainda mais as condições associadas à disbiose intestinal e disfunção de barreira em pacientes com DRC.

Até o momento, a literatura sobre o tratamento da constipação em pacientes com DRC é escassa. Alguns pacientes com DRC podem perceber a constipação como autogerenciável e, portanto, podem nem mesmo procurar um atendimento médico especial ⁷¹. No entanto, dado o potencial impacto clínico da constipação, o adequado manejo dessa condição pode ser mais importante do que o citado anteriormente. A chave fundamental para um tratamento adequado é identificar os fatores etiológicos, fisiopatológicos, e / ou sintomáticos que causam constipação em cada caso individual e modificar tais fatores causais, se houver ⁷². Intervenções não farmacológicas e farmacológicas teriam então de ser consideradas para o tratamento da constipação na DRC ⁵⁴.

O tratamento não farmacológico é tradicionalmente considerado a primeira etapa do manejo da constipação ⁷³, que consiste principalmente em dietas e modificações no estilo de vida, como uso de suplementos de fibras e aumento da atividade física ^{47,74-76}. Anteriormente, a terapia nutricional era focada na limitação no consumo de frutas, hortaliças, nozes e grãos integrais, por serem ricos em potássio. Sendo posteriormente comprovado que esses alimentos possuem uma menor biodisponibilidade para absorção e oferecem mais nutrientes benéficos do que os produtos que as pessoas podem usar como substitutos ⁷⁷, sendo então,

limitar o consumo de potássio proveniente desses alimentos, uma das últimas intervenções aplicadas, visto que os benefícios das fibras presentes nesses alimentos, podem ser muito maiores que o pequeno aporte do potássio recebido. Dado o fato de que uma meta-análise mostrou um menor risco de mortalidade associado com uma dieta mais rica em fibras e vegetais (com menor ingestão de carne vermelha, sódio e açúcar refinado) em adultos com DRC (incluindo aqueles em diálise) ⁷⁸, os potenciais benefícios gastrointestinais da fibra alimentar para a saúde, junto com seu baixo custo, poderia justificar a consideração de suplementação de fibra dietética como uma primeira etapa no tratamento da constipação. É importante ressaltar que é descrito na literatura o uso dos prebióticos e probióticos como opções de tratamento da constipação na DRC ⁵⁴ e embora as evidências ainda estejam limitadas neste sentido, alguns estudos trazem resultados promissores sobre seus efeitos benéficos na redução da inflamação e toxinas urêmicas entre pacientes com DRC ^{79,80}.

Até o presente momento, são poucos os trabalhos que avaliaram os efeitos da intervenção com fibras alimentares na população pré dialítica. No presente estudo, a suplementação com 10g de fibra alimentar foi capaz de reduzir a prevalência de constipação intestinal quando avaliada pela escala de Bristol (31,5% versus 0%; $p=0,007$). Ao analisar os resultados pelos critérios de Roma III, apesar de não ter apresentado diferença significativa, foi possível notar uma tendência à redução da constipação (31,8% versus 9% $p=0,0617$).

O principal achado do nosso estudo foi saber que a suplementação com apenas 10g de fibra teve impacto importante na redução da constipação intestinal. É importante considerar que a ingestão de fibras alimentares apenas pela dieta já era baixa antes da intervenção, em torno de 10 a 12g/dia, ou seja, quantidade bem abaixo do recomendado pelas diretrizes, de 20 à 35g/dia ⁸¹. A iniciativa de suplementar com apenas 10g de fibras sintéticas (goma guar e inulina) foi justamente para proporcionar algo padronizado (pelo delineamento do estudo), financeiramente viável, atrativo por não contribuir com o aumento do potássio sérico e factível do ponto de vista de adesão. Pensamos que quantidade maior implicaria em falta de adesão dos pacientes por possíveis sintomas adversos causados pelo excesso de fibras. Com a suplementação das fibras, foi possível atingir

a oferta de fibras dos pacientes dentro da variação recomendada na literatura ³⁷. Na literatura ainda não há nenhum estudo que tenha avaliado o efeito das fibras apenas em pacientes com DRC na fase pré dialítica. Até o momento, alguns efeitos favoráveis foram encontrados em diferentes estágios da DRC.

Salmean YA e colaboradores ¹⁵ avaliaram 15 indivíduos com TFG < 50ml/min, sendo 4 no estágio 3, 10 indivíduos no estágio 4 e apenas 1 paciente no estágio 5 da DRC. Os pacientes desse estudo receberam biscoitos e cereais incorporados de 23g de fibras (casca de ervilha, inulina e dextrina de milho resistente) /dia junto com sua dieta habitual durante 4 semanas e apresentaram aumento da frequência das fezes ⁸².

Em pacientes em diálise, benefícios na melhora do trânsito intestinal também foram encontrados, porém, com quantidades muito maiores de fibras ofertadas.

Wang e colaboradores ⁸³ suplementaram 20 pacientes em hemodiálise com 30g de fibras à base de oligossacarídeo isomaltose durante 4 semanas, e observaram melhora significativa da constipação em 76% dos indivíduos, aumento na frequência de evacuações e redução da necessidade de esforço ao evacuar. Já em indivíduos em diálise peritoneal, Meksawan e colaboradores ⁸⁴, avaliaram os efeitos da suplementação com 20g de FOS na constipação crônica (pelos critérios de Roma III) de nove pacientes em DP. Após suplementação por 30 dias consecutivos, os pacientes apresentaram aumento da frequência de evacuações, assim como a modificação da aparência das fezes - caracterizando uma melhora da constipação.

É importante destacar que no nosso estudo, uma suplementação com quantidade relativamente baixa, ou seja, 10g de fibras, acrescidas à dieta habitual dos pacientes que também apresentavam ingestão baixa de fibras, foi suficiente para reduzir a prevalência da constipação. Esta vantagem quantitativa torna-se favorável do ponto de vista econômico, por ser menos onerosa, e mais atrativa quanto à adesão.

Umas das preocupações com aumento da ingestão de fibras no período pré dialítico, é a interferência na redução do apetite, já que um de seus principais efeitos é o aumento da saciedade. Fibras com características físicoquímicas de

viscosidade, como a goma guar utilizada no estudo, podem interferir na redução do apetite ²⁰, o que não seria desejável, já que os pacientes com DRC terminal, comumente já apresentam perda de apetite e náuseas dentre seus sintomas urêmicos, o que afetaria negativamente seu estado nutricional ⁴⁰. Nesta fase, a redução da ingestão alimentar é uma condição muito frequente, sendo assim, o benefício das fibras na melhora do trânsito intestinal não deveria interferir na redução da ingestão alimentar. Neste sentido, verificamos o apetite dos pacientes em todo período da intervenção e observamos que a suplementação com fibras não o afetou negativamente. Portanto, a confirmação de que a ingestão das fibras não interferiu no apetite dos pacientes, torna-se uma intervenção adicionalmente desejável e vantajosa.

Outro importante efeito das fibras na DRC é sua interferência na inflamação. As fibras possuem ação trófica nas células epiteliais intestinais, atuando como uma barreira física contra a entrada de microorganismos patogênicos ou seus produtos de metabolismo na circulação portal ⁸⁵. É sabido que mudanças na barreira intestinal, como o aumento de sua permeabilidade são comuns na DRC, portanto, os AGCC produzidos pelas bactérias fermentativas (caso da goma guar e inulina) podem contribuir positivamente para uma barreira intestinal intacta, modulando o sistema imune e a resposta inflamatória, culminando em importante redução do estímulo da inflamação sistêmica no organismo ⁸⁶.

Neste contexto, outro achado do nosso trabalho foi a redução da PCR quando comparado antes e após a suplementação, sendo respectivamente 1,5mg/dL (0,5-8,2) versus 0,7mg/dL (0,5-1,2); $p=0,04$. Essa redução demonstra uma diminuição do estado inflamatório após a suplementação com fibras alimentares, o que sugere um potencial benefício das fibras neste sentido.

Pacientes com DRC apresentam aumento da resposta pós-inflamatória, inclusive aqueles que não realizam terapia de suporte renal. O estado urêmico é caracterizado por uma combinação de resposta imune prejudicada com estimulação imune persistente, o que contribui para um equilíbrio alterado de citocinas inflamatórias, sendo o rim o principal órgão responsável por sua depuração ⁸⁷. Assim, a mensuração dos níveis de PCR circulante e marcadores imunoinflamatórios, bem como a avaliação dos polimorfismos gênicos que

codificam esses marcadores, mostraram que os pacientes com DRC apresentam um fenótipo pró-inflamatório que é acentuado enquanto a lesão renal progride para a fase final ⁸⁸⁻⁹⁴.

Vários estudos sugerem uma ligação direta entre a função intestinal e o processo inflamatório. O intestino tem importante papel imunológico devido à sua participação na defesa contra agressões do meio externo - o epitélio intestinal é considerado uma barreira física para a absorção de antígenos e invasão de patógenos, e um desequilíbrio de sua microbiota pode contribuir para a inflamação. Entre as alternativas para reduzir a inflamação, o aumento da ingestão de fibras alimentares (entre 20 a 30 gramas / dia) ⁹⁵, pode ser uma delas.

Raj Krishnamurthy e colaboradores ³⁵, avaliaram os efeitos das fibras alimentares em pacientes com DRC (TFG < 60mL/min/1,73m²) e sem. Os pacientes de cada um dos grupos foram divididos ainda em 2 grupos (alto e baixo consumo de fibras alimentares) e todos receberam suplementação adicional de 10g/dia. Os pesquisadores observaram que a relação entre o consumo total de fibras com inflamação e mortalidade eram diferentes entre os pacientes com e sem DRC. Ao final do acompanhamento, eles evidenciaram que um aumento no consumo das fibras estava associado com um menor risco de inflamação e da mortalidade em pacientes com DRC e também que essas associações eram mais fortes nos pacientes renais crônicos.

Com relação aos parâmetros laboratoriais, o estudo atual evidenciou manutenção nos níveis séricos de ureia e creatinina após a suplementação. Estes achados podem sugerir um efeito protetor das fibras, na preservação da função renal neste período. Metanálise de Chiavaroli e colaboradores ⁹⁶ analisando 14 trials envolvendo 143 pacientes descritos como portadores de DRC ou insuficiência renal - 74 dos quais estavam em qualquer tipo de HD, mostrou efeitos potencialmente benéficos das fibras na redução da creatinina e uréia de pacientes com DRC. Os trials tendiam a ser pequenos (número médio de 9 participantes intervalo de 3-22) e a ser realizados em países europeus (6 dos 14 trials). A maioria das intervenções durou em media 4,5 semanas, sendo a dose mediana de fibras, de 26,9g/dia (intervalo de 3,1 à 50g/dia). Nesta meta-análise que avaliou os efeitos do consumo de fibras nos níveis séricos de uréia e creatinina, a maioria dos testes (12 de 13)

utilizou fibras fermentáveis (psyllium, goma arábica, inulina e lactulose), que são conhecidos por estimular o crescimento bacteriano do cólon, aumento da massa fecal e produção de ácidos graxos de cadeia curta. Essas mudanças podem, na DRC, influenciar o ambiente urêmico ⁹⁶, o que, consequentemente pode alterar os níveis de ureia e creatinina. Embora a meta-análise tenha demonstrado reduções nos biomarcadores clássicos de uremia, uréia sérica e creatinina, com o aumento da ingestão de fibra alimentar, ainda não se pode ter certeza se isso afeta a função renal real. Foi possível notar a falta de dados na literatura, especialmente o uso de outros biomarcadores da função renal, incluindo cálcio e potássio séricos, marcadores urinários e TFG. Portanto, uma implicação importante da meta-análise é que futuros estudos que avaliem o impacto dos suplementos contendo fibra dietética sobre a função renal deve basear-se nos índices 'livres de creatinina' da função renal ou na medida da TFG.

Em um ensaio clínico randomizado publicado por Sirich e colaboradores ⁹, ao avaliar pacientes em HD recebendo 15g/dia de fibras alimentares (amido de milho rico em amilose, composto por aproximadamente 40% de amido digestível e 60% de amido resistente) durante 6 semanas, notaram redução da produção de toxinas urêmicas (indoxil sulfato). Vaziri e colaboradores ⁷, realizaram estudo experimental com ratos com DRC induzida. Os ratos foram então alimentados com dieta com baixo teor de fibra (grupo controle) ou com fibra altamente fermentável (amido resistente) por 3 semanas. Ao final do período, os animais que receberam uma dieta rica em fibras apresentaram retardo na progressão da DRC e atenuação do estresse oxidativo e inflamação.

Em relação aos parâmetros antropométricos avaliados, foi observado um aumento no peso corporal e IMC e conforme análise da BIA, nas quantidades de água corporal total, água intra e extracelular, após a intervenção. No entanto, os grupos não apresentaram diferença quanto à ingestão hídrica, o que poderia acarretar hipervolemia, nem na taxa de filtração glomerular, o que poderia caracterizar quadro clínico mais avançado. Apesar da não alteração na TFG, os resultados não sugerem alteração dos demais tecidos como gordura corporal e massa muscular, avaliados pela PCT, CB e AMBc o que poderia justificar as alterações observadas após a análise da BIA. Dessa forma, o aumento nos

parâmetros avaliados pela BIA, assim como do peso e IMC, podem ser uma consequência da própria evolução natural da doença renal em fase avançada, caracterizado pelo aparecimento de edema, o que explicaria os achados deste trabalho.

Apesar de não ter sido relacionado ao uso das fibras, 7 pacientes (43% dos pacientes excluídos do estudo) manifestaram efeitos gastrointestinais adversos após a inclusão em nosso estudo, ou seja, os pacientes não completaram o período da intervenção e foram avaliados apenas uma vez. As queixas relatadas foram náuseas e constipação. De acordo com a literatura, em estudo utilizando isomalto-oligossacarídeo e FOS, os autores observaram que alguns indivíduos apresentaram menor tolerância ao uso de prebióticos e enfrentaram desconforto gastrointestinal após a suplementação, incluindo diarreias, cólicas intestinais, flatulência, inchaço e espasmo abdominal ^{83,84}.

Apesar da exclusão significativa de pacientes ao longo do estudo, foi possível incluir número superior ao da literatura, e encontrar resultados significantes e desejáveis associados ao uso da fibra dietética na melhora da constipação na população com DRC na fase pré-dialítica. O estudo apresentou rigor na checagem da adesão, o que favorece a segurança metodológica da intervenção. Como achados adicionais do nosso trabalho, foi observado que a suplementação com fibras não interferiu na piora do apetite. Adicionalmente, houve manutenção da função renal e redução da inflamação ao final do acompanhamento.

Considerando a escassez de estudos de intervenção com fibras dietéticas nesta população, bem como os importantes benefícios que podem causar na microbiota intestinal, os resultados deste estudo são promissores para implementação de estratégias de suplementação, no sentido de atenuar a constipação intestinal nesta população.

7. CONCLUSÃO

A suplementação com apenas 10g de fibras sintéticas por 60 dias consecutivos em pacientes portadores de DRC na fase pré dialítica foi capaz de reduzir a prevalência da constipação intestinal.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3(1):19-62.
2. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants os ELSA-Barsil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016; 70 (4): 380-9.
3. Cuppari L, Avesani CM, Kamimura MA. *Nutrição na doença renal crônica.* Barueri: Manole; 2013.
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia - SBN. Censos 2015 [Internet]. São Paulo: SBN; 2016 [citado 8 Ago 2016]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>
5. Kafeshani M. The gut microbiome, diet, and chronic kidney disease. *J Prev Epidemiol.* 2017;2:e05-9.
6. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron.* 2015;130:92-8.
7. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani M, Farzaneh SH, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014;9:e114881-95.
8. Andre SB, Navarro-Rodrigues T, Moraes-Filho JPP. Constipação intestinal funcional. *Rev Bras Med.* 2000;57:1240-52.
9. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1603-10.
10. Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, Ikeda Y, Tokita Y, Umemura S, et al. Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1292-9.
11. Carabin IG, Flamm WG. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999;30:268-82.
12. Cano AE, Neil AK, Kang JY, Barnabas A, Eastwood JB, Nelson SR, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing

- treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1990-7.
13. Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, Caria S, Meola M, Bolasco P. Phosphate control in dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013;6:193-205.
 14. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Matsushita K, et al. Constipation and incident CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1248-58.
 15. Salman YA, Zello GA, Dahl WJ. Foods with added fiber improve stool frequency in individuals with chronic kidney disease with no impact on appetite or overall quality of life. *BMC Res Notes*. 2013;6:510.
 16. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70 Suppl 1:S10-3.
 17. Mann J, Cummings JH, Englyst HN, Key T, Liu S, Riccardi G, et al. FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61 Suppl 1:S132-7.
 18. Lupton JR, Betteridge VA, Pijls LTJ. Codex final definition of dietary fibre: issues of implementation. *Qual Assur Safety Crops Foods*. 2009;1:206-12.
 19. Stephen AM, Champ MM, Cloran SJ, Fleith M, van Lieshout L, Mejbourn H, et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev*. 2017;30:149-90.
 20. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5:1417-35.
 21. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*. 2010;2:1266-89.
 22. O'Grady J, O'Connor EM, Shanahan F. Review article: dietary fibre in the era of microbiome science. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:506-15.
 23. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Braz J Pharm Sci*. 2006;42(1):1-6.
 24. Puupponen-Pimia R, Aura AM, Oksmanicdentey KM, Myllarinen P, Saarela M, Mattila-Sanholm T, et al. Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci Technol*. 2002;13:3-11.

25. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci.* 2002;27:703-14.
26. Montemurno E, Cosola C, Dalfino G, Daidone G, De Angelis M, Gobetti M, et al. What would you like to eat, Mr CKD microbiota? A Mediterranean diet, please! *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:114-23.
27. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341:569-73.
28. Layden BT, Angueira AR, Brodsky M, Durai V, Lowe WL Jr. Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Transl Res.* 2013;161:131-40.
29. Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:993-1000.
30. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.
31. U.S. Department of Health and Human Services. U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 dietary guidelines for americans. 8th ed. Washington: U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture; 2015.
32. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA J.* 2010;8:1462.
33. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S1-180.
34. Beto JA, Ramirez WE, Bansal VK. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114:1077-87.

35. Raj Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;81:300-6.
36. Cominetti C, Cozzolino SMF. Fibras alimentares. In: Cozzolino SMF, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 2a ed. Barueri: Manole; 2020.
37. Camerotto C, Adamasco C, Claudia D, Fulvio M, Maurizio G. Dietary fiber and gut microbiota in renal diets. *Nutrients.* 2019;11:2149.
38. Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. Departamento de Informática em Saúde. Programa de Apoio à Nutrição: versão 1.5. São Paulo: UNIFESP; 2002.
39. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity: report of the Who Consultation of Obesity. Genebra: WHO; 1997.
40. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994;21:55-67.
41. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual: Abridged edition. Champaign: Human Kinetics Books; 1991.
42. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2540-5.
43. Appendix B: Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:798-801.
44. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:920-4.
45. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
46. Neyra R, Chen KY, Sun M, Shyr Y, Hakim RM, Ikizler TA. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27:36-42.

47. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144:218-38.
48. Dennison C, Prasad M, Lloyd A, Bhattacharyya SK, Dhawan R, Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:461-76.
49. Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner J-S, Dabbous O, Mody R. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2688-95.
50. Guerin A, Carson RT, Lewis B, Yin D, Kaminsky M, Wu E. The economic burden of treatment failure amongst patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a retrospective analysis of a Medicaid population. *J Med Econ*. 2014;17:577-86.
51. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:480-92.
52. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen C-H, Lee W-C, Hsu Y-H, et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:322-7.
53. Lee A, Lambert K, Byrne P, Lonergan M. Prevalence of constipation in patients with advanced kidney disease. *J Ren Care*. 2016;42:144-9.
54. Sumida K, Yamagata K, Kovesdy CP. Constipation in CKD. *Kidney Int Rep*. 2020;5:121-34.
55. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Matsushita K, et al. Constipation and incident CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1248-58.
56. Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J, Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med*. 2011;124:714-23.
57. Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A. Bowel movement frequency, laxative use, and mortality from coronary heart disease and stroke among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort (JACC) study. *J Epidemiol*. 2016;26:242-8.

58. Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Watanabe T, Zhang S, et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis*. 2016;246:251-6.
59. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Thomas F, Lu JL, Yamagata K, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2019;281:114-20.
60. Ikee R, Sasaki N, Yasuda T and Fukazawa S. Chronic Kidney Disease, Gut Dysbiosis, and Constipation: A Burdensome Triplet. *Microorganisms* 2020, 8, 1862.
61. Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*. 2016;5:1130.
62. Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I, Cabassi A, Morabito S, Fiaccadori E, et al. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:924-33.
63. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005;37:838-49.
64. Simren M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62:159-.
65. Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology*. 2016;150:367-79.e1.
66. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2560-8.
67. Vaziri, N.D.; Wong, J.; Pahl, M.; Piceno, Y.M.; Yuan, J.; DeSantis, T.Z.; Ni, Z.; Nguyen, T.H.; Andersen, G.L. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013, 83, 308-315.

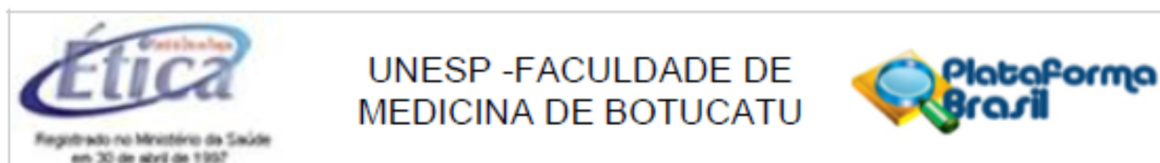
68. Wong, J.; Piceno, Y.M.; DeSantis, T.Z.; Pahl, M.; Andersen, G.L.; Vaziri, N.D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am. J. Nephrol.* 2014, 39, 230-237.
69. Chen YY, Chen DQ, Chen L, Liu J-R, Vaziri ND, Guo Y, et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med.* 2019;17:5.
70. Sumida K, Kovesdy CP. The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease. *Physiol Int.* 2019;106:195-206.
71. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25:3-18.
72. Kosmadakis G, Albaret J, Correia EC, Somda F, Aguilera D. Constipation in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2019;39:399-404.
73. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation-a European perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:697-710.
74. De Schryver AM, Samsom M, Smout AI. Effects of a meal and bisacodyl on colonic motility in healthy volunteers and patients with slow-transit constipation. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1206-12.
75. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:232-42.
76. Suares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:895-901.
77. Lochmann, H. The benefits of fiber in chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition.* 2022; Vol 32 nº 6 pp e1-e4.
78. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, Ruospo M, Carrero J-J, Campbell KL, et al. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:272-9.
79. Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:958-66.

80. Koppe L, Fouque D. Microbiota and prebiotics modulation uremic toxin generation. *Panminerva Med.* 2017;59:173-87.
81. Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:993-1000.
82. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, Delcour JA, Courtin CM, Kuypers D, et al. The influence of prebiotic arabinoxylan oligosaccharides on microbiota derived uremic retention solutes in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016;11:e0153893.
83. Wang H-F, Lim P-S, Kao M-D, Chart E-C, Lin L-C, Wang N-P. Use of isomalto-oligosaccharide in the treatment of lipid profiles and constipation in hemodialysis patients. *J Renal Nutr.* 2001;11:73-9.
84. Meksawan K, Chaotrakul C, Leeaphorn N, Gonlchanvit S, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T. Effects of fructo-oligosaccharide supplementation on constipation in elderly continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2016;36:60-6.
85. Slavin J. Dietary fiber and body weight. *Nutrition.* 2005;21:411-8.
86. Huang W, Zhou L, Guo H, Xu Y. The role of short-chain fatty acids in kidney injury induced by gut-derived inflammatory response. *Metabolism.* 2017;68:20-30.
87. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1212-8.
88. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion.* 2006;73:5-12.
89. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Braz J Pharm Sci.* 2006;42:1-16.
90. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int.* 2007;72:549-56.
91. Krane V, Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:385-97.

92. Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat Immunol.* 2001;2:95-101.
93. Lee LK, Meyer TW, Pollock AS, Lovett DH. Endothelial cell injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest.* 1995;96:953-64.
94. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int.* 2006;69:213-7.
95. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.* 2004;17:259-75.
96. Chiavaroli L, A Mirrahimi, Sievenpiper JL, Jenkins DJA, Darling PB. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutri.* 2015;69:761-8.

9. ANEXOS

Anexo 1. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito dos prebióticos no trânsito intestinal e no perfil lipídico de pacientes com Doença Renal Crônica Pré-Dialítica.

Pesquisador: ANA LUIZA LEITE DE MORAES DA SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64177517.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.950.057

Continuação do Parecer: 1.950.057

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_830350.pdf	30/01/2017 13:44:34		Aceito
Outros	documento_de_anuencia_institucional.pdf	30/01/2017 13:38:56	ANA LUIZA LEITE DE MORAES DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/01/2017 13:37:09	ANA LUIZA LEITE DE MORAES DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa.pdf	30/01/2017 13:35:18	ANA LUIZA LEITE DE MORAES DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	30/01/2017 13:32:28	ANA LUIZA LEITE DE MORAES DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 06 de Março de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

10. APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESOLUÇÃO 466/2012 (Participante maior de 18 anos)

Convido o senhor (a) a participar do Projeto de Pesquisa intitulado “Efeito dos prebióticos no trânsito intestinal e no perfil lipídico de pacientes com Doença Renal Crônica Pré-Dialítica”, que será desenvolvido por mim, Ana Luiza Leite de Moraes da Silva (nutricionista), com orientação do profissional médico e professor Dr André Luís Balbi, da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Estou realizando uma pesquisa com pacientes com Doença Renal Crônica em fase pré-dialítica, sendo que no projeto de pesquisa irei dividir todos os pacientes em dois grupos de estudo, onde os dois grupos serão orientados em relação à alimentação, sendo a única diferença que o grupo 1 receberá durante 60 dias seguidos, um sachê por dia de fibras alimentares que ajudam o intestino a funcionar melhor e o grupo 2 receberá durante o mesmo período um sachê de maltodextrina por dia (para comparação dos resultados de exames e do hábito intestinal entre os dois grupos). Todos os pacientes, independente do grupo, serão orientados a seguir uma alimentação que melhore o funcionamento do intestino.

Para que eu possa ter um resultado nesse momento preciso coletar 5 mL do seu sangue para que sejam dosados os seguintes exames (uréia, creatinina, potássio, fósforo, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, Proteína C Reativa, albumina). O risco com a coleta de sangue será uma picada da agulha e uma manchinha roxa que desaparecerá bem rapidamente.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como (idade, doenças que possui, resultados de exames) referentes às consultas feitas anteriormente pelo (a) senhor (a).

Além disso, as avaliações nutricionais serão realizadas por medidas de peso em balança e utilização de um aparelho que faz algumas medidas do corpo do (a) senhor (a). Será necessário responder a um questionário que levará uns 20 minutos de duração, o qual conterá informações sobre o consumo alimentar, presença de doenças, frequência de evacuação, consistência das fezes, uso de laxantes, apetite, presença de dificuldades para alimentar-se, queixas de diarreia, constipação, náuseas ou vômitos.

Seu benefício em participar será a melhora do hábito intestinal e diminuição da quantidade de gordura “ruim” no sangue. Caso não ocorra benefício neste momento, o benefício poderá acontecer para os futuros pacientes, após nós pesquisadores termos conhecimento do resultado desta pesquisa.

Fique ciente de que a sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880.16.08 ou (14) 3880.16.09 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00h às 11:30h e das 14h às 17:00h, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu/SP.

Após terem sido sanadas todas as minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa ou responsável

Pesquisadora responsável: Ana Luiza Leite de Moraes da Silva
Rua Primo Paganini, 461 apto D, Jardim Panorama, CEP: 18608-190, Botucatu-SP
e-mail: analuiza.leitedemoraes@gmail.com
Orientador: Prof. Dr. André Luis Balbi
Rua Cardoso de Almeida, 1367 – apto 92 – Centro, CEP: 18600-005 – Botucatu – SP
e-mail: abalbi@fmb.unesp.br

Apêndice B - Protocolo de Avaliação

Protocolo Inicial de Avaliação Clínica e Nutricional

Data da avaliação: ____/____/____

- Dados pessoais

Nome: _____

Registro: _____

Idade: _____ Sexo: () Feminino () Masculino

Gestante: () sim () não

Telefone: () _____

- História Clínica

Diagnóstico principal: _____

Comorbidades associadas: _____

Doença gastroenterológica: () sim () não

Estágio da DRC: _____

- Hábito intestinal

Critérios de ROMA III, segundo os quais devem estar presentes dois ou mais critérios listados abaixo por pelo menos 3 meses (consecutivos ou não), no último ano:

- () Esforço em pelo menos 25% das evacuações;
- () Fezes endurecidas ou fragmentadas em pelo menos 25% das evacuações;
- () Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações;
- () Sensação de obstrução ou interrupção da evacuação em pelo menos 25% das evacuações;
- () Manobras manuais para facilitar pelo menos em 25% das evacuações;
- () Menos de 3 evacuações por semana;
- () Fezes amolecidas dificilmente ocorrem, **sem o uso de laxantes**;
- () Existem critérios insuficientes para a síndrome do intestino irritável.

Escala de Bristol: _____

Uso de laxante: () *sim* () *não*

- Anamnese alimentar

Apetite: _____

Mastigação/Deglutição: _____

Queixas do trato gastrointestinal (diarreia, constipação ou vômito): _____

Protocolo de Avaliação Clínica e Nutricional

Data da avaliação: ____/____/____

- Dados pessoais

Nome: _____

Registro: _____

Idade: _____ Sexo: () Feminino () Masculino

- História Clínica

Diagnóstico principal: _____

Comorbidades associadas: _____

Estágio da DRC: _____

- Hábito intestinal

Critérios de ROMA III, segundo os quais devem estar presentes dois ou mais critérios listados abaixo por pelo menos 3 meses (consecutivos ou não), no último ano:

- () Esforço em pelo menos 25% das evacuações;
- () Fezes endurecidas ou fragmentadas em pelo menos 25% das evacuações;
- () Sensação de evacuação incompleta em pelo menos 25% das evacuações;
- () Sensação de obstrução ou interrupção da evacuação em pelo menos 25% das evacuações;
- () Manobras manuais para facilitar pelo menos em 25% das evacuações;
- () Menos de 3 evacuações por semana;
- () Fezes amolecidas dificilmente ocorrem, **sem o uso de laxantes**;
- () Existem critérios insuficientes para a síndrome do intestino irritável.

Escala de Bristol: _____

Checar o uso de laxante: () sim () não

- Anamnese alimentar

Apetite: _____

Mastigação/Deglutição: _____

Queixas do trato gastrointestinal (diarreia, constipação ou vômito): _____

Frequência das queixas: _____

Uso dos prebióticos diariamente: () sim () não

Sintomas após a ingestão: _____

- **Ingestão alimentar/Recordatório de 24 horas**

Horário	Alimento	Quantidade

Tabela 3. Recordatório alimentar de 24 horas.

- **Antropometria**

Data	Estatura (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	PP (cm)	CB (cm)	PCT (mm)	AMBc (cm ²)

Tabela 4. Dados da antropometria.

- **Bioimpedância Elétrica (BIA)**

[illegible]

Tabela 5. Parâmetros avaliados na BIA.

- **Exames Bioquímicos**

Data			
Uréia (mg/dL)			
Creatinina(mg/dL)			
Potássio mmol/L)			
Fósforo (mg/dL)			
Colesterol total (mg/dL) e frações			
Triglicérides(mg/dL)			
Glicemia (mg/dL)			
PCR (mg/dL)			
Albumina (g/dL)			

Tabela 6. Exames Bioquímicos.

- Registro de hábito intestinal

	DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO
S1							
S2							
S3							
S4							
S5							
S6							
S7							
S8							

Tabela 7. Registro semanal de hábito intestinal.. Legenda: (X) - Evacuação presente ; (0) - Evacuação ausente; S- semana

- Escala de Bristol:

Tipo 01		Pedaços separados, duros como amendoim
Tipo 02		Forma de salsicha, mas segmentada
Tipo 03		Forma de salsicha, mas com fendas na superfície
Tipo 04		Forma de salsicha ou cobra, lisa e mole
Tipo 05		Pedaços moles, mas contornos nítidos
Tipo 06		Pedaços aerados, contornos esgarçados
Tipo 07		Aquosa, sem peças sólidos

Figura 2. Escala de Bristol traduzida/adaptada.