



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA – CIÊNCIAS DA
SAÚDE

Walter Pereira Pinto

**EFEITO DA HEMODIAFILTRAÇÃO (HDF) SOBRE BIOMARCADORES
DE MASSA MUSCULAR E NUTRICIONAIS EM PACIENTES IDOSOS
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

São Paulo

2021

Walter Pereira Pinto

**EFEITO DA HEMODIAFILTRAÇÃO (HDF) SOBRE BIOMARCADORES
DE MASSA MUSCULAR E NUTRICIONAIS EM PACIENTES IDOSOS
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Tese apresentada ao programa de Pós-
Graduação em Medicina - Ciências da Saúde
da Universidade Nove de Julho - UNINOVE
como requisito para obtenção do título de
Doutor em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida Dalboni

São Paulo

2021

Pinto, Walter Pereira.

Efeito da hemodiafiltração (hdf) sobre biomarcadores de massa muscular e nutricionais em pacientes idosos com doença renal crônica. / Walter Pereira Pinto. 2021.

63 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Maria Aparecida Dalboni.

1. Doença renal crônica. 2. Hemodiafiltração. 3. Toxinas urêmicas. 4. Inflamação. 5. Massa muscular.

I. Dalboni, Maria Aparecida. III. Título

CDU 616



São Paulo 08 de dezembro de 2021

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno: **WALTER PEREIRA PINTO**

Titulo da tese: **EFEITO DA HEMODIAFILTRAÇÃO (HDF) SOBRE BIOMARCADORES DE MASSA MUSCULAR E NUTRICIONAIS EM PACIENTES IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA.**

Presidente: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI

Membro: PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS

Membro: PROFA. DRA. MARILIA DE ALMEIDA CORREIA

Membro: PROFA. DRA. CAREN CRISTINA GRABULOSA

Membro: PROFA. DRA. MELANI RIBEIRO CUSTÓDIO

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela vida, por iluminar meu caminho e acrescentar de forma gratuita pessoas incrivelmente abençoadas em minha jornada.

A UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO, pela oportunidade e gratuidade para desenvolvimento científico do presente estudo.

A minha orientadora Prof^a. Dra. Maria Aparecida Dalboni por todos os ensinamentos, paciência e dedicação em suas orientações, que ao assumir tamanha responsabilidade ofereceu todo suporte necessário na elaboração e seguimento deste trabalho.

Prof^a. Dra. Rosilene Motta Elias, pela oportunidade, carinho, apoio e profissionalismo em suas orientações, além da generosidade como pesquisadora e na elaboração do presente trabalho.

Aos meus queridos amigos companheiros de pesquisa Armando Morales Júnior, José Roberto de Moura e Renato de Oliveira Barguena.

A Prof^a. Dra. Lia Sumie Nakao por todo suporte oferecido durante as análises laboratoriais.

Aos pacientes envolvidos no estudo, peças fundamentais que colaboraram de forma excepcional, tornando possível o seguimento da seguinte pesquisa.

Toda ação humana, quer se torne positiva ou negativa, precisa depender de motivação.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) hoje é reconhecida por representar grande impacto na saúde pública. A presença de toxinas urêmicas que não são totalmente dialisadas por HD induzem a maior síntese de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo, que contribuem para catabolismo muscular, levando a perda de massa muscular. A perda de massa muscular nessa população tem sido associada com maior morbi-mortalidade.

A hemodiafiltração (HDF) tem sido descrita como modalidade dialítica que promove maior depuração de toxinas urêmicas. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da HDF sobre toxinas urêmicas, mecanismos inflamatórios e seu impacto sobre a massa muscular em pacientes idosos com DRC incidentes em HDF.

Métodos: Foram selecionados por conveniência 31 pacientes idosos ≥ 65 anos que estavam em tratamento por HD e foram transferidos para HDF, avaliados no momento inicial e após 6 meses. Foram avaliados: proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-10 (IL-10), marcadores séricos de massa muscular: miostatina e irisina, por ELISA, e as toxinas urêmicas indoxyl sulfato (IS), p-cresilsulfato (PCS) e ácido indol acético (IAA) por cromatografia de alta performance (HPLC).

Resultados: Após 6 meses do início da HDF, observamos redução significativa da concentração sérica dos níveis de IS ($p < 0,01$). Não observamos diferenças significantes nas concentrações séricas de IL-6, IL-10, TNF- α , PCR, miostatina e irisina após 6 meses de HDF.

Conclusão: Esse foi o primeiro estudo que mostrou que após 6 meses de HDF houve redução da concentração sérica de IS em pacientes idosos com DRC. Entretanto, este resultado não teve influência na inflamação e biomarcadores de massa muscular. O impacto deste achado a médio e longo prazo deve ser avaliado em estudo futuro.

Palavras-chave: Doença renal crônica; hemodiafiltração, toxinas urêmicas; inflamação; massa muscular.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is now recognized as a public health. The presence of uremic toxins that are not fully dialyzed by HD induces greater synthesis of inflammatory cytokines and oxidative stress, which contribute to muscle catabolism, leading to loss of muscle mass. The loss of muscle mass in this population has been associated with greater morbidity and mortality.

Hemodiafiltration (HDF) has been described as a dialysis modality that promotes greater clearance of uremic toxins. Thus, the aim of this study was to evaluate the effect of HDF on uremic toxins, inflammatory mechanism and its impact on muscle mass in elderly patients with CKD incident on HDF.

Methods: Thirty-one elderly patients ≥ 65 years old who were undergoing HD treatment and were transferred to HDF, evaluated at baseline and 6 months after HDF, were selected for convenience. We evaluated: C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), serum muscle mass markers: myostatin and irisin, by ELISA, and the uremic toxins indoxyl sulfate (IS), p-cresyl sulfate (PCS) and indole acetic acid (IAA) by high-performance chromatography (HPLC).

Results: Six months after starting HDF, we observed a significant reduction in serum IS levels ($p < 0.01$). We did not observe significant differences in serum concentrations of IL-6, IL-10, TNF- α , CRP, myostatin and irisin after 6 months of HDF.

Conclusion: This was the first study to show that after 6 months of HDF there was a reduction in the serum concentration of IS in elderly patients with CKD. However, this result had no influence on inflammation and muscle mass biomarkers. The impact of this finding in the medium and long term must be evaluated in a future study.

Key words: chronic kidney disease; hemodiafiltration, uremic toxins; inflammation; muscle mass.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos pacientes antes do início do tratamento de HDF

Tabela 2. Comparações entre as correlações séricas de toxinas urêmicas, marcadores inflamatórios e biomarcadores de massa muscular de acordo com o tempo em HDF (Pré-HDF (T0) vs Pós-HDF (T6))

Gráfico 1. Redução dos níveis de toxinas urêmicas através do Delta (%) de IS, PCS e IAA em uma sub-análise do estudo

Gráfico 2. Concentração sérica de IS pré e pós-HDF na população com diabetes melitus como doença de base

Gráfico 3. Concentração sérica de PCR pré e pós-HDF nos pacientes que apresentaram redução nos níveis de IAA

Gráfico 4. Correlação entre irisina e albumina sérica

Gráfico 5. Correlação entre IL-10 e miostatina sérica

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Categorias de risco e estadiamento da DRC de acordo com a classificação KDIGO de 2012 com base no valor da TFG e razão albuminúria/creatinina urinária.

Figura 2. Diagrama ilustrativo do processo completo de hemodiafiltração HDF.

Figura 3. HDF contribui para melhor depuração de toxinas urêmicas, diminuindo inflamação e atenuando o estado catabólico na DRC.

Figura 4. Impacto das toxinas urêmicas sobre a síntese de proteínas inflamatórias, estado nutricional e risco cardiovascular na DRC.

Figura 5. Principais causas de perda de energia proteíca em pacientes com DRC.

Figura 6. Impacto da DRC sobre a síntese proteíca, levando a diminuição da força e volume muscular

Figura 7. Perda de função renal e impacto do IS causando estresse oxidativo mitocondrial, apoptose e destruição de tecido muscular – catabolismo.

Figura 8. Desenho esquemático do estudo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

β2M	Beta-2 microglobulina	DCV
	Doença cardiovascular	
DM	Diabete Mellitus	
EROs	Espécies reativas de oxigênio	
HDF	Hemodiafiltração	
HPLC	Cromatografia de alta performance	
IAA	Ácido indol-3 acético	
IL-6	Interleucina-6	
IL-10	Interleucina-10	
IS	Indoxil sulfato	
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	
PCR	Proteína C reativa	
PCS	p-cresil sulfato	
TFG	Taxa de filtração glomerular	
TNF-α	Fator de necrose tumoral-alfa	

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	1
1.1	Doença Renal Crônica (DRC)	1
1.2	Hemodiafiltração HDF.....	2
1.2.1	HDF, uremia e inflamação	6
1.3	Estado nutricional e massa muscular no Idoso	9
1.3.1	Estado nutricional e massa muscular na DRC	10
1.3.2	Estado nutricional e massa muscular no idoso com DRC	13
1.4	Irisina DRC e Inflamação	14
1.5	Miostatina, inflamação e massa muscular na DRC	15
2	Justificativa	18
3	Hipótese	18
4	Objetivos gerais	19
4.1.	Objetivos específicos	19
5	Métodos	20
5.1.	Desenho do estudo, para intervenção de HDF	20
5.2.	População	21
5.3.	Características do desenho dialítico	21
5.4.	Validação do método de avaliação corporal	22
5.5.	Avaliação de marcadores inflamatórios e marcadores séricos de massa muscular esquelética	22
5.6.	Análise estatística	23
6	Resultados	24
7	Discussão	31

8 Conclusão	36
9 Referências bibliográficas	37
10 Anexos	44

1. INTRODUÇÃO


1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA – DRC

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada com uma síndrome irreversível e progressiva que reduz as funções renais até a sua completa falência. Atualmente é considerada um problema de saúde pública mundial e o número de portadores tem aumentado de forma exponencial (1, 2).

De acordo com dados mundiais, cerca de 200 milhões de pessoas apresentam algum grau de DRC (3), isto principalmente em função do aumento da prevalência de doenças como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e obesidade (4).

O diagnóstico de DRC é feito com base no declínio da taxa de filtração glomerular (TFG), diminuída por pelo menos 3 meses, classificada e estadiada de acordo com o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), conforme a ilustração a seguir.

Fig. 1



KDIGO 2012 ESTÁGIOS DA DRC
DRC Classificação e Estadiamento

- Verde: Risco baixo (RB)
- Amarelo: Risco moderado (RM)
- Laranja: Risco alto (RA)
- Vermelho: Risco muito alto (RMA)

				Estágio de dano do rim		
				Razão albumina/creatinina urinária		
				Descrição e variação		
				A1	A2	A3
				Aumento normal a leve < 30 mg/g	Aumento moderado 30-300 mg/g	Aumento grave > 300 mg/g
Estadiamento da função renal TFG (mL/min/1,73m ²) Descrição e variação	G1	Normal ou alto	≥ 90	RB	RM	RA
	G2	Diminuição leve	60-89	RB	RM	RA
	G3a	Diminuição leve a moderada	45-59	RM	RA	RMA
	G3b	Diminuição moderada a grave	30-44	RA	RMA	RMA
	G4	Diminuição grave	15-29	RMA	RMA	RMA
	G5	Insuficiência renal	<15	RMA	RMA	RMA

Figura 1. Estadiamento da Doença renal crônica DRC segundo classificação kdigo 2012. Fonte: kdigo 2012
Pacientes com DRC em estágio 5 necessitam de terapia renal substitutiva (diálise), tendo como objetivo principal a melhora da qualidade de vida e sobrevida, até que ocorra a possibilidade de transplante renal.

A hemodiálise (HD), realizada 3x/semana, 4 horas cada sessão é o método mais comumente utilizado como terapia de substituição renal, cuja função principal é a remoção de solutos por difusão através de uma membrana semipermeável em gradiente de concentração, que fornece uma liberação difusa de solutos de baixo peso molecular, porém, limitando a capacidade de remoção de solutos com tamanho médio ou toxinas ligadas a proteínas (5).

Por sua vez, a hemodiafiltração (HDF) é uma combinação de processos convectivos e difusivos para remoção de solutos, associado a uma melhor remoção de moléculas pequenas e médias, como a β_2 -microglobulina e devido a esta característica, tem sido relatada contribuir para maior sobrevida quando comparada com a HD (6-9).

1.2 HEMODIAFILTRAÇÃO (HDF)

Com a finalidade de promover a depuração de um espectro maior de moléculas de tamanho médio, uma modalidade de diálise foi proposta em 1975 por Henderson et al (10). Esta modalidade utiliza como princípios as técnicas de difusão e convecção/ultrafiltração, através do desenvolvimento de uma membrana sintética com alta permeabilidade, porosidade e seletividade capaz de promover uma maior troca entre o sangue e a solução de diálise e é denominada HDF.

HDF é um tratamento dialítico que tem como função principal a remoção de substâncias tóxicas e metabólitos acumulados no sangue por uma combinação de transporte difusivo e convectivo de uma membrana semipermeável do tipo de alto fluxo. O fluido é removido por ultrafiltração e o volume de fluido filtrado que excede a perda de peso desejada é substituído por solução de infusão estéril, apirogênica em tempo real (Figura 2). Sendo assim a HDF fornece melhor eliminação de solutos de peso molecular mais alto, quando comparada com HD (11).

Os sistemas HDF atuais são baseados em máquinas de diálise com recursos adicionais para preparar e infundir fluido de reposição estéril (HDF online) com segurança e controlar de perto o equilíbrio de fluidos (12). O dialisato e o fluido de substituição são preparados usando uma cascata de purificação que compreende osmose reversa e dois ultra filtros esterilizantes.

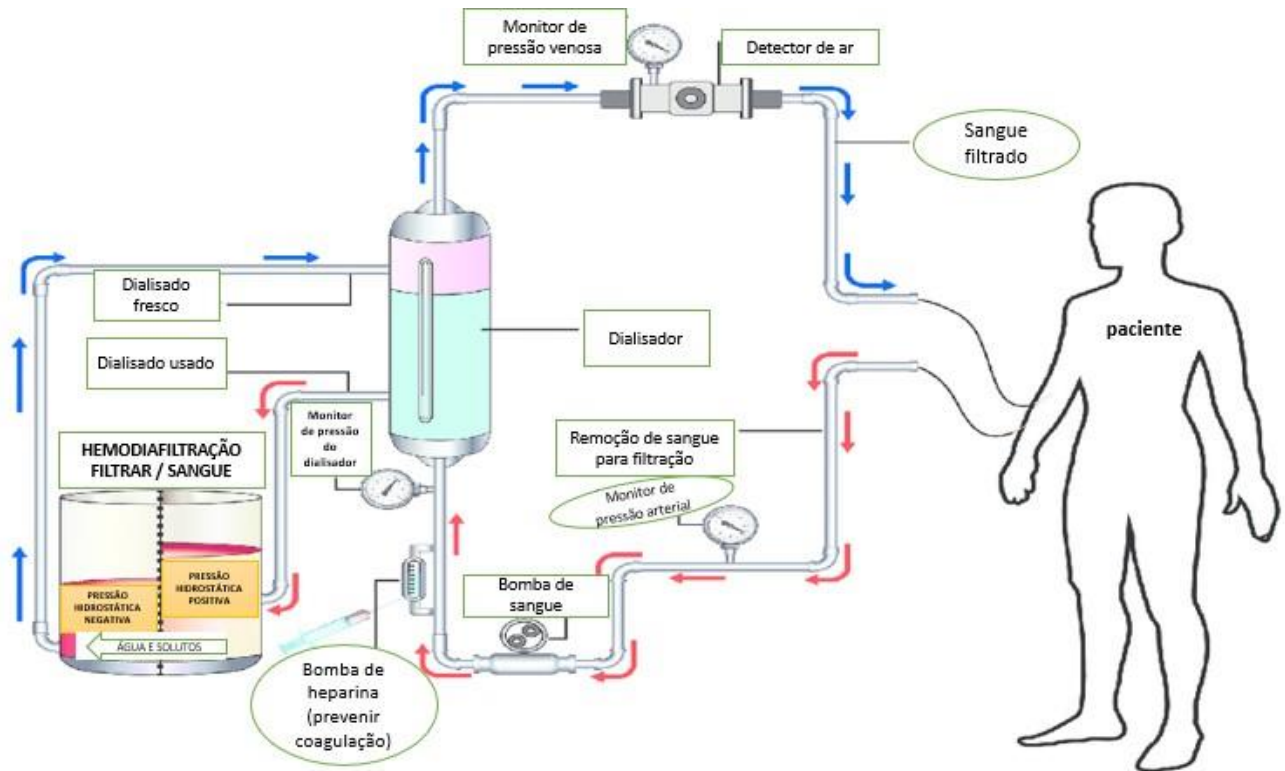


Figura 2. Imagem ilustrativa do processo de hemodiafiltração HDF

Adaptado de: Alhazmi et al.⁽¹³⁾

Em relação à filtração de solutos, os rins humanos são capazes de filtrar eficientemente produtos provenientes de diversos metabolismos com tamanhos de massa entre 40 e 60 kDa. (14). Por sua vez, a HD remove apenas moléculas com tamanho em torno de 500 dáltons (Da) (14). Conseqüentemente, pacientes em HD apresentam um acúmulo de substâncias tóxicas, denominadas toxinas urêmicas, com peso molecular > 500 Da ou toxinas ligadas a proteína (15).

Ao contrário, a HDF é capaz de remover moléculas de tamanho intermediário com massas de 500 a 15kDa, como a β_2 -microglobulina com 11.800Da e a hepcidina com 2.791kDa (16, 17). Alguns estudos mostram que a HDF pode remover moléculas maiores, com aproximadamente 30kDa, como o fator de crescimento de fibroblastos23 (FGF-23) (18). Esta técnica inicialmente apresentou limitações devido ao grande volume necessário para a solução de substituição, porém com a introdução automática de fluido de reposição pela produção *online* mostrou-se uma técnica clinicamente segura e com grande capacidade de depuração (19, 20).

A HDF *online* de alta eficiência promove um aumento da depuração, removendo maiores quantidades de massa de toxinas urêmicas, o que possibilita também uma maior depuração de solutos pequenos (21). Em resumo a HDF, através de uma maior biocompatibilidade da membrana de diálise, utilização de dialisato ultrapuro, menor variação hemodinâmica, reposição automática do líquido de substituição e depuração de moléculas médias, vem contribuindo para melhor a depuração de substâncias com maior peso molecular, que estão associadas ao aumento do estresse oxidativo e disfunção endotelial, sugerindo menor inflamação e suas consequências em pacientes submetidos a este tipo de tratamento (Figura 3) (22, 23).

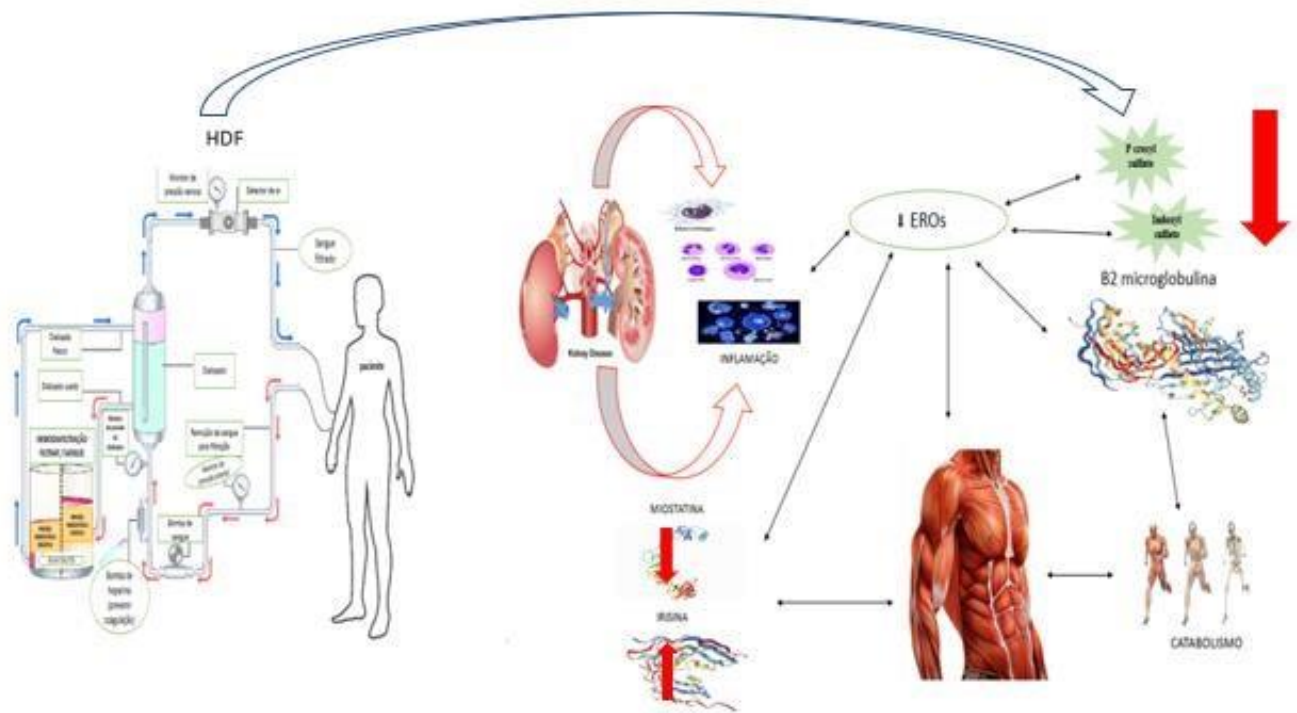


Figura 3. Mecanismos da HDF que podem contribuir para melhor depuração de toxinas urêmicas, diminuindo inflamação e atenuando o estado catabólico do paciente com DRC. Adaptado de: Lebedev; Bellien et al. (22, 23)

1.2.1 HDF, UREMIA E INFLAMAÇÃO

Para excretar toxinas urêmicas na urina, os rins humanos contam com dois mecanismos. Pequenos solutos solúveis em água, como ureia e creatinina, são eliminados principalmente por filtração glomerular, já às toxinas urêmicas ligadas a proteínas como o indoxyl sulfato (IS) e o p-cresil sulfato (PCS), são excretadas principalmente por secreção tubular mediada por transportadores de ânions orgânicos (OAT) e transportadores de cátions orgânicos (OCT) (24, 25).

A microbiota intestinal tem um papel importante na geração de precursores de toxinas urêmicas específicas associadas a prognósticos ruins em pacientes com DRC (26). O aumento das concentrações séricas de várias toxinas urêmicas é definido como uremia (27).

As toxinas urêmicas são categorizadas como moléculas livres solúveis em água, de baixo e médio peso molecular ligadas as proteínas. No geral, existe uma relação inversa entre as concentrações séricas de toxinas e a TFG estimada nos pacientes em estágio 2–5 da DRC. Desta forma, quanto menor a TFG, maior é a concentração plasmática de toxinas urêmicas. Além disso, existe associação entre maiores concentrações séricas de toxinas urêmicas com ingestão de proteínas e menor concentração sérica de toxinas urêmicas na presença função renal residual (28, 29).

O acúmulo de toxinas urêmicas é maior nos pacientes em tratamento dialítico, sendo que a HD não é eficiente na remoção de todas estas toxinas. Toxinas urêmicas de médio peso molecular e as ligadas as proteínas como o IS e o p-cresylsulfato (PCS) não são eliminadas eficazmente por HD tradicional (30, 31).

PCS e IS são toxinas urêmicas derivadas dos aminoácidos (tirosina, fenilalanina e triptofano), produzidas pelas bactérias intestinais (32), modificados pelas sulfotransferases no intestino e estão diretamente associadas à disfunção endotelial e desregulação imune na DRC (33, 34). Sendo assim, níveis séricos de IS e PCS são consequentemente elevados nos pacientes com DRC (35, 36) e estão associados a maior risco e mortalidade cardiovascular (DCV) e aterosclerose em pacientes com DRC com ou sem tratamento dialítico (37-39).

O IS e o PCS são produtos do metabolismo dos aminoácidos intestinais e conhecidos por induzir ativação imune com produção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), MCP-1, estresse oxidativo (13,14) e disfunção endotelial em pacientes com DRC, principalmente nos estágios mais avançados da doença (estádios 3, 4 e 5) (15,16) e mais proeminente nos pacientes em HD (33, 34). O ácido indol-3 acético (IAA) é um soluto urêmico ligado a uma proteína do metabolismo do triptofano (40) e seus níveis séricos também estão aumentado em pacientes com DRC (27). Embora o aumento de citocinas inflamatórias esteja associado a defesa do hospedeiro, a excessiva produção induz a inflamação crônica, o que é deletério ao organismo (19).

Desta forma, concentrações elevadas de IAA, IS e PCS em pacientes com DRC com ou sem tratamento dialítico estão associados a maior estado de inflamação, risco e mortalidade cardiovascular (DCV) e aterosclerose (37-39).

Apesar da inflamação ser multifatorial na DRC, o acúmulo de toxinas urêmicas é um dos principais fatores preditivos de inflamação nesta população, contribuindo para o catabolismo muscular, piora na qualidade de vida e risco de doença cardiovascular em consequência da maior síntese de proteínas e citocinas próinflamatórias como descrito na Figura 4. O aumento da inflamação, sinalizado por aumento significativo de vários biomarcadores inflamatórios, também se associa com maior estado catabólico, desnutrição e gasto de energia proteica, que são fatores importantes para a mortalidade precoce nesta população (41).

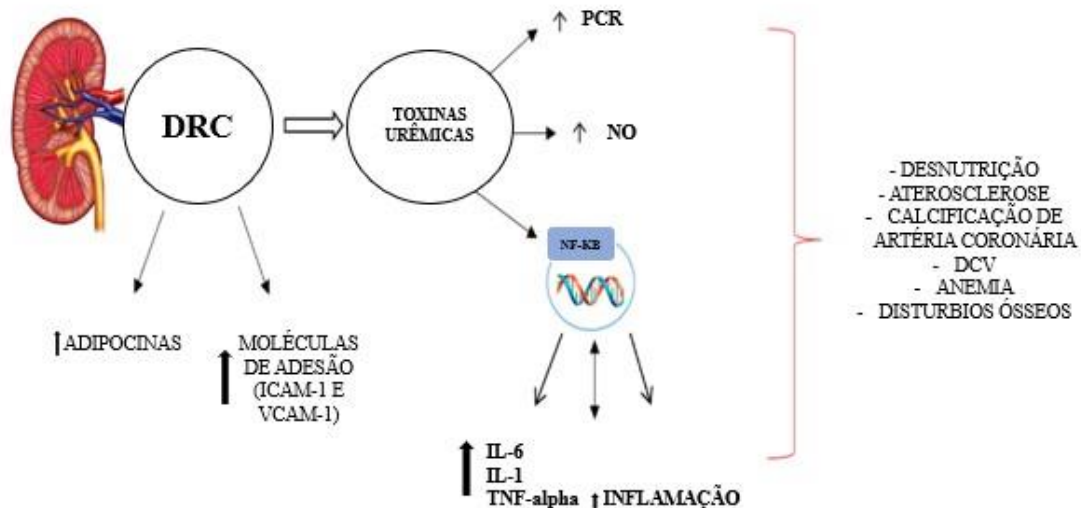


Figura 4. Impacto das toxinas urêmicas aumentando o estresse oxidativo e síntese de proteínas próinflamatórias sobre o estado nutricional e risco cardiovascular na DRC. Figura do autor.

Nos últimos anos, grandes estudos controlados e metanálises sugeriram que a HDF pode trazer benefícios substanciais em termos de sobrevida de pacientes com DRC (42, 43). Vários estudos demonstraram que a HDF reduz a toxicidade urêmica com mais eficiência do que o HD (3 vezes por semana), melhorando a remoção convectiva de toxinas urêmicas de peso molecular médio e ligadas as proteínas como: Ácido hipúrico, ácido indol-3-acético, indoxilsulfato, sulfato de *p*- cresils, ácido 3carboxil-4-metil-5-propil-2-furanpropionico e β 2-microglobulina (44-47), sugerindo que a remoção destas toxinas podem impactar em menor concentração de marcadores de inflamação, como PCR, IL-6 e TNF- α (48-50).

Estudo de Ağbaş et al. aponta melhora significativa na inflamação, capacidade antioxidante e perfil de risco endotelial com (3 meses) de HDF em comparação a HD de alto fluxo em crianças recebendo tratamento dialítico (48). Este estudo relatou redução significativa na β 2-microglobulina ($p < 0,001$), PCR, ADMA, SDMA, AGEs, LDL-ox ($p < 0,01$) e um aumento na capacidade antioxidante total ($p < 0,001$) em comparação com o HD. Outros estudos têm avaliado o impacto da HDF comparado com a HD sobre os biomarcadores inflamatórios como: albumina sérica, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e a interleucina-8 (IL-8), relatando que HDF têm melhor impacto sobre IL-6 e IL-10 comparado a HD (44-50).

1.3 ESTADO NUTRICIONAL E MASSA MUSCULAR NO IDOSO

O declínio progressivo da função renal é comum com o envelhecimento (51). Anorexia, restrição alimentar, acidose e inflamação são comuns em pacientes com DRC e aumentam os riscos de caquexia e síndrome de perda de energia proteica (52).

A redução da força muscular associada ao envelhecimento leva à perda da capacidade funcional e é uma importante causa de mortalidade (53). Estudos indicam que idosos com IMC maior, entre 25-35 kg/m², apresentam menor mortalidade (54) O termo sarcopenia refere-se ao fenômeno de redução da massa e função muscular comum em idosos (55). Adicionalmente, a medida que o número e a proporção de idosos na população continuam a aumentar, a morbidade relacionada à sarcopenia se tornou-se uma área crescente de utilização de recursos de saúde (55).

A sarcopenia inicial é caracterizada por diminuição no tamanho muscular, seguido de redução na qualidade do tecido muscular, caracterizado pela substituição das fibras musculares por gordura, aumento da fibrose, alterações no metabolismo muscular, estresse oxidativo, inflamação e degeneração da junção neuromuscular, levando à perda progressiva da função muscular e à fragilidade (56).

A sarcopenia é considerada por muitos como uma parte inevitável do envelhecimento (57), no entanto, o grau de sarcopenia é altamente variável e depende da presença de certos fatores de risco como; falta de exercício físico (58), reduções nas concentrações hormonais relacionadas à idade, incluindo hormônio do crescimento, testosterona, hormônios da tireoide e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), que também estimulam à perda de força e massa muscular esquelética (56). A perda muscular frequentemente é resultado de uma combinação da diminuição de sinais anabólicos hormonais e aumento de sinais catabólicos mediados por citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), marcadores que geralmente se encontram elevados na musculatura esquelética de indivíduos mais velhos (56).

1.3.1 ESTADO NUTRICIONAL E MASSA MUSCULAR NA DRC

Estudos apontam que condições associadas a DRC, o próprio tratamento dialítico e a inflamação afetam negativamente a massa muscular esquelética e a função muscular (9). Os conceitos de desnutrição e perda de energia proteica (PEW) em pacientes com DRC em diálise não são simples. Sendo assim, qualquer marcador, biomarcador ou avaliação corporal proposta para analisar estes parâmetros tem limitações e, como resultado, nem todos os estudos adotam os mesmos marcadores para avaliar o estado nutricional desta população (59-61).

A combinação de depuração insuficiente, aliada a múltiplas restrições alimentares nos pacientes com DRC exercem um efeito catabólico, levando ao desperdício de energia proteica, resultando em grande comprometimento metabólico (62), sendo assim a perda de massa muscular nos pacientes com DRC é multifatorial (Figura 5).



Figura 5. Principais causas de perda de energia proteica em pacientes com DRC. Adaptado de: Wing et al. (63)

A ingestão proteica insuficiente associada às perdas de aminoácidos induzidas por diálise promovem catabolismo de proteínas por meio do aumento da proteólise de proteínas musculares (64). Além disso, a retenção de solutos urêmicos parece ser um dos principais fatores que contribuem para estímulos catabólicos. De fato, o acúmulo de ureia tem sido associado a estimular mecanismos de hiper catabolismo e proteólise (64).

Pacientes com DRC apresentam menor força e volume muscular, além de desempenho físico prejudicado, o que contribui para uma alta prevalência de fragilidade, deficiência motora e aumento do risco de mortalidade (65-67).

A DRC compromete o metabolismo mitocondrial muscular gerando estresse oxidativo mitocondrial (68). O estresse oxidativo mitocondrial por sua vez aumenta a disfunção mitocondrial muscular e ativa vias proteolíticas que promovem atrofia e perda de massa muscular (Figura 6) (69).

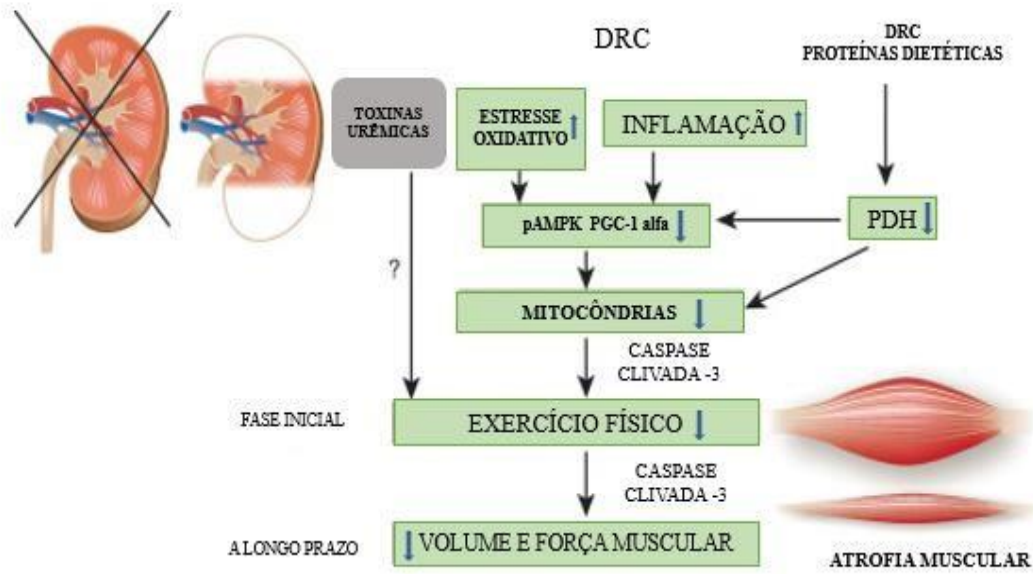


Figura 6. Impacto da DRC e acúmulo das toxinas urêmicas aumentando inflamação e estresse oxidativo inibindo a síntese proteica e levando a diminuição do volume muscular. Adaptado de: Yokoi et al. ⁽⁷⁰⁾

1.3.2 ESTADO NUTRICIONAL E MASSA MUSCULAR NO IDOSO COM DRC

A influência do envelhecimento na perda de função renal foi demonstrada no estudo de Coresh et al., no qual a prevalência de DRC estádios 3, 4 e 5 aumentou significativamente com a idade, independentemente da coexistência de doenças de base como diabetes e hipertensão (71).

Condições multifatoriais como: perda da dentição, disfagia, depressão, demência e disfunções funcionais associadas a idade tornam os idosos naturalmente propensos ao desenvolvimento de desnutrição (72). À medida que envelhecemos, mudanças na composição corporal e no metabolismo, ocorrem em paralelo com as modificações no nível de atividade física (73, 74). Adicionalmente, a taxa metabólica basal (TMB), responsável por 60-70% do gasto energético diário diminui com a velhice, devido a perda progressiva de massa muscular, redução na atividade metabólica celular, afetando diretamente o tamanho e as funções musculares e leva a diminuição de sua estrutura em diferentes níveis (73, 75, 76).

Todos os principais fatores determinantes para o desenvolvimento da síndrome do desperdício de proteína-energia (PEW) na DRC estão presentes no paciente idoso, porém com riscos nutricionais adicionais e necessidades nutricionais diferentes (77, 78). Além disso, sabe-se que o envelhecimento é acompanhado por aumentos de 2 a 4 vezes nos níveis séricos e plasmáticos de mediadores inflamatórios, como citocinas e proteínas de fase aguda (74). Johansson et al., concluíram que dentre os principais fatores que levam ao PEW em pacientes idosos cursando diálise está a própria ingestão alimentar insuficiente, aliada ao aumento do catabolismo proteico comum do processo de envelhecimento, além de doenças crônicas não transmissíveis e o próprio tratamento dialítico (79). Corroborando com tal hipótese, estudo de Santin et al., para analisar o estado nutricional de pacientes idosos em tratamento dialítico, concluiu que mais da metade de sua amostra estudada (58%) dos pacientes em hemodiálise com idade igual ou superior a 60 anos tinha PEW quando o estado nutricional foi avaliado por avaliação subjetiva global (SGA) (80).

Vários outros estudos concluíram que prevalência de PEW em pacientes idosos com DRC, principalmente aqueles em terapia dialítica, é maior quando comparada com pacientes mais jovens (80-83).

1.4 IRISINA, DRC E INFLAMAÇÃO

A Irisina é uma miocina que foi identificada em 2012 (84). É constituída de 112 aminoácidos, produzida pelo tecido muscular esquelético e induzida pelo exercício (85). A irisina atua no músculo esquelético resultando em aumento do gasto de energia e do metabolismo oxidativo por meio da indução de genes metabólicos (86, 87). A irisina pode ser secretada, ativada e transportada em vários tecidos ou órgãos para executar funções fisiológicas, como regular a transição do tecido adiposo branco para marrom, melhorar o consumo de energia e utilização de glicose, reduzir a resistência à insulina e tratar sinergicamente doenças metabólicas (88), além de desempenhar papel fundamental no aumento da densidade mineral óssea cortical e melhora da resistência óssea (86).

Estudos experimentais recentes mostraram que a irisina ativa a captação de glicose nos músculos via cálcio/ROS e via AMPK mediada por P38 AMPK, promovendo efeitos benéficos na musculatura. Tanto a irisina, quanto a miostatina são miocinas envolvidas na regulação da massa muscular. Sendo que a irisina é um regulador positivo, enquanto a miostatina inibe o crescimento muscular (89).

Estudos recentes apontam que os níveis de irisina são menores em pacientes com perda progressiva de função renal e que essa redução em pacientes dialíticos e pré dialíticos tem relação inversa com níveis séricos de uréia e creatinina (90).

O estado catabólico acentuado em pacientes com DRC pode justificar o possível mecanismo associado a redução do nível de irisina nestes pacientes uma vez que indivíduos em estágio avançado da doença tendem a ter menor volume muscular (91, 92). Sendo a irisina produzida no músculo, acredita-se que a redução do volume muscular, comum na DRC pode reduzir a concentração sérica de irisina (91, 92). Por outro lado, é possível que inflamação causada por toxinas urêmicas e a geração de estresse oxidativo, ativação de vias avançadas de glicação proteica, também possam causar redução da irisina em pacientes com DRC (91, 92).

1.5 MIOSTATINA, INFLAMAÇÃO E MASSA MUSCULAR NA DRC

A miostatina é um fator de crescimento e diferenciação secretado que pertence à superfamília TGF- β , predominantemente sintetizada e expressa no músculo esquelético e, portanto, exerce um grande impacto no crescimento e função muscular (93).

A DRC gera uma condição catabólica crônica, caracterizada por perda e diminuição da resistência muscular (94). Muitos mecanismos moleculares de perda de massa muscular são presentes na DRC, dentre eles, um desequilíbrio persistente entre a degradação, síntese de proteínas musculares e desgaste muscular. Durante a perda muscular, altos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas inflamatórias são detectados no músculo. Esses níveis aumentados de ROS e de citocinas inflamatórias induzem a expressão da miostatina e conseqüentemente degradação de tecido muscular esquelético (95). Ou seja, a inflamação presente na DRC afeta a sinalização celular incluindo a identificação da miostatina e seu programa de transcrição que promove a degradação de proteínas musculares, sendo assim níveis aumentados de miostatina na DRC se tornaram marcadores efetivos de estado nutricional (96).

Vários mecanismos moleculares estão associados a atrofia muscular esquelética induzida pela DRC (97, 98). Acredita-se que o estresse oxidativo e o papel das citocinas inflamatórias exerçam atividade importante na atrofia muscular esquelética induzida pela DRC e na diminuição da capacidade de exercício (67). Em um estudo recente, com camundongos semi-nefrosados carregados com indoxil sulfato (IS) e um sistema celular de miofibroblastos de camundongo (C2C12), Rodrigues et al., (99) concluíram que IS induz fortemente a atrofia do muscular esquelética, aumentando a produção da atrogina-1, um membro da família da ubiquitina ligase específica do músculo, e da miostatina, um regulador negativo do crescimento muscular, por meio da indução da inflamação mediada pelo estresse oxidativo muscular (99, 100). Além disso, Nishikawa et al. (101) também mostraram que o IS pode estar envolvido na diminuição da capacidade de exercício por meio da indução de estresse oxidativo muscular em modelo com DRC e que o IS aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em células C2C12 (102) Esses

achados sugerem que o IS tem um papel crítico no desenvolvimento da atrofia do músculo esquelético induzida pela DRC (Figura 7) (102).

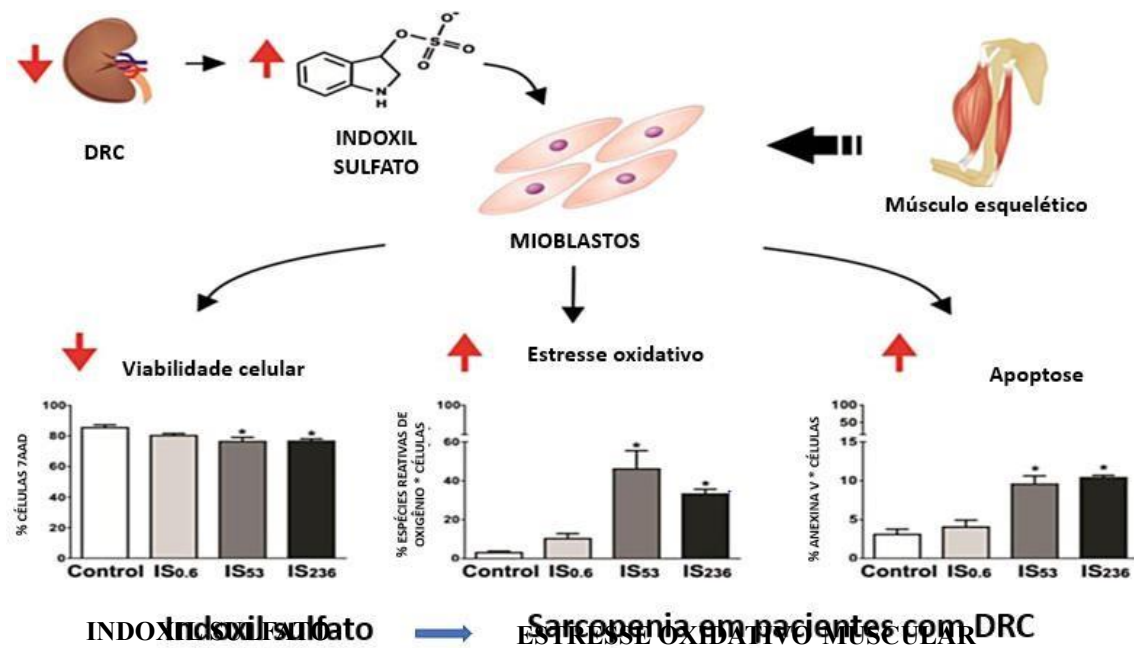


Figura 7. Perda de função renal e impacto do IS causando estresse oxidativo mitocondrial, apoptose e destruição de tecido muscular – catabolismo. Adaptado de: Tamaki; Rodrigues et al. (99, 102)

A DRC é uma das doenças crônicas que contribuem para a sarcopenia. A sarcopenia urêmica é uma complicação da DRC, principalmente em seus estádios mais avançados, que leva à deficiência musculoesquelética. As toxinas urêmicas têm sido associadas à patogênese de várias manifestações da síndrome urêmica.

Esses dados indicam que o IS tem efeitos tóxicos diretos sobre os mioblastos, diminuindo sua viabilidade e aumentando a apoptose celular sendo assim o IS pode ser um alvo potencial para o tratamento da sarcopenia urêmica (99, 103, 104).

2. JUSTIFICATIVA

A inflamação é um dos principais mecanismos fisiopatológicos da perda de massa muscular e desnutrição na população com DRC em tratamento dialítico, principalmente em pacientes em HD. A presença de toxinas urêmicas que não são totalmente dialisadas por HD, induzem a maior inflamação, que contribui para catabolismo muscular e consequente perda de massa muscular, podendo comprometer qualidade de vida e aumentar a morbidade nesta população.

A HDF tem sido descrita como modalidade dialítica que promove maior depuração de toxinas urêmicas comparada à HD. Entretanto, até o momento, não há estudo que avaliou os efeitos da HDF sobre biomarcadores inflamatórios de perda de massa muscular em população idosa.

3. HIPÓTESE

Nossa hipótese é que o tratamento com HDF poderá reduzir a concentração sérica das toxinas urêmicas e biomarcadores de inflamação e miostatina e aumentará a irisina em população idosa com DRC em diálise.

4. OBJETIVOS GERAIS:

Avaliar os efeitos da HDF sobre a concentração sérica de toxinas urêmicas, biomarcadores de inflamação e biomarcadores de massa muscular esquelética em pacientes idosos com DRC.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Avaliar se a HDF reduz a concentração sérica de indoxil sulfato, p-cresil sulfato e indol ácido acético.
2. Avaliar se a HDF reduz a concentração sérica de biomarcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α , IL-10, PCR).
3. Avaliar se a HDF tem efeitos sobre a concentração sérica de biomarcadores de massa muscular esquelética (irisina, IGF-1 e miostatina).
4. Avaliar se existe associação entre miostatina sérica e marcadores de massa muscular avaliados por DEXA

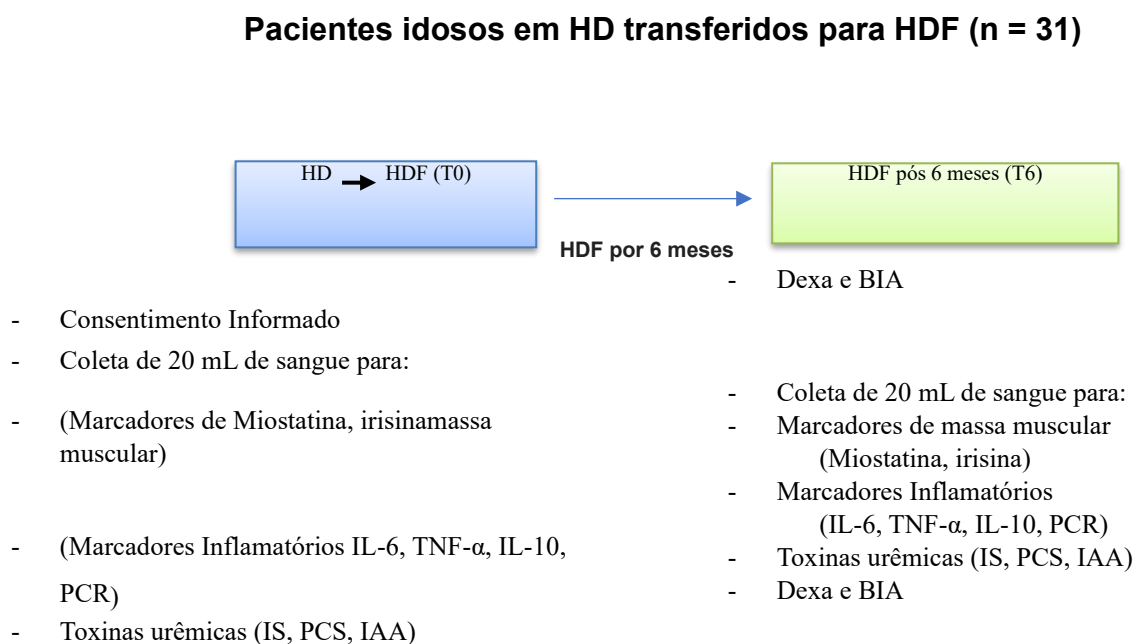
5. MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO PARA INTERVENÇÃO DE HDF

Trata-se de estudo prospectivo observacional com avaliação e seguimento de uma amostra por conveniência de 31 pacientes idosos (≥ 65 anos) com DRC que foram tratados em terapia renal substitutiva por HDF, de acordo com os objetivos específicos acima mencionados. A inclusão e coletas de exames dos pacientes foram realizadas

no período de Junho/2019 a Setembro/2021. Para o estudo de intervenção com HDF, 31 pacientes que estavam em tratamento por hemodiálise (HD) e que iniciaram HDF na Unidade de Hemodiafiltração do Hospital Sancta Maggiore/Prevent Senior, foram selecionados no 1º. Dia antes do início da 1ª. sessão de HDF (Tempo basal/zero - 0) onde foi dado o consentimento livre e esclarecido e após o consentimento do paciente foram realizados: Coleta de 20 mL de sangue para avaliação de biomarcadores de perda de massa muscular, marcadores de inflamação e biomarcadores nutricionais (tempo 0). Estes procedimentos ocorreram também após 24 semanas (6 meses) após início do HDF, com exceção do termo de consentimento livre e esclarecido. Esse projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Nove de Julho/UNINOVE CAAE: 97475918.5.0000.5511. Utilizamos o check-list de strobe (105) para este estudo prospectivo observacional com avaliação e seguimento de amostra por conveniência.

Figura 8. Desenho esquemático do estudo



5.2. POPULAÇÃO

Critérios de Inclusão:

- Pacientes com idade \geq 65 anos, com Doença renal crônica e que estavam em hemodiálise e foram transferidos para o método de HDF

Critérios de Não Inclusão:

- Pacientes acamados, com doenças neurológicas crônico degenerativas, com deficit neurológico periférico, uso crônico de corticoides, uso de terapia hormonal tópica ou sistêmica, obesidade mórbida, pacientes oncológicos em tratamento radio e/ou quimioterápico, portadores de doenças auto imunes em atividade, uso de imunossupressores, com infecção e/ou uso de antibióticos ≤ 30 dias antes dos tempo das coletas (T0 e T6)

5.3. CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO DIALÍTICO

As sessões de HDF foram realizadas com o mesmo tipo de dialisador, fluxos semelhantes de sangue e dialisato. Não houve mudança expressiva na prescrição entre os tempos 0 e 6 do estudo. O método realizado por todos os pacientes foi feito com reposição online pós dilucional, almejando sempre que possível a proporção de 30% do fluxo de sangue (aproximadamente 25 litros). O volume foi ajustado de acordo com o *sensor adapt flow* do equipamento utilizado (Modelo 5008 da Fresenius Medical Care®) ou seja, o ajuste ocorreu de maneira automática, de acordo com o fluxo individual de sangue de cada paciente. Todos os pacientes receberam heparina continua como anticoagulante durante o procedimento.

As sessões de HDF foram realizadas com os seguintes parâmetros: duração da sessão de 3:30 h; tampão bicarbonato; dialisador de polissulfona de alto fluxo e alta eficiência; fluxo de sangue (Qs) de 350 a 400mL/min; fluxo de dialisato (Qd) de 800mL/min menos o fluxo de infusão, que foi de 80mL/min e o acesso vascular utilizado foi via fistula arteriovenosa ou cateter tunelizado.

5.4. VALIDAÇÃO DO MÉTODO DE AVALIAÇÃO CORPORAL

Foram empregados dois métodos de avaliação da composição corporal: a densitometria por dupla emissão de RX (DEXA) e a bioimpedância elétrica (BIA) para quantificação de água corporal total, massa livre de gordura, percentual de gordura

corporal total e nível de gordura visceral. As avaliações foram realizadas nos primeiros 30 dias do início da HDF e repetidas após 6 meses.

5.5. AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E MARCADORES SÉRICOS DE MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA

Após a coleta de 20 mL de sangue de acordo com o desenho do estudo, 10 mL foram centrifugados e o soro separado e armazenado em freezer -80°C para dosagem dos biomarcadores.

- Avaliação dos biomarcadores inflamatórios: IL-6, TNF- α , IL-10, PCR por ensaio imunoenzimático (ELISA) através de kits comerciais;
- Marcadores séricos de massa muscular: irisina, miostatina e IGF-1 por ELISA
- Indoxil sulfato, p-cresil sulfato e IAA por HPLC (High-performance liquid chromatography) – cromatografia líquida de alta eficiência.

5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. As variáveis numéricas contínuas, de acordo com sua distribuição paramétrica ou não paramétrica, foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e percentis (25-75%), respectivamente. Os dados categóricos foram descritos em valores absolutos

e porcentagem da amostra total. A análise entre os dois tempos foi realizada pelo teste T não pareado para as variáveis que apresentaram distribuição paramétrica e o Wilcoxon para não paramétricas. A correlação entre as variáveis foi analisada pelo teste de Pearson ou Spearman, quando apropriados.

Um nível de significância de 5% ($p < 0,05$) foi estabelecido para os testes estatísticos. As análises foram realizadas pelo software IBM SPSS STATISTICS para Windows (IBM Corp., Armonk, N. Y., U.S.A.) versão 25.

6. RESULTADOS

Observamos que 65% da população estudada era do sexo masculino. Hipertensão (35,5%) e diabetes (45,2%) foram as principais doenças de base para a DRC (Tabela 1).

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos dos pacientes antes do início do tratamento de HDF (n = 31)

Sexo masculino, n (%)	20 (64,5)
Idade (anos)	77 ± 7,07
Doença de Base (n (%))	
Nefropatia diabética	11 (35,5)
Nefrosclerose hipertensiva	14 (45,2)
Outros	6 (19,3)
Peso (kg)	67,5 ± 15,3
Estatura (m)	1,61 ± 0,1
IMC (Kg/m ²)	25,75 ± 5,81
Cálcio (mg/dL)	8,91 ± 1,04
Colesterol (mg/dL)	156 ± 1,6
Creatinina (mg/dL)	7 ± 3
Albumina (g/dL)	3,80 (3,70-4,10)
Ferro (µg/dL)	60 ± 31,6
Glicemia (mg/dL)	134 (111 – 185)
Insulina (mg/dL)	27,3 (14,5 – 39,6)
Potássio (mmol/L)	5,1 ± 0,95
Sódio (mmol/L)	139 ± 4,8
Triglicérides (mg/dL)	154 (69 – 231)
Ureia (mg/dL)	143 ± 53,6

Os dados são apresentados em média ± DP e Mediana IQ (25 – 75%)

Tabela 2. Comparação entre as concentrações séricas de toxinas urêmicas (IS, PCS, IAA e B2m), marcadores inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-10 e PCR) e biomarcadores de massa muscular (Miostatina e Irisina) de acordo com o início em HDF (Pré-HDF (T0)) após 6 meses (Pós HDF (T6))

	Pré-HDF (T0)	Pós HDF (T6)	p
Indoxil (μM)	69,9 (36,3-86,0)	68,0 (52,7-114)	0,01
Pcresil (μM)	187 (131-266)	183 (128-258)	1,00
IAA (μM)	7,87 (5,64-11,1)	8,10 (5,01-10,2)	0,72
Miostatina (ng/mL)	12,7 (10,3-14,6)	12,4 (10,9-14,6)	0,34
Irisina (ng/9mL)	2,24 (1,28-6,65)	2,06 (1,47-7,12)	0,35
Creatinina (mg/dL)	6,13 \pm 2,80	7,67 \pm 3,01	<0,01
Ureia (mg/Dl) β -2	120 (83-148)	160 (139-185)	<0,01
Microglobulina (ng/MI)	13,3 (11,4-15,3)	17,6 (15,9-23,6)	<0,01
Albumina (g/dL)	3,80 (3,70-4,10)	3,90 (3,70-4,10)	0,65
TNF- α (pg/mL)	2,3 (1,9-2,6)	2,0 (1,7-2,7)	0,72
Il-6 (pg/mL)	7,4 (5,5-9,9)	6,5 (5,5-10,3)	0,36
Il-10 (pg/mL)	2,65 (0,1-6,6)	2,32 (1,22-9,7)	0,37
PCR (mg/L)	6,3 (1,9-26,4)	3,8 (1,4-15,5)	0,10

Gráfico 1. Delta de redução (%) das concentrações séricas de IS, PCS e IAA préHDF (T0) e pós-HDF (T6)

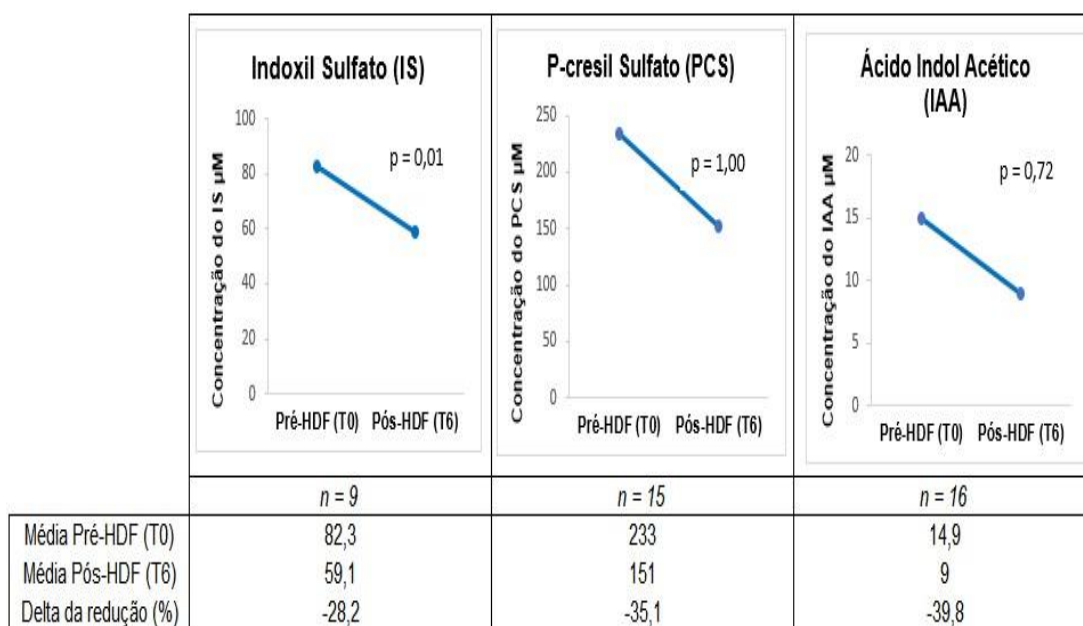
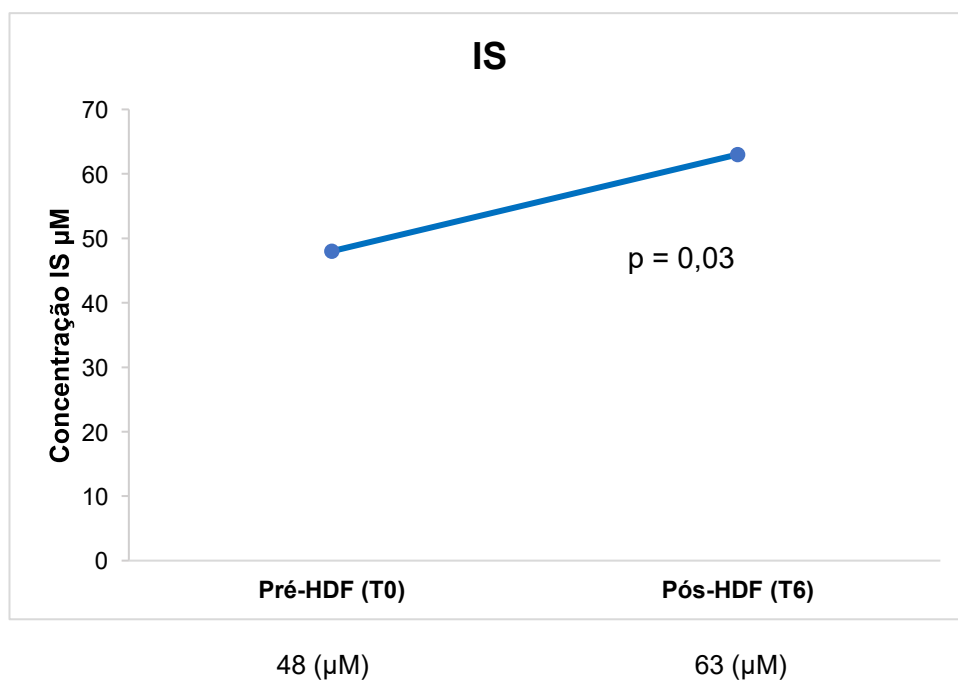


Gráfico 2. Concentração sérica de IS na população com DM ($n = 14$)



Não foi observado diferença significativa para a concentração de IS, PCS e IAA nos pacientes com Hipertensão.

Gráfico 3. Concentração sérica de PCR pré-HDF (T0) e Pós-HDF (T6) nos pacientes que apresentaram redução nos níveis séricos de IAA (n = 16)

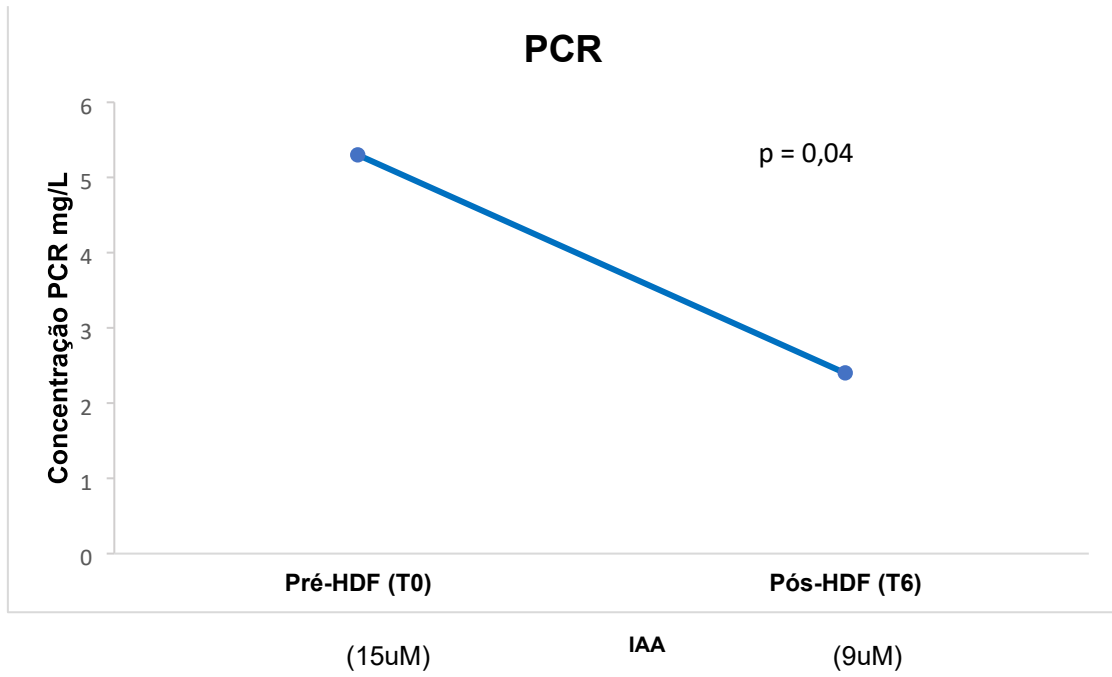


Gráfico 4. Correlação entre irisina e albumina sérica

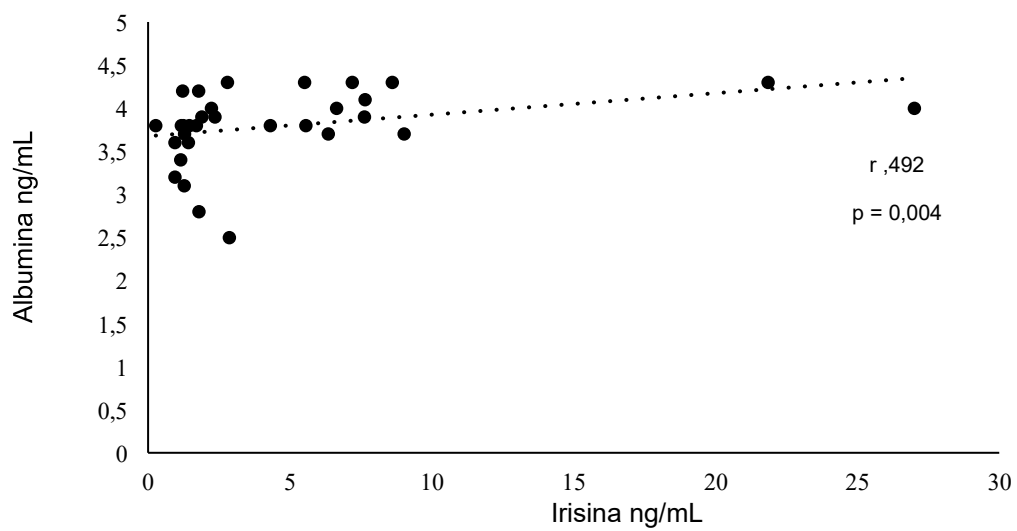
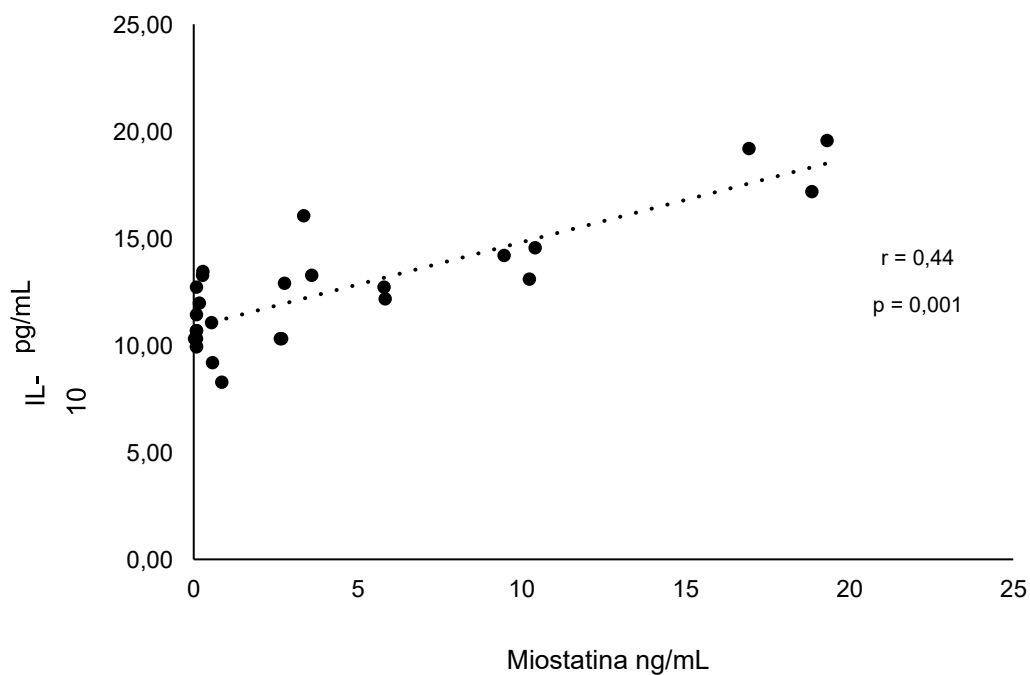


Gráfico 5. Correlação entre IL-10 e Miostatina sérica



Como esperado observamos correlação positiva entre os biomarcadores de inflamação (IL-6, TNF- α ; $r = 0,45$; $p < 0,01$ e PCR com albumina sérica $r = 0,46$; $p < 0,01$). Também observamos correlação positiva entre as toxinas urêmicas $\beta 2M$ e IS: $r = 0,54$; $p = 0,01$ e IAA: $r = 0,35$; $p < 0,02$, respectivamente. Albumina e irisina se correlacionaram positivamente ($r = 0,45$ $p < 0,01$).

Não foram observadas correlações entre níveis séricos dos biomarcadores de massa muscular: Miostatina vs. massa magra livre de gordura (BIA): $r = 0,25$; $p = 0,46$; Miostatina vs. massa magra livre de gordura (DEXA): $r = 0,32$; $p = 0,3$; Irisina vs. massa magra livre de gordura (BIA): $r = 0,53$; $p = 0,8$ e Irisina vs. massa magra livre de gordura (DEXA): $r = 0,34$; $p = 0,45$.

7. DISCUSSÃO

Este estudo analisou o efeito da HDF por um período de 6 meses sobre os níveis séricos de toxinas urêmicas, marcadores inflamatórios e biomarcadores de massa muscular esquelética em pacientes idosos que estavam em HD e foram transferidos para HDF.

Observamos que ureia e creatinina pré diálise apresentaram maiores concentrações séricas após 6 meses de HDF, sendo que este aumento pode sugerir um melhor acompanhamento do estado nutricional desta população, entretanto não foi avaliado os protocolos de dieta e orientação nutricional neste estudo.

Após 6 meses de HDF encontramos uma redução significativa da concentração sérica de IS comparado ao T0. Esta redução pode estar associada a melhor depuração desta toxina pela HDF. Corroborando com nossos dados, mas em população mais jovem, Panichi et al. (106), em estudo cross-over com HD versus HDF avaliaram 36 pacientes adultos por 6 meses e observaram menores concentrações séricas de IS em HDF quando comparação com HD. Por sua vez, Thammathiwat et al.⁽¹⁰⁷⁾ (2021) em estudo para comparar a eficácia entre HD e HDF na remoção de toxinas urêmicas (IS, β 2M e PCS), não observaram diferenças entre as duas modalidades de diálise. Em nosso estudo, também avaliamos os níveis séricos das toxinas IAA e PCS, mas não observamos diferenças após 6 meses de HDF. Entretanto, a β 2M aumentou significativamente após 6 meses de HDF. Penne et al.⁽⁷⁾ (2010) observaram em 406 pacientes tratados por HDF durante 6 meses, que a β 2M foi maior em pacientes sem FRR em comparação com pacientes com FRR. Zehnder et al.⁽¹⁰⁸⁾ (1999) observaram maior eliminação de β 2M quando compararam 16 pacientes que estavam em HD e foram transferidos para HDF. Neste trabalho foi observada uma maior remoção no dialisato dos pacientes tratados em HDF, quando comparado com HD, concluindo que HDF melhorou significativamente a eliminação de β 2M. Vale a pena ressaltar que nenhum destes trabalhos analisaram a concentração sérica ou o dialisato em pacientes idosos. Além disso, Krieter et al.⁽¹⁰⁹⁾ (2019) observaram que apesar da redução sérica dos níveis de PCS e IS ter sido superior na HDF, esta redução não se sustentou a longo prazo.

Rroji et al.⁽¹¹⁰⁾ (2016) também analisaram as concentrações séricas de IS e PCS, mas em pacientes idosos comparado a pacientes jovens em HD e não observaram diferença entre as toxinas para ambos os grupos.

Apesar de somente o IS ter apresentado significativa redução da concentração sérica pós 6 meses de HDF, observamos que 48,4% (15/31) dos pacientes apresentaram redução de PCS e 52% (16/31) de IAA. Além disso, embora não tenha sido o objetivo do estudo, observamos que os pacientes com DM apresentaram maior concentração sérica de IS. O IS é uma toxina urêmica derivada do triptofano, produzida pelas bactérias intestinais (32), modificada pelas sulfotransferases no intestino e está diretamente associada à disfunção endotelial e desregulação imune na DRC (33, 34). Vale a pena lembrar que o diabetes é uma doença metabólica que está associada a uma microbioma intestinal alterada (111, 112), essa alteração é caracterizada por uma menor abundância de bactérias produtoras de butirato (113). Além disso, fatores dietéticos associados ao tratamento da DM, que envolvem restrições alimentares para controle de glicemia podem afetar diretamente a composição microbiana, responsável por fornecer substrato necessário para catalização de enzimas geradoras de metabólitos (114), o que poderia justificar o possível aumento nos níveis séricos de IS nesta população. Corroborando com nossos achados, Cheng et al. (115) observaram que os níveis séricos de PCS e IS estavam aumentados em pacientes com DM tipo 2. Adicionalmente, Atoh et al.⁽¹¹⁶⁾ (2009) observaram níveis séricos IS elevados precocemente em pacientes com nefropatia diabética .

Embora tenhamos observado que alguns pacientes apresentaram redução da concentração sérica de IS, PCS e IAA, não observamos diferenças para os biomarcadores de inflamação: PCR, TNF- α , IL-6, IL-10 e para biomarcadores séricos de massa muscular esquelética irisina e miostatina, com exceção da PCR, que foi menor quando os níveis de IAA se apresentaram com concentrações sérica menores. O ácido indol-3-acético (IAA) é um importante metabólito metabolizado a partir da fermentação do triptofano pelo microbioma intestinal (117). Além disso, o IAA é um conhecido mediador de estresse oxidativo, por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas inflamatórias como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) em células endoteliais (118), além de estar

intima e positivamente correlacionado com a PCR (118, 119), o que poderia explicar os resultados individuais de nossa sub-análise entre essa toxinas e PCR como variável inflamatória.

Morad et al.⁽¹²⁰⁾ (2014) analisaram o efeito de 6 meses de HDF sobre biomarcadores de inflamação e observaram redução significativa nos níveis de PCR, IL-6 e TNF- α , quando comparada com grupo HD. Entretanto, a população estudada neste estudo era pediátrica, sugerindo que o fator idade possa ter impacto na redução destes marcadores quando comparado com população exclusivamente idosa. Corroborando com a hipótese anterior e utilizando metodologia similar à aplicada em nosso trabalho, porém em indivíduos adultos com DRC, Huey et al.⁽¹²¹⁾ (2008) avaliaram a redução de citocinas pró-inflamatórias por meio de HDF em 17 pacientes tratados com HD, que foram transferidos para HDF. IL-6, IL18, TNF- α e PCR, foram quantificadas no plasma antes e 6 meses após o início do tratamento HDF. Neste estudo os níveis plasmáticos de IL-18 e TNF- α , reduziram significativamente em HDF, porém não houve alteração nos níveis de PCR e IL-6. Estes resultados podem sugerir que os marcadores inflamatórios tendem a se comportar de forma diferente em idosos, independente do tratamento aplicado. De fato, sabe-se que o próprio processo natural de envelhecimento é acompanhado por aumentos de 2 a 4 vezes nos níveis séricos e plasmáticos de mediadores inflamatórios, como citocinas e proteínas de fase aguda (74, 122).

Observamos correlação positiva entre IL-10 e miostatina ($r = 0,43$; $p < 0,0001$). Importante ressaltar que apesar da IL-10 ser uma citocina anti-inflamatória, o seu aumento ocorre diante de maior síntese de IL-6 e TNF- α , refletindo um ambiente inflamatório, no qual a IL-10 tem como papel, regular as citocinas pró-inflamatórias. Entretanto, a concentração das IL-10 deve ser 10 vezes maior as das citocinas próinflamatórias. Desta forma, a associação de IL-10 e miostatina nessa população pode estar refletindo um quadro de inflamação, o que contribuiria para um processo catabólico. Entretanto, essa hipótese deve ser avaliada em futuros estudos com tamanho amostral maior. Por outro lado, Park et al.⁽¹²³⁾ (2021) observaram em uma população de mulheres idosas e fisicamente ativas, que os níveis de IL-10 se correlacionavam negativamente com marcadores de catabolismo muscular, dentre eles a miostatina. Estudos recentes não mostram nenhuma correlação entre a miostatina sérica e a idade (124-127). Porém, em nossa população os níveis séricos

de miostatina pré e pós-HDF, se encontravam até 4 vezes maiores que em outros trabalhos que verificaram medidas séricas de miostatina em pacientes mais jovens com DRC (130, 131). Achados como estes sugerem que, talvez em nossa população a correlação positiva entre os níveis de IL-10 e miostatina sejam justificadas pela própria DRC (94), inatividade física (128) e/ ou o estado nutricional (129).

Ebert et al.⁽¹³²⁾ (2019) analisaram os níveis de irisina sérica em 90 pacientes com diferentes estágios da DRC, sendo 45 pacientes no estágio 2 e 45 pacientes no estágio 4 da doença, concluindo que os níveis séricos de irisina eram significativamente inferiores no grupo com DRC em estágio mais avançado (13,00 ng/mL; estágio 4) em comparação com os pacientes no estágio 2; (21,4 ng/mL). Nosso estudo não observou diferença entre os níveis de irisina após 6 meses de HDF. Porém, podemos observar que em nossa população os níveis séricos de irisina pré e pós-HDF já se encontravam de 2,5 a 50 vezes menores que em outros trabalhos que verificaram irisina em pacientes mais jovens com DRC (133-135). Alguns estudos afirmam que níveis de irisina reduzidos tem relação direta com a redução da TFG-e

(133, 135). Além disso, Shuyu et al. (135) apontam que níveis altos de irisina estão associados a menor risco de DRC. A irisina é uma miocina constituída de 112 aminoácidos, produzida pelo tecido muscular esquelético e induzida pelo exercício (85). Nosso trabalho incluiu uma população idosa e sedentária com DRC. Sendo assim, talvez o fator inatividade física, associada ao estado catabólico comum do envelhecimento poderiam justificar o resultado não significativo na redução sérica deste biomarcador de massa muscular. Estudos indicam que níveis de irisina se correlacionam negativamente com a idade (136). Joo et al.⁽¹³⁷⁾ (2014) estudaram a fisiologia da irisina em indivíduos saudáveis com diferentes idades e níveis de condicionamento físico, concluindo que os níveis de irisina circulante são significativamente menores em indivíduos idosos, quando comparados com jovens. Não encontramos trabalhos na literatura que analisaram ou comparam os níveis séricos de irisina em uma população exclusivamente idosa, sedentária em HDF.

Observamos correlação positiva entre albumina e irisina, sugerindo que estes dois biomarcadores possam estar associados as condições de massa muscular.

Não observamos correlações entre miostatina e irisina séricas e massa magra avaliada através da composição corporal por DEXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) e BIA (Bioimpedância elétrica) em HD e HDF.

Este estudo apresenta algumas limitações: tamanho amostral pequeno, somente 6 meses de seguimento para detecção de toxinas urêmicas e biomarcadores inflamatórios e de massa muscular e detecção das toxinas e biomarcadores somente no soro e não no dialisato. Entretanto, esse foi o primeiro estudo a mostrar que após 6 meses de HDF houve redução da concentração sérica de IS em pacientes idosos com DRC comparado ao início da HDF. O impacto deste achado a médio e longo prazo deve ser avaliado em estudo futuro. Além disso, estudos com tamanho amostral maior, pesquisa das toxinas no dialisato são necessários para determinar se esta redução terá impacto sobre desfechos inflamatórios e clínicos do paciente com DRC tratado em HDF.

8. CONCLUSÃO

Neste estudo, a HDF não teve efeito sobre os biomarcadores de inflamação e de massa muscular. Entretanto, a HDF pós 6 meses, reduziu a concentração sérica de IS em pacientes idosos com DRC.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira ERS, Pereira AdC, Andrade GBd, Naghettini AV, Pinto FKMS, Batista SR, et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2016;38:22-30.
2. Pereira RMdP, Batista MA, Meira AdS, Oliveira MPd, Kusumota L. Quality of life of elderly people with chronic kidney disease in conservative treatment. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017;70:851-9.
3. Zaman SB. Detection of Chronic Kidney Disease by Using Different Equations of Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analysis. *Cureus*. 2017;9(6):e1352.
4. Vianna HR, Soares CMBM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva ACSe. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2011;33:351-64.
5. Leypoldt JK. Solute fluxes in different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 1:3-9.
6. Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof B. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 4:27-30.
7. Penne EL, van der Weerd NC, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nubé MJ, et al. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):80-6.
8. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1798-807.
9. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2006;69(11):2087-93.
10. Henderson LW, Colton CK, Ford CA. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J Lab Clin Med*. 1975;85(3):372-91.
11. Tattersall JE, Ward RA, on behalf of the Eg, Canaud B, Blankestijn PJ, Bots M, et al. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(3):542-50.
12. Schiff H. Online hemodiafiltration and mortality risk in end-stage renal disease patients: A critical appraisal of current evidence. *Kidney research and clinical practice*. 2019;38(2):159-68.
13. Alhazmi L, Nuqali A, Moza A, Sheikh M. Effectiveness of Ultrafiltration in Patients with Congestive Heart Failure. 2016.
14. Stefánsson BV, Abramson M, Nilsson U, Haraldsson B. Hemodiafiltration improves plasma 25hepcidin levels: a prospective, randomized, blinded, cross-over study comparing hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephron Extra*. 2012;2(1):55-65.
15. Bouré T, Vanholder R. Biochemical and clinical evidence for uremic toxicity. *Artif Organs*. 2004;28(3):248-53.
16. Tessitore N, Poli A, Bedogna V, Corazza L, Campostrini N, Atti M, et al. A single dialysis session of hemodiafiltration with sorbent-regenerated endogenous ultrafiltrate reinfusion (HFR) removes hepcidin more efficiently than bicarbonate hemodialysis: a new approach to containing hepcidin burden in dialysis patients? *J Nephrol*. 2018;31(2):297-306.
17. Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, Katavetin P, Srisawat N, Townamchai N, Susantitaphong P, et al. On-line hemodiafiltration in Southeast Asia: a three-year prospective study of a single center. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International*

- Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy. 2009;13(1):56-62.
18. Patrier L, Dupuy A-M, Granger Vallée A, Chalabi L, Morena M, Canaud B, et al. FGF-23 removal is improved by on-line high-efficiency hemodiafiltration compared to conventional high flux hemodialysis. *Journal of nephrology*. 2013;26(2):342-9.
 19. Ronco C, Cruz D. Hemodiafiltration history, technology, and clinical results. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(3):231-43.
 20. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif*. 2002;20(4):357-63.
 21. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(4):682-9.
 22. Ledebro I. On-line hemodiafiltration: technique and therapy. *Adv Ren Replace Ther*. 1999;6(2):195-208.
 23. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R, Hanoy M, Rémy-Jouet I, Monteil C, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):414-22.
 24. van Gelder MK, Mihaila SM, Jansen J, Wester M, Verhaar MC, Joles JA, et al. From portable dialysis to a bioengineered kidney. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(5):323-36.
 25. Masereeuw R, Mutsaers HA, Toyohara T, Abe T, Jhawar S, Sweet DH, et al. The kidney and uremic toxin removal: glomerulus or tubule? *Semin Nephrol*. 2014;34(2):191-208.
 26. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif*. 2010;29(2):130-6.
 27. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1258-70.
 28. Eloit S, Schepers E, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Van Biesen W, et al. Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1266-73.
 29. Eloit S, Van Biesen W, Glorieux G, Neiryck N, Dhondt A, Vanholder R. Does the adequacy parameter Kt/V(urea) reflect uremic toxin concentrations in hemodialysis patients? *PLoS One*. 2013;8(11):e76838.
 30. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3430-6.
 31. Niwa T. Role of indoxyl sulfate in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: experimental and clinical effects of oral sorbent AST-120. *Ther Apher Dial*. 2011;15(2):120-4.
 32. Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant*. 26. England2011. p. 759-61.
 33. Raff AC, Meyer TW, Hostetter TH. New insights into uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(6):560-5.
 34. De Smet R, Dhondt A, Eloit S, Galli F, Waterloos MA, Vanholder R. Effect of the super-flux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):2006-12.
 35. Hsu HJ, Yen CH, Wu IW, Hsu KH, Chen CK, Sun CY, et al. The association of uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e102691.

36. Jing YJ, Ni JW, Ding FH, Fang YH, Wang XQ, Wang HB, et al. p-Cresyl sulfate is associated with carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients and promotes atherogenesis in apoE^{-/-} mice. *Kidney Int.* 2016;89(2):439-49.
37. Lee CT, Hsu CY, Tain YL, Ng HY, Cheng BC, Yang CC, et al. Effects of AST-120 on blood concentrations of protein-bound uremic toxins and biomarkers of cardiovascular risk in chronic dialysis patients. *Blood Purif.* 2014;37(1):76-83.
38. Lin CJ, Chuang CK, Jayakumar T, Liu HL, Pan CF, Wang TJ, et al. Serum p-cresyl sulfate predicts cardiovascular disease and mortality in elderly hemodialysis patients. *Arch Med Sci.* 2013;9(4):662-8.
39. Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts MF, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):891-901.
40. Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins-update 2009. *Semin Dial.* 2009;22(4):334-9.
41. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Endocrinology.* 2013;2013:569831.
42. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
43. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):978-84.
44. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(3):582-9.
45. Roumelioti ME, Trietley G, Nolin TD, Ng YH, Xu Z, Alaini A, et al. Beta-2 microglobulin clearance in high-flux dialysis and convective dialysis modalities: a meta-analysis of published studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(6):1025-39.
46. Meert N, Eloot S, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Glorieux G, et al. Effective removal of protein-bound uraemic solutes by different convective strategies: a prospective trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):562-70.
47. Pedrini LA, De Cristofaro V, Comelli M, Casino FG, Prencipe M, Baroni A, et al. Long-term effects of high-efficiency on-line haemodiafiltration on uraemic toxicity. A multicentre prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2617-24.
48. Ağbaş A, Canpolat N, Çalışkan S, Yılmaz A, Ekmekçi H, Mayes M, et al. Hemodiafiltration is associated with reduced inflammation, oxidative stress and improved endothelial risk profile compared to high-flux hemodialysis in children. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198320.
49. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MP, van der Weerd NC, Mazairac AH, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;86(2):423-32.
50. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2337-43.
51. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6):992-9.
52. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2(1):9-25.
53. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol.* 2001;26(1):7889.

54. Wu CY, Chou YC, Huang N, Chou YJ, Hu HY, Li CP. Association of body mass index with all-cause and cardiovascular disease mortality in the elderly. *PLoS One*. 2014;9(7):e102589.
55. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990s-1s.
56. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008;9(4):213-28.
57. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clinics in geriatric medicine*. 2017;33(1):17-26.
58. Abate M, Di Iorio A, Di Renzo D, Paganelli R, Saggini R, Abate G. Frailty in the elderly: the physical dimension. *Eura Medicophys*. 2007;43(3):407-15.
59. Oliveira EA, Zheng R, Carter CE, Mak RH. Cachexia/Protein energy wasting syndrome in CKD: Causation and treatment. *Semin Dial*. 2019;32(6):493-9.
60. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 10: © 2019 The Authors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders.; 2019. p. 479-84.
61. Antón-Pérez G, Santana-Del-Pino Á, Henríquez-Palop F, Monzón T, Sánchez AY, Valga F, et al. Diagnostic Usefulness of the Protein Energy Wasting Score in Prevalent Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2018;28(6):428-34.
62. Ikizler TA. A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(12):2174-82.
63. Wing MR, Raj DS, Velasquez MT. Chapter 10 - Protein Energy Metabolism in Chronic Kidney Disease. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. *Chronic Renal Disease*. San Diego: Academic Press; 2015. p. 106-25.
64. Sahathevan S, Khor B-H, Ng H-M, Gafor AHA, Mat Daud ZA, Mafra D, et al. Understanding Development of Malnutrition in Hemodialysis Patients: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(10):3147.
65. Porter A, Fischer MJ, Wang X, Brooks D, Bruce M, Charleston J, et al. Quality of life and outcomes in African Americans with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(8):1849-55.
66. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, Ayers E, Littman AJ, de Boer IH, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(5):822-30.
67. Liu CK, Lyass A, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., Fox CS, Murabito JM. Chronic kidney disease defined by cystatin C predicts mobility disability and changes in gait speed: the Framingham Offspring Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(3):301-7.
68. Gamboa JL, Billings FTt, Bojanowski MT, Gilliam LA, Yu C, Roshanravan B, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep*. 2016;4(9).
69. Powers SK, Smuder AJ, Criswell DS. Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(9):2519-28.
70. Yokoi H, Yanagita M. Decrease of muscle volume in chronic kidney disease: the role of mitochondria in skeletal muscle. *Kidney International*. 2014;85(6):1258-60.
71. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):1-12.
72. Poulia KA, Yannakoulia M, Karageorgou D, Gamaletsou M, Panagiotakos DB, Sipsas NV, et al. Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly. *Clin Nutr*. 2012;31(3):378-85.
73. Gleissner CA. Macrophage Phenotype Modulation by CXCL4 in Atherosclerosis. *Front Physiol*. 2012;3:1.
74. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39(5):687-99.

75. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(5):B209-17.
76. Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, Nair KS. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *Am J Physiol*. 1997;273(4):E790-800.
77. Wolfson M. Nutrition in elderly dialysis patients. *Semin Dial*. 2002;15(2):113-5.
78. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013;23(2):77-90.
79. Johansson L, Fouque D, Bellizzi V, Chauveau P, Kolko A, Molina P, et al. As we grow old: nutritional considerations for older patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(7):1127-36.
80. Santin FG, Bigogno FG, Dias Rodrigues JC, Cuppari L, Avesani CM. Concurrent and Predictive Validity of Composite Methods to Assess Nutritional Status in Older Adults on Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2016;26(1):18-25.
81. Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Lindholm B, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int*. 1998;53(3):773-82.
82. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(2):298-309.
83. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Brandts H, van Manen JG, Krediet RT, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(3):787-93.
84. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8.
85. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):51-9.
86. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(39):12157-62.
87. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;33:73-82.
88. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(4):359-62.
89. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia--The search for emerging biomarkers. *Ageing Res Rev*. 2015;22:58-71.
90. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:746281.
91. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):208-13.
92. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899-907.
93. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life*. 2015;67(8):589-600.

94. Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(9):1437-45.
95. Enoki Y, Watanabe H, Arake R, Sugimoto R, Imafuku T, Tominaga Y, et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci Rep.* 2016;6:32084.
96. Verzola D, Barisione C, Picciotto D, Garibotto G, Koppe L. Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease. *Kidney International.* 2019;95(3):506-17.
97. Painter P, Roshanravan B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(6):615-23.
98. Plantinga LC, Johansen K, Crews DC, Shahinian VB, Robinson BM, Saran R, et al. Association of CKD with disability in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(2):212-27.
99. Rodrigues GGC, Dellê H, Brito RBO, Cardoso VO, Fernandes KPS, Mesquita-Ferrari RA, et al. Indoxyl Sulfate Contributes to Uremic Sarcopenia by Inducing Apoptosis in Myoblasts. *Archives of Medical Research.* 2020;51(1):21-9.
100. Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, Mason GF, de Graaf RA, Rothman DL, et al. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2007;56(5):1376-81.
101. Wu P-H, Lin Y-T, Chiu Y-W, Baldanzi G, Huang J-C, Liang S-S, et al. The relationship of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate with target cardiovascular proteins in hemodialysis patients. *Scientific Reports.* 2021;11(1):3786.
102. Tamaki M, Miyashita K, Wakino S, Mitsuishi M, Hayashi K, Itoh H. Chronic kidney disease reduces muscle mitochondria and exercise endurance and its exacerbation by dietary protein through inactivation of pyruvate dehydrogenase. *Kidney Int.* 2014;85(6):1330-9.
103. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(3):219-28.
104. Foley RN, Wang C, Ishani A, Collins AJ, Murray AM. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol.* 2007;27(3):279-86.
105. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(Suppl 1):S31-s4.
106. Panichi V, Rocchetti MT, Scatena A, Rosati A, Migliori M, Pizzarelli F, et al. Long term variation of serum levels of uremic toxins in patients treated by post-dilution high volume on-line hemodiafiltration in comparison to standard low-flux bicarbonate dialysis: results from the REDERT study. *J Nephrol.* 2017;30(4):583-91.
107. Thammathiwat T, Tiranathanagul K, Limjariyakul M, Chariyavilaskul P, Takkavatakarn K, Susantitaphong P, et al. Super high-flux hemodialysis provides comparable effectiveness with highvolume postdilution online hemodiafiltration in removing protein-bound and middle-molecule uremic toxins: A prospective cross-over randomized controlled trial. *Ther Apher Dial.* 2021;25(1):73-81.
108. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration--a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1999;52(3):152-9.
109. Krieter DH, Kerwagen S, R uth M, Lemke HD, Wanner C. Differences in Dialysis Efficacy Have Limited Effects on Protein-Bound Uremic Toxins Plasma Levels over Time. *Toxins (Basel).* 2019;11(1). 110. Rroji M, Eloit S, Dhondt A, Van Biesen W, Glorieux G, Neiryneck N, et al. Association of advanced age with concentrations of uraemic toxins in CKD. *J Nephrol.* 2016;29(1):81-91.
111. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergstr m G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013;498(7452):99-103.
112. Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, Lundqvist A, Olsson LM, Kr mer M, et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab.* 2020;32(3):37990.e3.

113. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
114. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*. 2016;22(10):1079-89.
115. Chiu CA, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chung FM, Tsai IT, et al. Increased levels of total PCresylsulphate and indoxyl sulphate are associated with coronary artery disease in patients with diabetic nephropathy. *Rev Diabet Stud*. 2010;7(4):275-84.
116. Atoh K, Itoh H, Haneda M. Serum indoxyl sulfate levels in patients with diabetic nephropathy: relation to renal function. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83(2):220-6.
117. Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Sanz AB, et al. Nutrients Turned into Toxins: Microbiota Modulation of Nutrient Properties in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9(5).
118. Dou L, Sallée M, Cerini C, Poitevin S, Gondouin B, Jourde-Chiche N, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):876-87.
119. Borges NA, Barros AF, Nakao LS, Dolenga CJ, Fouque D, Mafra D. Protein-Bound Uremic Toxins from Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2016;26(6):396-400.
120. Morad AA, Bazaraa HM, Abdel Aziz RE, Abdel Halim DA, Shoman MG, Saleh ME. Role of online hemodiafiltration in improvement of inflammatory status in pediatric patients with end-stage renal disease. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(6):481-5.
121. Kuo HL, Chou CY, Liu YL, Yang YF, Huang CC, Lin HH. Reduction of pro-inflammatory cytokines through hemodiafiltration. *Ren Fail*. 2008;30(8):796-800.
122. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2003;23(1):15-39.
123. Park J, Bae J, Lee J. Complex Exercise Improves Anti-Inflammatory and Anabolic Effects in Osteoarthritis-Induced Sarcopenia in Elderly Women. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6).
124. Fife E, Kostka J, Kroc Ł, Guligowska A, Pigłowska M, Sołtysik B, et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. *BMC Geriatrics*. 2018;18(1):200.
125. Kalampouka I, van Bekhoven A, Elliott BT. Differing Effects of Younger and Older Human Plasma on C2C12 Myocytes in Vitro. *Front Physiol*. 2018;9:152.
126. Peng L-N, Lee W-J, Liu L-K, Lin M-H, Chen L-K. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(4):635-42.
127. Loumaye A, de Barsey M, Nachit M, Lause P, Frateur L, van Maanen A, et al. Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2030-8.
128. Agergaard J, Trøstrup J, Uth J, Iversen JV, Boesen A, Andersen JL, et al. Does vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men? - a randomized controlled trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;12:32.
129. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients*. 2020;12(8).
130. Yano S, Nagai A, Isomura M, Yamasaki M, Kijima T, Takeda M, et al. Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function:Shimane CoHRE Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141035.
131. Esposito P, Battaglia Y, La Porta E, Grignano MA, Caramella E, Avella A, et al. Significance of serum Myostatin in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):462.
132. Sadeghi Shad J, Akbari R, Qujeq D, Hajian-Tilaki K. Measurement of serum irisin in the different stages of chronic kidney disease. *Caspian J Intern Med*. 2019;10(3):314-9.
133. Rodríguez-Carmona A, Pérez Fontán M, Sangiao Alvarillos S, García Falcón T, Pena Bello ML, López Muñiz A, et al. Serum levels of the adipomyokine irisin in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2016;36(5):496-502.

134. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):501-6.
135. Yang S, Xiao F, Pan L, Zhang H, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin and body composition with chronic kidney disease in obese Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2015;16:16.
136. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38.
137. Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-Induced Irisin Secretion Is Independent of Age or Fitness Level and Increased Irisin May Directly Modulate Muscle Metabolism Through AMPK Activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):E2154-E61.

10. ANEXOS

Anexo 1 - Parecer substanciado do CEP



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA HEMODIAFILTRAÇÃO (HDF) E LASER DE BAIXA INTENSIDADE (LBI) EM IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 97475918.5.0000.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.962.842

Apresentação do Projeto:

Informações extraídas do documento PB_informações_basicasdoprojeto_1206352.pdf de 03/10/2018. "A prevalência da doença renal crônica (DRC) varia entre 1,7% a 8,1%, com prevalência média estimada de 5,6% na população geral, mas já é hoje reconhecida como tendo grande impacto na saúde pública em idosos, afetando até 11% dessa população. O diagnóstico de DRC crônica é feito mediante um ritmo de filtração glomerular (RFG) diminuído por pelo menos 3 meses e alterações estruturais renal de maneira definitiva e irreversível. Em caso de um paciente com sintomas clássicos de uremia, como náuseas, vômitos, inapetência, perda de peso, desnutrição, além de dificuldade de controle volêmico mesmo após ajuste de doses de diuréticos, não há dúvidas sobre a indicação de terapia renal substitutiva. Da mesma forma, na presença de anormalidades eletrolíticas como hiperpotassemia refratária e acidose em pacientes com função renal comprometida, a terapia renal substitutiva está indicada. Os métodos de diálise que podem ser oferecidos ao paciente com DRC são a hemodiálise e a diálise peritoneal. A hemodiálise (HD) em geral é realizada por cerca de 90% dos pacientes. A maior parte dos pacientes realiza a hemodiálise conhecida como "convencional", onde são realizadas 3 sessões semanais com duração média de 4h. Este tipo de diálise porém leva a grandes flutuações de peso, osmolalidade e concentração de ureia e eletrólitos e portanto, efeitos adversos. Além disso, este tipo de diálise não remove todas as substâncias tóxicas (toxinas urêmicas); principalmente aquelas com peso molecular médio ou ligadas a proteínas. O acúmulo destas no plasma dos pacientes em HD tem



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.962.842

sido associado a maior inflamação, desnutrição, doença cardiovascular (DCV), pior qualidade de vida e mortalidade. Desta forma, outros métodos de diálise foram sendo propostos ao longo do tempo como a hemodiálise curta diária que aumenta a frequência de diálise encurtando o tempo e a hemodiálise longa, em geral realizada no período noturno. Estas modalidades sabidamente levam a um aumento da sobrevida, a uma melhor tolerabilidade hemodinâmica, melhora inflamatória entre outros efeitos benéficos. O problema porém na disseminação destes métodos é a carência de pagamento pelo sistema público de saúde além da necessidade de um excelente acesso vascular e disponibilidade de vagas nas Unidades de Diálise. Deste modo e ainda após alguns estudos terem demonstrado a necessidade de maior extração de moléculas de tamanho médio, um novo método de diálise vem se tornando importante no cenário da terapia renal substitutiva, a hemodiafiltração (HDF). A HDF de alta eficiência permite a oferta de altas doses de diálise, baseadas nos marcadores convencionais de cinética de ureia. Através do aumento da depuração convectiva, a HDF aumenta a remoção de moléculas médias como a 2 microglobulina, quando comparada à hemodiálise de alto fluxo. A HDF é considerada a técnica de diálise mais eficiente, já que a depuração de pequenos solutos, como a ureia, pode ser ainda maior do que em HD convencional e as depurações de

solutos médios, como 2-microglobulina, são muito maiores. Sugeriu-se que o HDF reduz a mortalidade possivelmente devido à remoção mais eficaz de maiores solutos e de fluidos. Apenas 1 dos 3 maiores estudos randomizados foi capaz de demonstrar um efeito positivo do HDF na sobrevida do paciente, em comparação com aqueles randomizados para HD. Estudos recentes tem demonstrado uma vasta compreensão de como a DRC estimula a perda de massa muscular esquelética causada pela diminuição da ingestão de proteínas e / ou calorias totais, inflamação crônica, inatividade física, sintomas agudos e catabolismo induzido por processo de hemodiálise, resultando em sarcopenia e efeitos adversos como inabilidade física, má qualidade de vida e aumento da mortalidade na população geriátrica em HD. Tem sido relatado na literatura, que a inflamação é o principal mecanismo fisiopatológico da doença cardiovascular (DCV) na população com DRC. Vários relatos suportam que a aterosclerose resulta de inflamação crônica das artérias, a qual é causada por uma reação imune, resultando na destruição da camada endotelial e consequente presença de micropartículas endoteliais. Um dos fatores principais que contribuem para a lesão do endotélio, é a presença de toxinas urêmicas circulantes no plasma dos pacientes com DRC. O endotélio, sob condições fisiológicas possui função de manter o tônus vascular, a fluidez do sangue, e limitar a inflamação e proliferação de células do músculo liso. Porém, quando fatores de risco cardiovasculares estão presentes, como são os efeitos das toxinas urêmicas, o endotélio pode adotar um fenótipo que

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.962.842

pode favorecer a inflamação, trombose, vasoconstrição e formação aterosclerótica. Além do endotélio, a desregulação de monócitos, neutrófilos e linfócitos e suas associações com inflamação e efeitos vasculares têm sido estudadas nos pacientes com DRC em hemodiálise convencional. O distúrbio mineral ósseo (DMO) também é uma complicação comum no cenário clínico da DRC. Além do complexo mecanismo do eixo Ca, P, PTH e FGF-23, a relação entre inflamação e o DMO na DRC já é conhecida há alguns anos, pois a presença de hiperfosfatemia, hipovitaminose D ou hiperparatireoidismo pode agravar as alterações vasculares, com lesão de células endoteliais e calcificação vascular, induzidas pela inflamação e maior risco de DCV. Diante do estado de inflamação e seus efeitos na DRC, a busca de várias estratégias terapêuticas em conjunto têm sido buscadas. Nos últimos anos, a laserterapia com o uso do laser de baixa intensidade (LBI) tem sido amplamente utilizada em muitas situações clínicas por produzir um efeito anti-inflamatório local e sistêmico; demonstrando que esta terapia não invasiva e segura, ainda por mecanismos desconhecidos; tem impacto favorável na modulação de processos inflamatórios. Entretanto, o estudo do efeito anti-inflamatório de LBI na população com DRC nunca não foi investigado. Portanto, o estudo de novas abordagens de tratamento, como Hemodiafiltração e LBI, podem ter efeitos benéficos sobre a sarcopenia, desnutrição, inflamação sistêmica e endotelial e ainda sobre o impacto da inflamação sobre o distúrbio mineral ósseo, principalmente nos idosos com DRC; o que pode contribuir para menor eventos de

DCV e mortalidade. Desta forma o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da HDF no idoso com DRC nos seguintes aspectos: Fatores inflamatórios, endoteliais e sobre o distúrbio mineral ósseo, fatores nutricionais e sarcopenia e atividade funcional. Para isto, neste estudo prospectivo observacional serão selecionados 30 pacientes idosos (65 anos) em HD que se iniciará no tratamento por HDF, onde serão seguidos por 0, 3 e 6 meses e estudados os marcadores: Medida Circunferência Coxa, DEXA – densitometria óssea, Questionário funcional (DASI); Coleta de 20 mL de sangue para marcadores de sarcopenia (Miostatina, IGF-1, NF-KB); marcadores Inflamatórios (IL-6, TNF-, IL17 e IL-10, PCR); marcadores de Avaliação Endotelial (Micropartículas endoteliais e plaquetárias e VEGF); Marcadores da imunidade (Neutrófilos, monócitos e linfócitos); marcadores do distúrbio mineral ósseo (Ca, P, PTH, vitamina D, Esclerostina (SOST), FGF-23 e klotho, pelas técnicas de citometria de fluxo e ensaios imunoenzimáticos (ELISA). Para o tratamento com laserterapia, 15 pacientes idosos (65 anos) em HD serão submetidos a aplicação do LBI na região da boca, na área sublingual por 60 segundos, 3x/semana antes do início da sessão de HD no período total de 4 semanas (12 sessões). Após o período de 12 sessões de intervenção com o LBI (tempo 12), serão coletados novamente 20 mL de sangue para a mesma avaliação laboratorial:

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Telefone: (11)3385-9010

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.962.842

marcadores Inflamatórios (IL-6, TNF-, IL17 e IL-10, PCR; marcadores de Avaliação Endotelial (Micropartículas endoteliais e plaquetárias e VEGF); Marcadores da imunidade (Neutrófilos, monócitos e linfócitos); marcadores do distúrbio mineral ósseo (Ca, P, PTH, vitamina D, Esclerostina (SOST), FGF-23 e klotho."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Consiste na avaliação dos efeitos da HDF no idoso com DRC nos seguintes aspectos:

1. Fatores inflamatórios, endoteliais e sobre o distúrbio mineral ósseo
2. Fatores nutricionais e sarcopenia
3. Atividade funcional

Objetivo Secundário:

1. Comparar resultados do método de imagem com o padrão considerado ouro - densitometria com dupla emissão de RX (DXA)
2. Identificação precoce de pacientes com pré sarcopenia e sarcopenia, avaliando o efeito da HDF
3. Identificar pacientes com perda de força e/ou funcionalidade avaliando o efeito da HDF
4. Identificar pacientes desnutridos e propor suplementação nutricional intra-dialítica objetivando uma intervenção nutricional e reabilitação mais precoce e ativa, avaliando o efeito da HDF
5. Avaliação do perfil inflamatório do indivíduo idoso submetido à HDF e o efeito desta terapia nos marcadores de citocinas pró-inflamatórias, marcadores de lesão endotelial e marcadores do metabolismo mineral ósseo.
6. Avaliação do efeito da terapia com laser de baixa potência 2 x semana sobre os marcadores de inflamação e lesão endotelial
7. Validação de método de imagem de avaliação nutricional comparado com densitometria com dupla emissão de RX (DXA)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios da Pesquisa: Não há nenhum benefício direto e imediato ao Sr(a). É possível que haja um benefício indireto para essa população de pacientes no futuro, caso haja sejam comprovados bons resultados com a terapia a ser testada.

Desconforto ou Riscos Esperados: É possível que ocorra pequeno hematoma na hora da punção da fistula para sua diálise e coleta de sangue. É possível também que sua pressão baixe por causa da diálise. Entretanto, o Sr. (a) estará dentro da Unidade de Diálise onde a equipe médica e de enfermagem poderá atendê-lo de imediato. Não existe nenhum risco para todos os outros

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.962.842

exames.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é pertinente e de tema relevante de saúde pública para pesquisar melhorias no tratamento dialítico dos pacientes com doença renal crônica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As seguintes pendências pontuadas no parecer anterior:

- recomenda-se fortemente que os pesquisadores consultem o link do CEP-UNINOVE (que consta em "recomendações") para atualizar alguns itens conforme descrito abaixo (exemplo: inclusão de medidas protetivas). Pendência atendida pelo pesquisador

- Participante da pesquisa deve ser informado que fará um exame em que haverá emissão de raios x. Deve-se mencionar as medidas protetivas; Pendência atendida pelo pesquisador

- Deve-se incluir o risco de constrangimento ao realizar "medida do tamanho da cintura e do quadril". Devese também descrever a medida protetiva adotada; Pendência atendida pelo pesquisador

O risco de constrangimento ao responder o questionário DASI deve ser descrito no item que aborda os "riscos" do TCLE. Devem ser descritas as medidas protetivas; Pendência não atendida pelo pesquisador. Não ficou claro no TCLE o risco de constrangimento ao responder os questionários propostos. Assim como, o número de questões e o tempo total que o participante precisará dispensar para responder os questionários.

- Os pesquisadores devem descrever os riscos inerentes ao processo dialítico no TCLE, incluindo a hemodiálise tradicional e a hemodiafiltração com as diferenças no tempo de aplicação e como os mesmos serão tratados; Pendência atendida pelo pesquisador

- Informar no TCLE quanto tempo necessário para dedicação em cada sessão de aplicação de laser e de hemofiltração e o total de sessões; Pendência atendida pelo pesquisador

Os pesquisadores devem esclarecer quais os tratamentos que serão realizados em cada local (Unidade de diálise do Santa Maggiore, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e Universidade Nove de Julho/UNINOVE). Em outras palavras, os pesquisadores devem esclarecer os tratamentos/locais da pesquisa e verificar a necessidade de 2 termos de consentimento; Pendência atendida pelo pesquisador

- Deixar claro aos pacientes (no TCLE) se eles terão que fazer deslocamentos extras em função da pesquisa; Pendência atendida pelo pesquisador

- Esclarecer se as pessoas idosas incluídas no estudo tem autonomia plena. Esclarecer a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa idosos durante a

Continuação do Parecer: 2.962.842

pesquisa. -Atualizar local do Comitê de ética em pesquisa (12o andar); Os pesquisadores devem incluir uma breve descrição do orçamento do estudo. Pendência atendida pelo pesquisador

Recomendações:

Recomenda-se:

Não ficou claro no TCLE o risco de constrangimento ao responder os questionários propostos. O risco de constrangimento ao responder o questionário DASI deve ser descrito no item que aborda os "riscos" do TCLE. Assim como, o número de questões e o tempo total que o participante precisará dispensar para responder os questionários.

No cronograma do projeto, atualizar as datas deixando claro que a metodologia será iniciada apenas após a aprovação do comitê de ética;

Na carta de anuência do HC foi assinada por um funcionário, cujo cargo não é informado. A assinatura da carta de anuência deve ser feita pelo diretor do Setor e esta informação (do cargo) deve ser explicitada na carta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1. 2. f).

De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

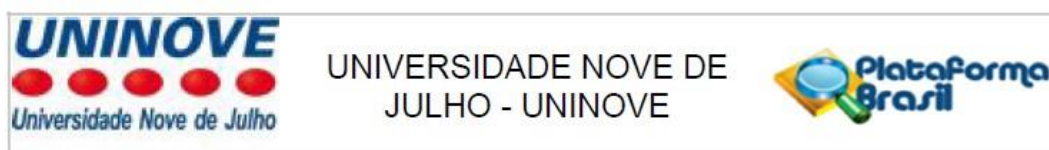
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1206352.pdf	03/10/2018 15:17:09		Aceito
Outros	Resposta.pdf	03/10/2018 15:16:21	Rosilene Motta Elias	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	HDFidosos.pdf	03/10/2018 15:14:36	Rosilene Motta Elias	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/10/2018 15:13:19	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	CartaanuenciaPrevent.pdf	27/08/2018 14:19:53	Rosilene Motta Elias	Aceito
Outros	cartacienciaHDHCFMUSP.pdf	26/08/2018 09:19:32	Rosilene Motta Elias	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não



Continuação do Parecer: 2.962.842

SAO PAULO, 15 de Outubro de 2018

Assinado por:
CHRISTIANE PAVANI
(Coordenador(a))