

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

LUANA CRISTINA DE ALMEIDA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL PARA IDOSOS COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA EM HEMODIAFILTRAÇÃO: IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA E ESTADO
NUTRICIONAL**

SÃO PAULO

2023

LUANA CRISTINA DE ALMEIDA SILVA

**SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL PARA IDOSOS COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA EM HEMODIAFILTRAÇÃO: IMPACTO NA SOBREVIDA E ESTADO
NUTRICIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências da Saúde da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

SÃO PAULO

2023

Silva, Luana Cristina de Almeida

Suplementação nutricional para idosos com doença renal crônica em hemodiafiltração: impacto na sobrevida e estado nutricional / Luana Cristina de Almeida Silva. 2023.

80f

Tese (Doutorado), UNINOVE, 2023

Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

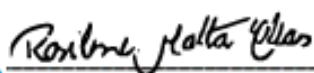
1. Doença renal crônica. 2. Suplementação nutricional oral. 3. Idosos.
4. Hemodiafiltração

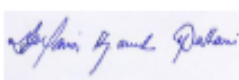
São Paulo, 22 de junho de 2023.

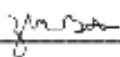
TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: LUANA CRISTINA DE ALMEIDA SILVA

Título da tese: SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL PARA PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIAFILTRAÇÃO: IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA E ESTUDO NUTRICIONAL.

Presidente: PROFA. DRA. ROSILENE MOTTA ELIAS 

Membro: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI 

Membro: PROFA. DRA. ZITA MARIA LEME BRITO 

Membro: PROFA. DRA. MARISA PASSARELLI 

Membro: PROFA. DRA. CHRISTIANE ISHIKAWA 

Dedico este trabalho aos meus queridos e estimados pacientes, sem os quais eu não teria escolhido a minha profissão e não teria trilhado meu caminho acadêmico cujo destino final e único é oferecer as melhores práticas profissionais para cuidado integral da saúde e doença.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos a UNINOVE pela oportunidade de cursar o doutorado.

À professora Rosi por sua orientação, apoio e suporte em todas as etapas do projeto.

À Prevent Senior por toda apoio ao desenvolvimento dessa pesquisa.

E, finalmente a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa.

Introdução: Indivíduos com doença renal crônica (DRC) em terapia renal substitutiva têm maior risco de desnutrição. Diversos fatores concorrem para seu desenvolvimento, dentre eles o acúmulo de ureia no organismo que dispara mecanismos de hipercatabolismo e proteólise muscular e gera inapetência, condições que em indivíduos idosos podem se agravar devido o declínio funcional e orgânico do envelhecimento. Dessa forma, o estado nutricional é um fator de risco potencialmente modificável na mortalidade dessa população. A suplementação nutricional oral (SNO) se mostra como uma alternativa de tratamento e prevenção da desnutrição, haja vista que é capaz de promover o aumento do consumo calórico e proteico, fornecendo nutrientes como a leucina, que age diretamente na síntese de proteína muscular. Entretanto, até o presente momento não há nenhum estudo sobre o efeito da SNO em indivíduos com DRC submetidos à hemodiafiltração (HDF) bem como não há estudo específico em idosos. Nossa hipótese é de que a SNO para idosos em HDF será capaz de melhorar o estado nutricional e reduzir a taxa de mortalidade.

Métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual foram incluídos idosos com 65 anos ou mais, em HDF há pelo menos três meses, no período de setembro de 2018 a junho de 2020. A análise dos prontuários forneceram dados clínicos, demográficos e laboratoriais. Para avaliar o estado nutricional foram utilizados dados antropométricos como peso corporal, altura, índice de massa corporal e circunferência da panturrilha, todos mensurados pós-HDF, as ferramentas Avaliação Subjetiva Global (ASG) e *Malnutrition Inflammation Score* (MIS) também foram empregadas. A força muscular foi avaliada por meio da dinamometria manual durante a HDF no braço oposto a fístula e no braço direito em caso de cateter. A bioimpedância elétrica multifrequencial octopolar foi utilizada para avaliar a composição corporal, a avaliação foi realizada 30 minutos após a sessão de HDF. A sarcopenia foi diagnosticada quando o participante apresentou o índice de massa muscular esquelética (massa muscular esquelética/altura²) abaixo dos pontos de cortes estabelecidos pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), no qual homens < 8,87 kg/m² e mulheres < 6,42 kg/m² em associação a baixa força muscular, quando homens apresentavam a força de preensão palmar (FPP) <27 kgf e mulheres <16 kgf. Foram utilizados 3 tipos de SNO: suplemento nutricional completo normocalórico e hiperproteico (98kcal e 8,0g de proteínas por 100ml), suplemento nutricional completo normocalórico e normoproteico (112 kcal e 4,9g de proteínas por 100ml) e suplemento nutricional de proteína isolada de soro de leite de vaca em pó (52 kcal

e 13g de proteínas por 15g). A suplementação era iniciada quando o participante apresentava: perda de peso grave ($\geq 5\%$ em 1 mês), depleção muscular, estado nutricional classificado como moderadamente desnutrido (ASG B) ou gravemente desnutrido (ASG C), consumo de alimentação com alteração de consistência como líquida ou pastosa. A escolha do tipo de suplemento e a dose utilizada foi de acordo com avaliação do nutricionista baseada na necessidade calórica e proteica e melhor aceitação do participante. A suplementação foi diária durante todo o seguimento. O efeito da suplementação nutricional sobre o estado nutricional, composição corporal, sarcopenia, força muscular, albuma e proteína C reativa foi avaliado após 6 meses e sobre a taxa de mortalidade após 1 ano.

Resultados: Foram incluídos 132 pacientes com mediana de idade de 74 anos (70 - 82), 77 (58,3%) do sexo masculino, 70 (53%) com diabetes. Os participantes que receberam SNO (N=85, 64,4%) eram mais velhos, 78 anos (70 - 83) $p=0,007$, e tinham maior concentração de vitamina D $24,2 \pm 9,2$ ng/dL ($p=0,042$) do que aqueles sem suplementação (N=47, 35,6%). A suplementação nutricional não modificou peso, IMC, CP, FPP e a prevalência de sarcopenia ao longo dos 6 meses. A prevalência de participantes com pontuação ≥ 7 no MIS reduziu de 81,9% para 66,3% no grupo com suplementação ($p=0,015$). A classificação da ASG não mudou durante o seguimento em ambos os grupos. A massa gorda aumentou no grupo sem suplementação e diminuiu no grupo com suplementação (de $26,4 \pm 10,3$ kg para $27,0 \pm 9,8$ kg, vs. de $19,9 \pm 8,4$ kg para $19,6 \pm 7,8$ kg, respectivamente $p=0,042$). A suplementação nutricional estabilizou a perda de massa muscular esquelética (de $17,4 \pm 5,4$ kg para $17,2 \pm 4,8$ kg, $p=0,039$), enquanto que os participantes não suplementados apresentaram maior perda (de $19,8 \pm 5,7$ kg a $18,6 \pm 6,6$ kg), $p=0,039$. Na avaliação do desfecho mortalidade, foram observados 20 óbitos, 7 (14,9%) não foram suplementados e 13 (15,3%) receberam suplementação ($p=0,582$). Os não sobreviventes eram mais velhos 79 ± 7 anos ($p=0,012$), com maior concentração de proteína C reativa $25,7$ (8,2 – 43,9) mg/L ($p=0,046$) e menos massa muscular esquelética $15,5 \pm 5,4$ kg ($p=0,017$). A análise de sobrevida de COX mostrou que a massa muscular esquelética (risco relativo 0,90, intervalo de confiança de 95% 0,82-0,99, $p=0,030$) e a idade (risco relativo 1,07, intervalo de confiança 95% 1,01-1,14, $p=0,046$) foram fatores de risco independentes para mortalidade. Os participantes com e sem suplementação não diferiram na taxa de mortalidade ($p=0,824$).

Conclusão: A suplementação nutricional em idosos em HDF estabilizou a perda de massa muscular esquelética e beneficia a sobrevida, uma vez que a taxa de mortalidade dos participantes suplementados foi semelhante a dos indivíduos que não receberam suplementação mesmo estes apresentando mais fatores de risco para mortalidade.

Palavras-chave: Doença renal crônica, suplementação nutricional oral, idosos, hemodiafiltração.

ABSTRACT

Introduction: Individuals with chronic kidney disease (CKD) undergoing renal replacement therapy are at increased risk of malnutrition. Several factors contribute to its development, among them the accumulation of urea in the body, which triggers mechanisms of hypercatabolism and muscle proteolysis and generates inappetence, conditions that in elderly individuals can be aggravated due to the functional and organic decline of aging. Thus, nutritional status is a potentially modifiable risk factor in the mortality of this population. Oral nutritional supplementation (ONS) is shown to be an alternative for the treatment and prevention of malnutrition, given that it is capable of promoting increased caloric and protein intake, providing nutrients such as leucine, which acts directly on muscle protein synthesis. However, to date, there is no study on the effect of ONS in individuals with CKD undergoing hemodiafiltration (HDF) and there is no specific study in the elderly. Our hypothesis is that ONS for elderly people on HDF will be able to improve nutritional status and reduce the mortality rate.

Methods: Elderly people aged 65 years or older, on HDF for at least three months, from September 2018 to June 2020 were included. The analysis of the medical records provided clinical, demographic and laboratory data. To assess nutritional status, anthropometric data such as body weight, height, body mass index and calf circumference were used, all measured post-HDF. The Subjective Global Assessment (SGA) and Malnutrition Inflammation Score (MIS) tools were also used. Muscle strength was assessed using manual dynamometry during HDF in the arm opposite the fistula and in the right arm in case of catheter. Octopolar multifrequency electrical bioimpedance was used to assess body composition, the assessment was performed 30 minutes after the HDF session. Sarcopenia was diagnosed when the participant had a skeletal muscle mass index (skeletal muscle mass/height²) below the cutoff points established by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), in which men < 8.87 kg/m² and women < 6.42 kg/m² in association with low muscle strength, when men had handgrip strength (HGS) <27 kgf and women <16 kgf. 3 types of SNO were used: a normocaloric and hyperprotein complete nutritional supplement (98kcal and 8.0g of protein per 100ml), a normocaloric and normoprotein complete nutritional supplement (112 kcal and 4.9g of protein per 100ml) and a nutritional supplement of protein isolated from powdered cow's milk whey (52 kcal and 13g of protein per 15g). Supplementation was initiated when the participant presented: severe weight loss ($\geq 5\%$ in 1 month), muscle depletion,

nutritional status classified as moderately malnourished (ASG B) or severely malnourished (ASG C), food consumption with change in consistency as liquid or pasty. The choice of the type of supplement and the dose used was according to the nutritionist's assessment based on caloric and protein needs and better acceptance by the participant. Supplementation was daily throughout the follow-up period. The effect of nutritional supplementation on nutritional status, body composition, sarcopenia, muscle strength, albumen and C-reactive protein was evaluated after 6 months and on the mortality rate after 1 year.

Results: We included 132 patients with a median age of 74 years (70 - 82), 77 (58.3%) male, 70 (53%) with diabetes. Participants who received ONS (N=85, 64.4%) were older, 78 years old (70 - 83) $p=0.007$, and had a higher concentration of vitamin D 24.2 ± 9.2 ng/dL ($p=0.042$) than those without supplementation (N=47, 35.6%). Nutritional supplementation did not change weight, BMI, WC, HGS and the prevalence of sarcopenia over the 6 months. The prevalence of participants with MIS scores ≥ 7 decreased from 81.9% to 66.3% in the supplementation group ($p=0.015$). The ASG classification did not change during follow-up in either group. Fat mass increased in the group without supplementation and decreased in the group with supplementation (from 26.4 ± 10.3 kg to 27.0 ± 9.8 kg, vs. from 19.9 ± 8.4 kg to 19.6 ± 7.8 kg, respectively $p=0.042$). Nutritional supplementation stabilized the loss of skeletal muscle mass (from 17.4 ± 5.4 kg to 17.2 ± 4.8 kg, $p=0.039$), while non-supplemented participants showed greater loss (from 19.8 ± 5.7 kg to 18.6 ± 6.6 kg), $p=0.039$. In the evaluation of the mortality outcome, 20 deaths were observed, 7 (14.9%) were not supplemented and 13 (15.3%) received supplementation ($p=0.582$). Non-survivors were older 79 ± 7 years ($p=0.012$), with a higher concentration of C-reactive protein $25.7 (8.2 - 43.9)$ mg/L ($p=0.046$) and less skeletal muscle mass $15, 5 \pm 5.4$ kg ($p=0.017$). COX survival analysis showed that skeletal muscle mass (relative risk 0.90, 95% confidence interval 0.82-0.99, $p=0.030$) and age (relative risk 1.07, confidence interval 95% 1.01-1.14, $p=0.046$) were independent risk factors for mortality. Participants with and without supplementation did not differ in mortality rate ($p=0.824$).

Conclusion: Nutritional supplementation in the elderly on HDF stabilized the loss of skeletal muscle mass and benefits survival, since the mortality rate of supplemented participants was similar to that of individuals who did not receive supplementation, even though they had more risk factors for mortality.

Keywords: Chronic kidney disease, oral nutritional supplementation, elderly, hemodiafiltration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Histogramas dos grupos etários de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.....	20
Figura 2.	Esquema ilustrativo de hemodialfiltração.....	24
Figura 3.	Desenho do estudo.....	34
Figura 4.	Percentual de indivíduos com baixa força muscular.....	47
Figura 5.	Percentual de indivíduos com sarcopenia.....	49
Figura 6.	Percentual de indivíduos com escore >7 pontos.....	50
Figura 7.	Massa muscular esquelética durante 6 meses.....	51
Figura 8.	Curva de sobrevida dos indivíduos com e sem suplementação nutricional.....	54

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1.	Características e informações nutricionais dos suplementos nutricionais	35
Quadro 2.	Métodos utilizados nas dosagens laboratoriais avaliadas no estudo.....	36
Tabela 1.	Classificação da DRC de acordo com o <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO).....	18
Tabela 2.	Efeitos da suplementação nutricional oral (SNO) nos desfechos nutricionais de pacientes em hemodiálise em ensaios clínicos randomizados.....	30
Tabela 3.	Características dos indivíduos no início do acompanhamento.....	43
Tabela 4.	Estado nutricional dos indivíduos no início do estudo.....	44
Tabela 5.	Comparação entre indivíduos com e sem suplementação nutricional no início do estudo.....	45
Tabela 6.	Comparação da evolução das medidas antropométricas e de força muscular em 6 meses entre indivíduos com e sem suplementação.....	47
Tabela 7.	Comportamento da albumina sérica e da proteína C reativa em 6 meses entre indivíduos com e sem suplementação.....	48
Tabela 8.	Comparação da evolução da massa esquelética em 6 meses entre indivíduos com e sem suplementação.....	52
Tabela 9.	Comparação das características de sobreviventes e não sobreviventes.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	Água corporal total
AEC	Água extracelular
AIC	Água intracelular
ASG	Avaliação subjetiva global
BIA	Bioimpedância
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CP	Circunferência da panturrilha
DCV	Doença cardiovascular
DRC	Doença Renal Crônica
DMO-DRC	Doença Mineral e Óssea da Doença Renal Crônica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemodiálise
HDF	Hemodiafiltração
HF	Hemofiltração
FPP	Força de preensão palmar
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IED	Ingestão de energia diária
IMC	Índice de massa corpórea
IPD	Ingestão de proteína diária
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
NKF/DOQI	National Kidney Foundation/Dialysis Outcome Quality Initiative
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PTH	Paratormônio
TRS	Terapia renal substitutiva
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
SNO	Suplementação Nutricional Oral

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetros
kg	Quilogramas
pmp	por milhão da população
kgf	Quilograma-força
R	Resistência
Xc	Reactância
Z	Impedância

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Doença renal crônica.....	18
1.2	Envelhecimento e DRC.....	19
1.3	Terapias renais substitutivas.....	20
1.3.1	Hemodiafiltração.....	23
1.4	Desnutrição na TRS.....	25
1.4.1	Abordagem nutricional para prevenção e tratamento da desnutrição.....	27
1.5	Justificativa.....	30
2	OBJETIVOS.....	31
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
3.1	Tipo de estudo.....	32
3.2	Local do estudo e período de coleta.....	32
3.3	CrITÉRIOS de inclusão.....	32
3.4	CrITÉRIOS de não inclusão.....	32
3.5	Amostra.....	32
3.6	Fluxograma de indivíduos incluídos no estudo.....	33
3.7	Coleta de dados.....	33
3.8	Desenho do estudo.....	33
3.9	Suplementação nutricional.....	34
3.10	Exames laboratoriais.....	36
3.11	Prescrição da hemodiafiltração.....	37
3.12	Avaliação nutricional.....	37
3.12.1	Avaliação subjetiva global.....	37
3.12.2	Peso corporal, altura e índice de massa corporal.....	38
3.12.3	Circunferência da panturrilha.....	38
3.12.4	Bioimpedância elétrica.....	39
3.12.5	Força de preensão palmar.....	39
3.12.6	Escore de desnutrição e inflamação.....	40
3.12.7	Sarcopenia.....	41
3.13	Ética.....	41
3.14	Desfechos.....	41

3.15	Análise estatística.....	41
4	RESULTADOS.....	43
4.1	Características da população.....	43
4.2	Avaliação do estado nutricional no início do estudo.....	44
4.3	Comparação entre indivíduos com e sem suplementação.....	45
4.4	Medidas de antropometria e força muscular durante o seguimento.....	46
4.5	Avaliação da albumina sérica e proteína C reativa durante o seguimento.....	48
4.6	Avaliação da sarcopenia durante o seguimento.....	49
4.7	Avaliação do escore do questionário <i>malnutrition-inflammation score</i> e da avaliação subjetiva global durante o seguimento.....	49
4.8	Avaliação da massa muscular esquelética durante seguimento.....	50
4.9	Avaliação da mortalidade em um ano.....	53
5	DISCUSSÃO.....	55
6	CONCLUSÃO.....	59
7	REFERÊNCIAS.....	60
8	ANEXOS.....	68

INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é definida de acordo com o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2003) pela presença de anormalidades estruturais ou funcionais nos rins, por um período superior a 3 meses, que geram impactos negativos para a saúde. Considera-se com DRC qualquer adulto que apresente taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m², ou ainda, uma TFG maior que 60 mL/min/1,73m² com alguma evidência de lesão da estrutura renal (hematúria e/ou microalbuminúria/proteinúria ou alteração em exame de imagem renal, como cálculo, cisto etc.).

A DRC pode ser classificada com base na sua causa, na TFG (G1 – G5), e na albuminúria (A1 – A3), como pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação da DRC de acordo com o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

	Descrição	Pontos de corte
<i>Categorias de TFG</i> <i>(mL/min/1,73m²)</i>		
G1	Normal ou aumentada	≥ 90
G2	Levemente diminuída	60–89
G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45–59
G3b	Moderadamente a gravemente diminuída	30–44
G4	Gravemente diminuída	15–29
G5	Falência renal	< 15
<i>Categoria de albuminúria</i>		
A1	Normal a levemente aumentada	< 30 mg/g
A2	Moderadamente aumentada	30–300 mg/g
A3	Gravemente aumentada	> 300 mg/g

Adaptado de KDIGO 2003. TFG, taxa de filtração glomerular.

Em julho de 2020, o número total estimado de pacientes em diálise no Brasil foi de 144.779. As taxas estimadas de prevalência e incidência de pacientes por milhão da população (pmp) foram 684 e 209, respectivamente (NERBASS ET AL., 2022).

No que corresponde ao perfil dos pacientes em diálise, o sexo masculino é predominante (58%); a faixa etária mais prevalente foi a de 45-64 anos (42,5%), seguida dos paciente com mais de 65 anos (35,6%). A hipertensão arterial sistêmica e a diabetes mellitus representaram, cada uma, quase um terço de todos os casos (NERBASS ET AL., 2022).

1.2 Envelhecimento e DRC

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), idoso é todo indivíduo com 60 anos ou mais. A população total do Brasil foi estimada em 212,7 milhões em 2021, o que representa um aumento de 7,6%. A parcela de pessoas com 60 anos ou mais passou de 11,3% para 14,7% da população. Em números absolutos, esse grupo etário passou de 22,3 milhões para 31,2 milhões, um crescimento de 39,8% no período, de acordo com dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Figura 1).

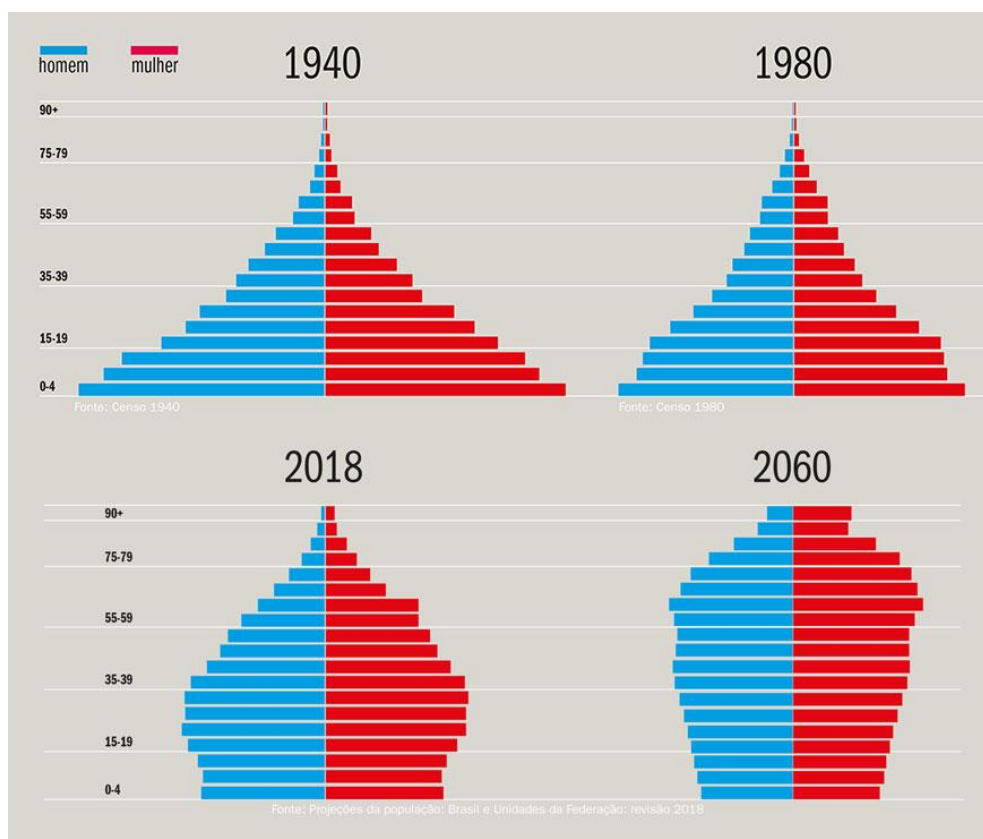
Segundo a pesquisa, em 2043, um quarto da população deverá ter mais de 60 anos, enquanto a proporção de jovens até 14 anos será de apenas 16,3%. A relação entre a porcentagem de idosos e de jovens é chamada de “índice de envelhecimento”, que deve aumentar de 43,2%, em 2018, para 173,5%, em 2060. Esse processo pode ser observado graficamente pelas mudanças no formato da pirâmide etária ao longo dos anos, que segue a tendência mundial de estreitamento da base (crianças e jovens) e alargamento do corpo (adultos) e topo (idosos).

A DRC pode acontecer em qualquer idade, entretanto, torna-se mais comum com o aumento da idade (NASRI, 2014). Estudos longitudinais e retrospectivos mostram que a TFG diminui em média 1 mL/min/1,73 m² por ano após a quarta década de vida, sendo esperada uma depuração de 80 mL/min/1,73 m² em indivíduos acima de 80 anos de idade. O peso e o volume renal diminuem em 30 a 50% entre as idades de 30 e 90 anos, isso significa que um rim no adulto não idoso que pesa entre 250 a 270 g passa a pesar 200 g no idoso (ABREU, TEIXEIRA E SCHOR, 2010 e WILLIAMS E RODGER, 2007).

A taxa de diminuição de glomérulos renais varia entre 30% a 50%, havendo um aumento da relação entre unidades esclerosadas e as normais. Do ponto de vista histológico, a esclerose glomerular é a lesão característica do rim senil. À vista disso, a

idade avançada é considerada um fator de risco para a doença renal (ABREU, TEIXEIRA E SCHOR, 2010 e WILLIAMS E RODGER, 2007).

Figura 1 - Histogramas dos grupos etários de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística



Fonte: Projeções da população : Brasil e unidades da federação : revisão 2018 / IBGE, Coordenação de População e Indicadores Sociais. – 2. ed. - Rio de Janeiro : IBGE, 2018.

Além do envelhecimento natural dos rins, doenças como diabetes e hipertensão são mais comuns na população idosa. É provável que cerca de um em cada cinco homens e uma em cada quatro mulheres com idade entre 65 e 74 anos e metade da população com 75 anos ou mais tenham DRC. Na verdade, os indivíduos mais velhos ficam mais propensos a ter algum grau de insuficiência renal. Isso é significativo porque a DRC aumenta o risco de infarto e acidente vascular cerebral e, em alguns casos, pode progredir para insuficiência renal exigindo diálise ou transplante renal (NASRI, 2014).

1.3 Terapias reais substitutivas

Com a evolução da DRC, é necessário o início do tratamento dialítico que consiste nas terapias renais substitutivas (TRS). Segundo a orientação da *National Kidney*

Foundation/Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF/DOQI), a TRS deve ser iniciada quando a TFG é igual ou menor a 10 mL/min/1,73 m², quando o tratamento conservador não é capaz de manter a qualidade de vida sem prejuízo do seu estado nutricional, ou quando se apresenta agravamento de complicações crônicas da uremia.

A diálise como TRS é o tratamento amplamente utilizado e qualquer modalidade dialítica é capaz de restaurar parcialmente o equilíbrio ácido básico, hidroeletrolítico e filtração no paciente com DRC. Devido a sua efetividade na manutenção e no aumento da expectativa de vida, a TRS de longo prazo está associada a comorbidades como doenças cardiovasculares (DCV), doença mineral óssea (DMO) e anemia, tornando, dessa forma, imprescindível a busca por melhorias de outros aspectos da vida desses pacientes que passaram a viver por mais tempo (EKNOYAN ET AL., 2002; CHEUNG ET AL., 2003 e FOLEY ET AL., 2011).

Entre os principais fatores fisiopatológicos envolvidos nas doenças relacionadas à diálise estão a retenção de compostos tóxicos devido a correção incompleta das anormalidades urêmicas durante a diálise. A geração de toxinas urêmicas, que devido à perda da função renal, se acumulam no plasma do paciente, induz uma resposta inflamatória. São fatores indicados como desencadeadores das reações inflamatórias a composição da membrana de diálise (celulósica versus polímeros sintéticos) e a contaminação microbiana do líquido de diálise (EKNOYAN ET AL., 2002; CHEUNG ET AL., 2003 e FOLEY ET AL., 2011).

Um fator adicional é a instabilidade hemodinâmica gerada durante o processo. A hipotensão intradialítica é apontada como a principal causa de insultos isquêmicos cardíacos que podem culminar em lesões miocárdicas definitivas. Por fim, a inabilidade dos métodos dialíticos em corrigir completamente as alterações metabólicas decorrentes da DRC como a anemia, a deficiência de vitamina D, a dislipidemia, a desnutrição e as alterações do metabolismo mineral e ósseo também contribui para complicações relacionadas à diálise (EKNOYAN ET AL., 2002; CHEUNG ET AL., 2003 e FOLEY ET AL., 2011).

Na ausência de contraindicações, a escolha do método dialítico pode se basear na preferência do paciente, considerando características clínicas, psíquicas e socioeconômicas (EKNOYAN ET AL., 2002; CHEUNG ET AL., 2003 e FOLEY ET AL., 2011).

A diálise é um processo físico-químico cujos mecanismos de transporte envolvidos são a difusão, a ultrafiltração e a convecção. Difusão é o movimento de solutos

seguindo gradientes de concentração e é o principal mecanismo de depuração na diálise. Esse fluxo de solutos depende do seu gradiente de concentração, do peso molecular e das características da membrana (CHEUNG, 2003).

Ultrafiltração é o processo de remoção de líquido por gradiente de pressão hidrostática na hemodiálise e por gradiente osmótico na diálise peritoneal. Durante a ultrafiltração, ocorre um transporte de solutos acompanhando o fluxo de líquido filtrado através da membrana, chamado de convecção. (CHEUNG, 2003)

Os métodos dialíticos disponíveis atualmente são a diálise peritoneal (DP), a hemodiálise (HD), a hemofiltração (HF) e a hemodiafiltração (HDF). A DP compreende a troca de solutos e fluido entre o sangue dos capilares peritoneais e a solução de diálise instilada na cavidade peritoneal (dialisato), utilizando a membrana peritoneal como superfície dialisadora (MANFREDI ET AL., 2011).

A HD é o processo de transferência de massa entre o sangue e o líquido de diálise, modulado por uma membrana semipermeável artificial. Nesse processo, a remoção de solutos do plasma é realizada por difusão, baseada no gradiente de concentração do soluto entre o sangue e o dialisato. Na HF, é a remoção de fluidos, e não o gradiente de concentração do soluto, que define a remoção desse soluto por meio do processo de convecção (MANFREDI ET AL., 2011).

O estudo multicêntrico americano, prospectivo, sobre os efeitos da dose de diálise e do fluxo de membranas em hemodialisados que incluiu 1846 pacientes, conhecido como *HEMO Study* observou que um aumento da dose de diálise além do sugerido como dose mínima não conseguiu melhorar a sobrevida dos pacientes (EKNOYAN ET AL., 2002).

Contudo, uma subanálise feita com os dados do *HEMO Study* mostrou que, embora não houve melhora na sobrevida, o aumento da dose de diálise oferecida para os pacientes fez com que a retirada de moléculas médias fosse maior (CHEUNG ET AL., 2006).

As moléculas médias consistem principalmente de peptídeos e pequenas proteínas com peso molecular na faixa de 500-60.000 daltons que se acumulam na insuficiência renal. A beta2-microglobulina (β 2-MG) com um peso molecular de 11.000 daltons é considerada a representante dessas moléculas médias.

Há cerca de 20 anos, acreditava-se que as taxas de morbidade e mortalidade estavam associadas à remoção inadequada de moléculas médias, pois os indivíduos submetidos à HD continuavam a apresentar anormalidades, como alterações no perfil dos lipídios, do sistema imunológico, anemia e neuropatia periférica, possivelmente

decorrentes da inadequada remoção de solutos de peso molecular médio. Desta forma, outros métodos, como a HDF, ganharam espaço, posto que por ter um poder convectivo maior, a HDF é capaz, em teoria, de retirar maior quantidade de moléculas médias (CANAUD, 2008).

1.3.1 Hemodiafiltração

A HDF foi descrita pela primeira vez no ano de 1978 como um novo método de diálise que combina três princípios físico-químicos para depuração do sangue: difusão, ultrafiltração e convecção (LEBER ET AL., 1978).

Para que seja realizada é necessário que uma solução semelhante ao dialisato seja infundida no circuito da HD e desta forma promova maior convecção. A solução inicialmente era preparada de forma manual, o que limitava o uso de grandes quantidades de fluido de substituição e mais recentemente passou a ser produzida pela própria máquina de HD, facilitando o processo e permitindo o uso de grandes volumes de reposição. Também é necessário o uso de membranas de alto fluxo, com pressão transmembrana de 300-500 mmHg e, quando descrita em 1978, um fluxo de reposição de 55-60 mL/min (9-11 L por sessão) e um fluxo de dialisato de 900 mL/min (LEBER ET AL., 1978, MADUELL ET AL., 1999; MADUELL ET AL., 2013).

Os criadores dessa técnica conseguiram tratar 6 pacientes durante 6 meses, de forma efetiva e sem efeitos adversos importantes. Inicialmente, a remoção de volume por ultrafiltração e a reinfusão intravenosa de fluídos era realizada por controle manual de um sistema de bombas e de pressão transmembrana, de modo a obter o balanço de fluidos desejado, enquanto o circuito de HD era operado em paralelo por uma máquina de hemodiálise convencional (ROY, 2011; LEBER ET AL., 1978; LEBER ET AL., 1978).

Ao longo dos anos a HDF foi aperfeiçoada com a utilização de máquinas capazes de controlar de forma autônoma o balanço de fluidos durante a sessão de diálise. A produção de solução de reposição a partir do dialisato por ultrafiltração em blocos de 40 litros e de modo online deu início à fase moderna da HDF (HENDERSON E BEANS, 1978 E HENDERSON, SANFELIPPO E BEANS, 1978).

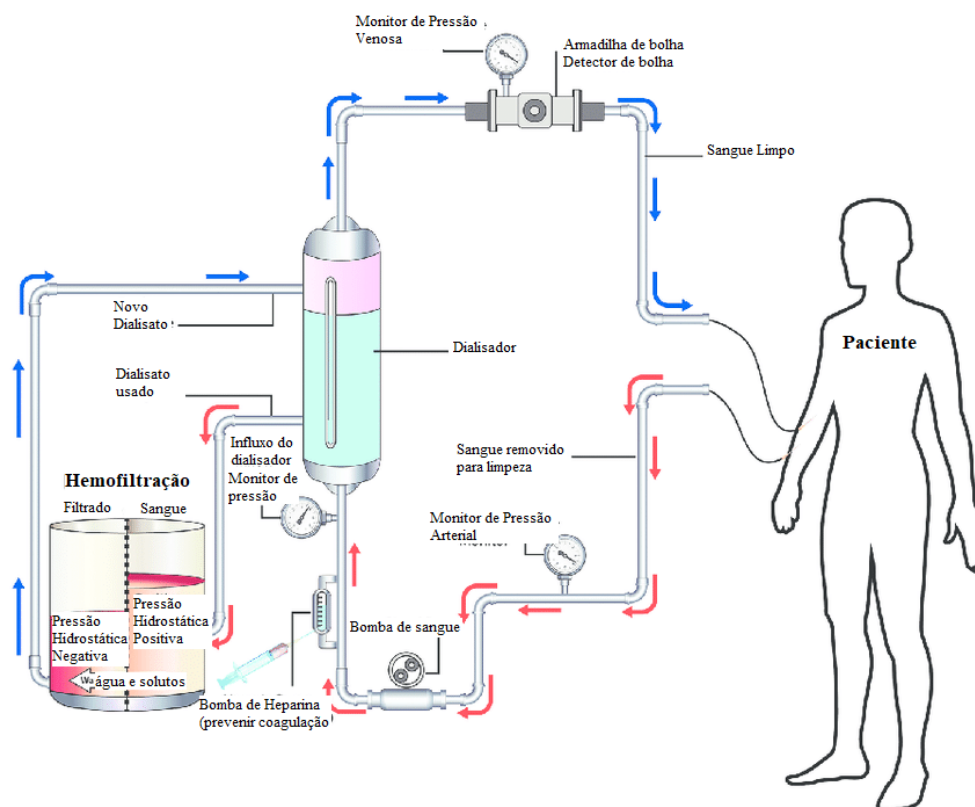
Na HDF online (HDF-OL), a solução de reposição (infusato) é uma solução estéril não-pirogênica obtida do dialisato recém-produzido pela máquina de HDF, por uma dupla ultrafiltração (processo de esterilização fria) e infundida diretamente no sangue do paciente. O volume do infusato infundido no paciente é compensado extemporaneamente pelo sistema de balanço de fluidos da máquina de diálise, que ultrafiltra a mesma

quantidade de fluido do sangue do paciente. A quantidade de líquido necessária para a correção da sobrecarga hídrica do paciente é alçada pela adição desse volume total infundido, com consequente aumento da taxa de ultrafiltração (CANAUD, 2008).

As modalidades de HDF têm sido definidas de acordo com o local de reposição do fluxo de infusão, podendo ser pré-diluição (pré-dialisador) ou pós-diluição (pós-dialisador). Existe ainda a modalidade mista, cuja reposição acontece de forma simultânea tanto antes quanto depois do dialisador (CANAUD, 2008).

Além da utilização de dialisadores de alto fluxo, também são necessários altos fluxos de sangue (350-500 mL/min) e de dialisato (500-800 mL/min) para a realização de HDF. Recomenda-se que o fluxo de infusão (fluxo de reposição + ultrafiltração) seja no máximo um terço do fluxo de sangue na HDF pós-diluição, para evitar coagulação do sistema por hemoconcentração. Na HDF pré-diluição, o fluxo precisa ser equivalente a cerca de metade do fluxo de sangue. Na HDF mista uma parte da solução de reposição é infundida de modo pós-diluição e outra pré-diluição, sendo capaz de aperfeiçoar a excreção de solutos por meio da interligação entre fluxo de infusão e da repartição entre pré e pós dialisador de acordo com a tendência da pressão transmembrana (Figura 2). (CANAUD, 2008; MOSTOVAYA ET AL., 2014).

Figura 2 - Esquema ilustrativo de hemodiafiltração.



O sangue do paciente é removido para limpeza e direcionado para o dialisador onde ocorrerão as trocas por difusão, a solução de reposição (infusato) é infundido no dialisador promovendo a ultrafiltração por meio da difusão e convecção. O sangue limpo é devolvido para corrente sanguínea do paciente.

Fonte: Adaptada de Alhazmi L, Nuqali A, Moza A e Sheikh M. Effectiveness of Ultrafiltration in Patients with Congestive Heart Failure. IntechOpen, 2016.

1.4 Desnutrição na TRS

O estado nutricional de indivíduos em TRS tem um papel muito importante para a para o enfrentamento de complicações clínicas e sobretudo para sua qualidade de vida. Além disso é comprovado que o estado nutricional pode influenciar na sobrevida dessa população (CARRERO ET AL., 2018).

A prevalência global da desnutrição varia entre 28% e 54% dos pacientes, aumentando o risco de mortalidade de 1,6 a 4,1 vezes (SAHATHEVAN ET AL., 2020).

Diversos fatores concorrem para o desenvolvimento da desnutrição entre indivíduos com DRC, alguns deles antes mesmo do estágio avançado da doença. Altas concentrações de ureia provocam anorexia e sintomas que atrapalham a absorção de nutrientes como vômito e diarreia. Além disso, o acúmulo de ureia no organismo dispara mecanismos de hipercatabolismo e estimula a proteólise muscular (SAHATHEVAN ET AL., 2020).

A restrição proteica quando realizada indiscriminadamente, ou sem orientação de um nutricionista, pode diminuir o consumo calórico de um paciente hipercatabólico, culminando no balanço energético negativo capaz de promover perdas graves de peso e afetando, principalmente, o tecido muscular do indivíduo. Situações em que ocorre a hipercalemia e hiperfosfatemia também geram a necessidade de reduzir o consumo de diversos grupos alimentares, resultando em uma alimentação extremamente pobre de diversos nutrientes e que não é capaz de suprir as necessidades diante da DRC (SAHATHEVAN ET AL., 2020).

O estudo de padrões da prática e desfechos das doenças renais crônicas (do inglês, CKDopps) com 12 países participantes indicou uma maior taxa de mortalidade em pacientes incidentes em diálise em comparação com pacientes prevalentes em diálise. Além da presença de um cateter venoso e da falta de cuidados pré-diálise, o estado nutricional é considerado um fator de risco potencialmente modificável na mortalidade precoce (GOLDSTEIN ET AL., 2004; LUKOWSKY ET AL., 2012 E ROBINSON ET AL., 2014)

O processo de diálise contribui para as perdas crônicas de nutrientes, principalmente proteínas e aminoácidos. Cerca de 6–12 g de aminoácidos e 7–8 g de perdas de proteínas que ocorrem durante cada sessão de diálise podem contribuir para a hipoalbuminemia, um forte preditor de desnutrição e mortalidade.

As perdas de nutrientes por meio da diálise dependem do mecanismo de remoção do soluto e do tamanho dos poros da membrana do dialisador, que determina a remoção do soluto (KOHLOVÁ ET AL., 2019). No entanto, aumentar o tamanho dos poros das membranas do dialisador para permitir uma maior remoção das moléculas de tamanho médio também aumenta as perdas involuntárias de albumina, estimadas entre 2 e 14 g dependendo do grau de permeabilidade da membrana (KRIETER E CANAUD, 2003).

Membranas de alto fluxo, como as utilizadas na HF e HDF (MURTAS ET AL., 2019 E FOUQUE ET AL., 2011) ou prática de reutilização de múltiplos dialisadores induzem maior permeabilidade da membrana e facilitam maiores perdas de aminoácidos para o dialisado (FOUQUE ET AL., 2011). Na HDF estima-se a perda de 4-6g de albumina e 9g de proteína (MEERT ET AL., 2011 E SALAME ET AL., 2018).

O risco-benefício de usar membranas dialisadoras com maior permeabilidade para melhor remoção de soluto urêmico versus maiores perdas de albumina permanece desconhecido (VAN GELDER ET AL., 2018). Dado que o limite permissível para a tolerância de perdas de albumina com membrana altamente permeável permanece obscuro, o uso em longo prazo de membranas com poros maiores pela técnica de HDF pode representar risco de desnutrição (ZICKLER ET AL., 2017 E KNEIS ET AL., 2013).

A adequação da diálise tem sido vista há muito tempo como uma pedra angular entre as medidas para prevenir e tratar PEW em pacientes em diálise. Os resultados do Estudo Nacional Cooperativo de Diálise (*National Cooperative Dialysis Study* - NCDS) mostraram uma associação entre menor ingestão de proteínas e maiores concentrações médias de ureia, sugerindo uma relação entre subdiálise e anorexia (SCHOENFELD ET AL. 1983).

Estudos subsequentes sugeriram que a presença do nitrogênio proteico depende do tipo e da dose de diálise. No estudo HEMO, a maior dose de diálise administrada não preveniu nem reverteu o declínio de vários índices do estado nutricional em pacientes em hemodiálise em comparação com a dose convencional de diálise (EKNOYAN ET AL., 2002).

Em diversas diretrizes, a dose de diálise considerada como adequada é aquela suficiente para preservar o estado nutricional. Aumentar a dose de diálise além dessas

metas não demonstrou melhorar ainda mais o estado nutricional (IKIZLER ET AL., 2013).

As características da membrana de diálise podem ter implicações importantes no manejo nutricional de pacientes em HD. Moléculas médias, como a β 2MG, são removidas de forma mais eficiente por dialisadores de alto fluxo do que dialisadores de baixo fluxo, embora no estudo HEMO a maioria dos parâmetros nutricionais estudados não diferiram entre os dois grupos (EKNOYAN ET AL., 2002).

O estudo MPO (Membrane Permeability Outcome) que analisou o impacto de membranas de alto fluxo na sobrevida de pacientes incidentes em hemodiálise, não encontrou diferença significativa nas curvas de sobrevida entre as membranas de baixo e alto fluxo, entretanto numa análise *post hoc* foi observado um benefício na sobrevida de pacientes com albumina sérica <40 g/L e com diabetes mellitus que receberam diálise de alto fluxo (LOCATELLI ET AL., 2009).

A HDF tem sido reconhecida como um método eficiente para a remoção de toxinas urêmicas (LOCATELLI ET AL., 2011). No entanto, não há estudos prospectivos randomizados disponíveis sobre os efeitos da HDF nos parâmetros nutricionais.

1.4.1 Abordagem nutricional para prevenção e tratamento da desnutrição

Como a desnutrição está relacionada a inúmeros desfechos negativos em indivíduos em TRS, incluindo aumento do risco de mortalidade, existem medidas para a prevenção do desenvolvimento de desnutrição, bem como propostas de tratamentos para essa condição tão prevalente nessa população (IKIZLER ET AL., 2013).

A melhora da ingestão de nutrientes nesses indivíduos é um dos pilares que deve ser abordado, tendo em vista que a ingestão de proteínas e energia costuma ser inadequada. Diversas estratégias podem ser empregadas para prevenir a ingestão inadequada de nutrientes na DRC. Em pacientes clinicamente estáveis com DRC estágio 3–5 que não estão em diálise, ingestão de proteína na dieta entre 0,6–0,8 g/kg/dia e 30–35 kcal/kg/dia de energia, são capazes de preservar seus estoques de proteínas ao longo da progressão da doença renal (IKIZLER ET AL., 2020).

No entanto, esses valores devem ser ajustados quando ocorrem condições hipermetabólicas, como doença aguda e hospitalizações. Em pacientes em diálise há estímulos catabólicos de proteínas adicionais, como a perda inevitável de aminoácidos e albumina no dialisato e o estímulo inflamatório associado ao procedimento de diálise (IKIZLER ET AL., 2020).

Assim, os requisitos mínimos de ingestão de proteína e energia para pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal são 1,2 g/kg/dia e 30-35 kcal/kg/dia. Além disso, é importante que pelo menos 50% da ingestão de proteínas seja de alto valor biológico. Em pacientes idosos com DRC que tendem a levar um estilo de vida sedentário, uma ingestão energética de 30 kcal/kg/dia é aceitável (IKIZLER ET AL., 2020).

Em pacientes com DRC, onde as medidas preventivas padrão são incapazes de diminuir a perda de proteínas e estoques de energia, a suplementação nutricional é o próximo passo adequado (IKIZLER ET AL., 2013).

A suplementação nutricional oral (SNO) deve ser administrada duas a três vezes ao dia, preferencialmente 1 h após as principais refeições ou durante a diálise para pacientes em HD. A SNO pode fornecer um adicional de 7 a 10 kcal/kg por dia de energia e 0,3 a 0,4 g/kg/dia de proteína, exigindo uma ingestão espontânea mínima de 20 kcal/kg/dia de energia e 0,4 a 0,8 g/kg por dia de proteína, a fim de atender a ingestão dietética recomendada de energia e as metas de ingestão de proteína na dieta (IKIZLER ET AL., 2013).

Alguns dos estudos desenhados para estabelecer os benefícios da SNO juntamente com seus resultados estão descritos na Tabela 2. Os tipos de SNO incluíram refeições regulares durante a diálise, suplementação tomada em casa ou durante a diálise e comprimidos de aminoácidos orais (referências na Tabela 2). A duração do tratamento variou de 3 meses a mais de um ano. Os efeitos nutricionais benéficos desses suplementos variaram de melhorias nos biomarcadores séricos, como albumina, pré-albumina e transferrina, até ganhos em diferentes compartimentos corporais, como peso e massa magra (Tabela 2).

Os efeitos foram evidentes em um mês e foram mantidos na maioria dos estudos. Houve também melhorias na qualidade de vida e na funcionalidade. Em vários desses estudos, hospitalizações e óbitos foram relatados, mas nenhum deles teve poder estatístico para avaliar adequadamente a eficácia dessas intervenções (Tabela 2).

Para pacientes que são incapazes de tolerar a SNO, sondas enterais podem ser consideradas. A alimentação por sonda é mais frequentemente usada em condições como anorexia grave, problemas de deglutição secundários a doenças neurológicas ou de cabeça e pescoço, períodos perioperatórios e estresse (COCKRAM ET AL., 1998 E CANO ET AL., 2009).

A eficácia da suplementação oral e enteral nos aspectos clínicos (qualidade de vida, complicações e mortalidade), laboratoriais (albumina sérica e níveis de eletrólitos)

e nutricionais (ingestão alimentar e antropometria) foram examinados em uma meta-análise (STRATTON ET AL., 2005). A análise incluiu 18 estudos (5 ensaios clínicos randomizados e 13 não randomizados) e sugeriu que o suporte nutricional aumentou significativamente a ingestão total (energia e proteína) e a concentração de albumina sérica em média em 0,23 g/dl, sem efeitos adversos no estado eletrolítico (fosfato sérico e potássio) (STRATTON ET AL., 2005).

Dados semelhantes a esses foram achados na revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) publicada em 2018, que avaliou o efeito da SNO em pacientes em HD e incluiu 15 artigos com 589 indivíduos. Foi observado que a SNO aumentou a albumina sérica e o IMC e não exerceu influência sobre o fósforo e o potássio séricos. Não havia dados comparáveis de estudos randomizados suficientes para permitir a meta-análise de mortalidade (LIU ET AL., 2018).

Embora provocativos, os estudos supracitados só podem ser considerados como evidências preliminares, principalmente em termos de desfechos clínicos, como hospitalização e óbito (STRATTON ET AL., 2005 e LIU ET AL., 2018).

Dois estudos observacionais em larga escala relataram benefício significativo de sobrevida em favor de indivíduos em HD com hipoalbuminemia recebendo suplementação nutricional versus controles (LACSON ET AL., 2012 e CHEU ET AL., 2012). Especificamente, em um estudo de coorte retrospectivo de 4.289 indivíduos, as taxas de mortalidade foram de 30,9% versus 37,3% em grupos tratados versus grupos não tratados historicamente pareados, respectivamente (LACSON ET AL., 2012).

Em um estudo observacional prospectivo, os efeitos de um programa de SNO realizado como parte de um plano de manejo da doença foram relatados em 276 pacientes em HD que receberam suplementos versus 194 pacientes em HD que não receberam SNO (CHEU ET AL., 2012). O uso de SNO foi associado a maior albumina sérica e menor hospitalização em 1 ano, mas não houve redução significativa no risco de mortalidade. Embora esses estudos tenham limitações de desenho retrospectivo, amostragem de conveniência e confusão residual de variáveis não mensuradas, eles destacam os efeitos potencialmente benéficos dessa estratégia na prática clínica (CHEU ET AL., 2012).

Tabela 2 – Efeitos da suplementação nutricional oral (SNO) nos desfechos nutricionais de pacientes em hemodiálise em ensaios clínicos randomizados.

Referência	n	Design	Dias	Efeito nutricional significativo
Allman et al.	21	SNO versus grupo controle	180	↑ peso corporal, massa magra
Tietze et al.	19	Crossover, SNO versus períodos de controle	120	↑ peso corporal, AMB
Eustace et al.	47	SNO versus grupo controle	90	↑ albumina, FPP, SF12 mental health
Hiroshige et al.	44	Crossover, SNO versus períodos de controle	180	↑ IED, IPD, massa gorda, MLG, albumina
Sharma et al.	40	SNO versus grupo controle	30	↑ albumina
Leon et al.	180	SNO versus grupo controle	365	↑ IED, IPD, albumina
Cano et al.	186	SNO versus grupo controle + NPID	365	↑ nPNA, IMC, albumina, pré-albumina em ambos os grupos
Fouque et al.	86	SNO versus grupo controle	90	↑ IED, IPD, ASG, qualidade de vida
Moretti et al.	49	SNO versus grupo controle	365	↑ nPNA, albumina

Abreviações: AMB, área muscular do braço; ASG, avaliação subjetiva global; FPP, força de preensão palmar; IED, ingestão de energia diária; IMC, índice de massa corporal; IPD, ingestão de proteína diária; MLG, massa livre de gordura; NPID, nutrição parenteral intradialítica; nPNA, normalização da estimativa da ingestão proteica; SNO, suplementação nutricional oral.

1.5 JUSTIFICATIVA

Conforme descrito até o momento, a desnutrição é altamente prevalente em indivíduos com DRC submetidos à TRS e esta, por sua vez, é relacionada a piores desfechos clínicos e aumento da mortalidade nessa população.

A SNO se mostra uma estratégia promissora para prevenção e tratamento da desnutrição. Por outro lado, a HDF é uma modalidade de TRS que pode desempenhar uma vantagem adicional, pois tem se mostrado eficaz em melhorar alguns dos aspectos que contribuem para a etiologia da desnutrição, como a inflamação, acidose metabólica e eficiência dialítica.

Entretanto, até o presente momento não há nenhum estudo sobre o efeito da suplementação nutricional em indivíduos com DRC submetidos à HDF, bem como não há estudo específico em idosos. Não existem, ainda, evidências consistentes sobre o papel da suplementação nutricional no desfecho mortalidade.

Nossa hipótese é de que a suplementação nutricional oral para idosos em HDF será capaz de melhorar o estado nutricional e reduzir a taxa de mortalidade.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar em idosos com DRC submetidos à HDF, o impacto da suplementação nutricional oral sobre a massa muscular esquelética e a mortalidade.

Os objetivos específicos focam na ação da suplementação nutricional oral nos seguintes parâmetros:

- a) antropometria;
- b) força muscular;
- c) composição corporal;
- d) albumina e proteína C reativa séricas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. TIPO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo, construído a partir de abordagem quantitativa que avaliou o impacto da suplementação nutricional na massa muscular esquelética e na taxa de mortalidade de pacientes idosos em HDF.

3.2 Local do estudo e período de coleta

Foram coletados os dados de indivíduos que estavam em HDF no período entre setembro de 2018 e junho de 2020 no serviço de diálise do Hospital Sancta Maggiore.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos com DRC estágio 5, com idade mínima de 65 anos, em HDF há pelo menos três meses e estáveis.

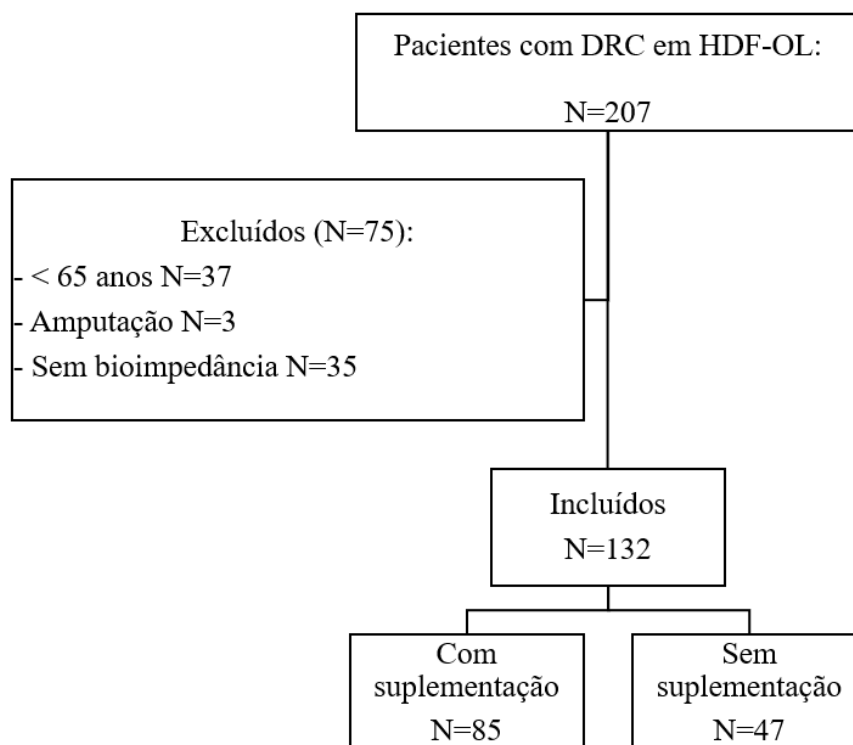
3.4 Critérios de não inclusão

Indivíduos com amputação, em tratamento ativo de neoplasia, acamados, ou que não puderam realizar a bioimpedância elétrica.

3.5 Amostra

O tamanho da amostra foi obtido por conveniência, sendo utilizados os dados de todos os indivíduos em diálise no serviço que correspondiam aos critérios de inclusão. A amostra foi dividida em dois grupos: indivíduos com suplementação e sem suplementação.

3.6 Fluxograma de indivíduos incluídos no estudo



3.7 Coleta de dados

Para caracterização amostral foram coletados dados dos prontuários, bem como aferidos do paciente, divididos em:

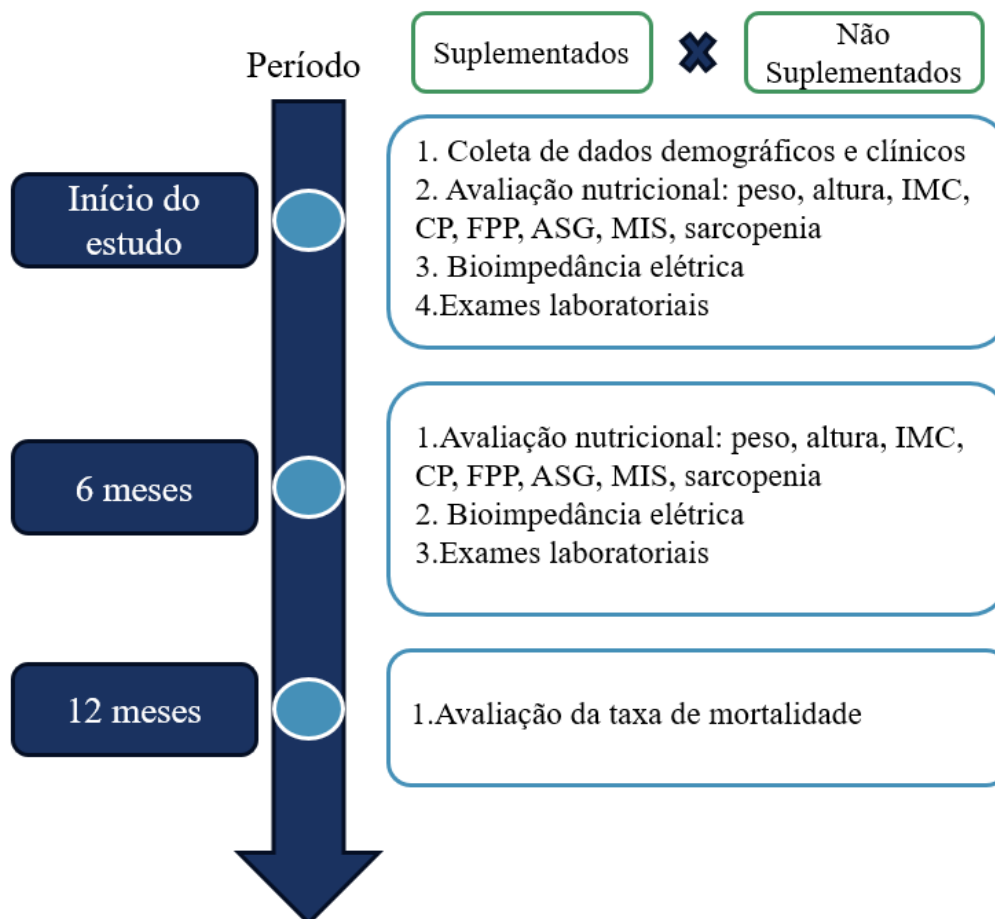
- a) Variáveis demográficas: sexo e idade;
- b) Variáveis clínicas: exames laboratoriais, diurese residual, etiologia da doença renal, presença de diabetes mellitus, tempo em terapia dialítica e dose de diálise.
- c) Variáveis antropométricas: peso atual (kg), altura (m), índice de massa corporal (Kg/m^2), circunferência da panturrilha (cm), massa gorda (kg e %), massa livre de gordura (kg e %), massa muscular esquelética (kg), água corporal total (L e %), água extracelular (L e %) e o ângulo de fase ($^{\circ}$).

A coleta foi realizada pela pesquisadora e todos os dados foram anotados em planilha excel, com o cuidado de se manter o sigilo e anonimato dos pacientes.

3.8 Desenho do estudo.

A figura abaixo contém o desenho esquemático do estudo.

Figura 3 – Desenho do estudo



IMC: índice de massa corporal, CP: circunferência da panturrilha, FPP: força de preensão palmar, ASG: avaliação subjetiva global, MIS: malnutrition inflammation score

3.9 Suplementação nutricional

A prescrição da suplementação nutricional oral foi feita pela nutricionista (e pesquisadora) que realizou o acompanhamento dos indivíduos durante todo o estudo, respeitando os critérios estabelecidos pelo Manual de Assistência Nutricional Ambulatorial em Doenças Renais. Portanto os indivíduos tratados com suplementação eram aqueles que:

- ✓ Apresentaram perda de peso seco grave ($\geq 5\%$ em 1 mês);
- ✓ Apresentaram depleção de massa muscular;

- ✓ O estado nutricional foi classificado como moderadamente desnutrido (ASG B) ou gravemente desnutrido (ASG C);
- ✓ Consumiam dietas hipocalóricas devido a alteração de consistência (dieta batida, dieta pastosa, etc)

A dose e o tipo de suplemento utilizado foram estabelecidos de acordo com a necessidade energética e proteica, além da melhor aceitação do paciente, levando em consideração as características nutricionais do suplemento, sabor e consistência.

Três tipos de suplementos nutricionais estavam disponíveis para suplementação:

- Suplemento nutricional completo (normocalórico e hiperproteico): 200 mL/dia ou 400 mL/dia
- Suplemento nutricional completo (normocalórico e normoproteico): 200 mL/dia ou 400 mL/dia + Suplemento alimentar de proteína isolada de soro de leite de vaca em pó 15g/dia ou 30g/dia
- Suplemento nutricional de proteína isolada de soro de leite de vaca em pó 30g/dia

A composição e as informações nutricionais dos suplementos nutricionais fornecidos para o suporte nutricional dos pacientes estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Características e informações nutricionais dos suplementos nutricionais

Características técnicas	Suplemento nutricional completo (normocalórico e hiperproteico)	Suplemento nutricional completo (normocalórico e normoproteico)	Suplemento nutricional de proteína isolada de soro de leite de vaca em pó
Nome comercial	Nutren® Senior	Novasource ® GC	Nutren ® Just Protein
Fonte de proteína	77% caseinato de Ca e Na do leite de vaca e 23% de soja	84% caseinato de Ca e Na do leite de vaca e 16% de soja	100% de soro de leite de vaca
Fonte de carboidratos	30% maltodextrina e 70% amido de tapioca	35% maltodextrina, 48% amido de tapioca, 17% frutose	-
Fonte de gordura	100% óleo de canola	100% óleo de canola	-
Apresentação	Garrafinha de 200 mL	Tetra Slim 200 mL	Sachê, 15g

Sabor	Frutas, chocolate, baunilha	Baunilha, morango	Sem sabor
Composição	Por 100 mL	Por 100 mL	Por 15g
Valor energético (kcal)	98	112	52
Carboidratos (g)	9,4	9,5	0
Proteínas (g)	8,0	4,9	13,0
Gorduras (g)	3,2	6,0	0,0

Os suplementos nutricionais eram fornecidos pelo serviço de diálise, os pacientes suplementados recebiam a quantidade necessária para consumo diário semanalmente durante todo o período do estudo.

3.10 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais avaliados no início do estudo (momento basal) e 1 ano após foram: cálcio, 25(OH) vitamina D, colesterol, proteína C reativa, albumina, creatinina, fósforo, potássio, paratormônio (PTH). A dose de diálise foi avaliada pelo kt/V .

Quadro 2. Métodos utilizados nas dosagens laboratoriais avaliadas no estudo

Exame	Método	Faixa de referência
Cálcio total	Colorimétrico	8,5-10,5 mg/dl
25(OH)-vitamina D	Eletroquimioluminescência	> 30 ng/mL
Fósforo	Colorimétrico	2,7-4,5 mg/dl
PTH	Eletroquimioluminescência	15 a 65 pg/mL
PCR ultrasensível	Imunofluorescência	>3 mg/L
Potássio	Eletrodo íon-seletivo	3,5-5,5 mEq/l
Albumina	Método colorimétrico	3,4-4,8 g/dl

PTH, hormônio da paratireoide; PCR, proteína C reativa.

O cálcio foi corrigido pela albumina sérica de acordo com a fórmula seguinte (Payne RB 1979): cálcio total corrigido = cálcio total medido + [(4 - albumina) x 0,8].

3.11 Prescrição da hemodiafiltração

O método é realizado por todos os indivíduos, com reposição online pós dilucional, almejando sempre que possível a proporção de 30% do fluxo de sangue. O volume de banho é no mínimo 500 mL/min, ajustado de acordo com o sensor *adapt flow* das máquinas de diálise (Modelo 5008 Fresenius Medical Care®). Neste caso, o ajuste é automático de acordo com o fluxo de sangue de cada paciente. A duração da diálise e frequência semanal é ajustada conforme a presença de função renal residual. O capilar utilizado é o modelo de polissulfona com esterização à vapor (FX-800 Cordiax e FX-1000 Cordiax, Fresenius Medical Care®). Todos os pacientes recebem heparina contínua como anticoagulante durante o procedimento.

A composição da solução de diálise no serviço de diálise do HSM é a CPHD com Glicose 23G/44 - Fresenius Medical Care e está disponível em volumes de 5.000 ou 10.000 mL, com a seguinte composição: pH: 5,2; Glicose: 1,5%, 2,5% e 4,5%; Cálcio: 3,5 mEq/L ou 2,5 mEq/L; Potássio: ZERO mEq/L; Sódio: 132 mEq/L ou 134 mEq/L; Magnésio: 0,5 mEq/L; Cloreto: 96 mEq/L ou 101 mEq/L; Lactato: 40 mEq/L. A temperatura era fixada em 36,5 °C podendo variar de acordo com a hemodinâmica do paciente. O acesso vascular utilizado era fístula arteriovenosa ou cateter tunelizado.

3.12 Avaliação Nutricional

3.12.1 Avaliação subjetiva global

Para classificar o estado nutricional dos pacientes, foi utilizada a avaliação subjetiva global (ASG) padronizada por Detsky et al. A ASG também conhecida como SGA (*Subjective Global Assessment*), é o instrumento de diagnóstico de desnutrição energético-proteica mais bem validado para pacientes com DRC, sendo o seu uso recomendado pelo KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 update.

Trata-se de um formulário (ANEXO 1) dividido em três tópicos: 1. História clínica com perguntas sobre alterações recentes no peso corporal e no consumo alimentar, sintomas que estão interferindo na ingestão alimentar, capacidade funcional para realização de atividades cotidianas e a doença e sua relação com a demanda metabólica; 2. Exame físico, no qual o profissional de saúde aplica a pontuação de 0 = normal, 1+ =

leve, 2+ = moderada, 3+ = grave às seguintes áreas: perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax), perda muscular (quadríceps, deltoide), edema tornozelo, edema sacral, ascite;

De acordo com a ASG o estado nutricional do paciente pode ser classificado em categorias, nas quais o estágio A é bem nutrido, o B é moderadamente desnutrido ou suspeito de desnutrição e C é gravemente desnutrido.

3.12.2 Peso corporal, altura e índice de massa corporal

A tomada das medidas foi realizada com base nas técnicas propostas por Lohman et al. (1988). O peso corporal em quilogramas (Kg) dos pacientes foi avaliado por meio de uma balança eletrônica 2096 PP Toledo® (Brasil, São Bernardo do Campo, SP) com graduação de 100g. O paciente foi instruído a posicionar-se ereto com os braços ao longo do corpo no centro da plataforma com peso distribuído igualmente entre os pés, com roupas leves e sem sapatos, livre de quaisquer objetos.

A altura em metros (m) foi aferida por meio de um estadiômetro modelo ES2030 da Sanny® (American Medical do Brasil Ltda, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil) com escala em centímetros afixado na parede. O paciente ficou posicionado em pé com os braços ao longo do corpo e com as mãos voltadas para as coxas, a cabeça sem adereços e sem penteados deverá estar reta no plano de Frankfurt e olhos fixos, os calcanhares ficarão juntos tocando a parede, assim como a cabeça, escápula, glúteos e panturrilhas.

Para calcular o Índice de Massa Corporal (IMC) em quilogramas por metros quadrados (kg/m^2), o peso corporal foi dividido pela altura elevada ao quadrado. O valor do IMC obtido foi classificado de acordo com os critérios de classificação propostos por Lipschitz: Magreza ($\leq 22,0 \text{ kg/m}^2$), Eutrófico ($> 22,0$ e $< 27,0 \text{ kg/m}^2$), excesso de peso ($\geq 27,0 \text{ kg/m}^2$).

3.12.3 Circunferência da panturrilha

A circunferência da panturrilha (CP) é a medida mais sensível de massa muscular para idosos e indica modificações da massa magra que ocorrem com o envelhecimento e diminuição de atividade física. A circunferência da panturrilha (CP) foi aferida com fita inelástica com o idoso na posição ereta, com os pés afastados 20 cm, na máxima circunferência no plano perpendicular à linha longitudinal da panturrilha, de acordo com as técnicas propostas por Lohman et al. (1988). A medida foi realizada de forma

padronizada, com três aferições para obtenção da média de três medidas, utilizando-se fita inelástica para todas as circunferências.

3.12.4 Bioimpedância elétrica

A análise de bioimpedância elétrica (BIA) estima indiretamente a composição corporal por meio de medidas elétricas que foram calibradas com base em outros métodos, sendo a composição corporal determinada por equações matemáticas. O princípio da BIA é a condutividade elétrica, portanto ela mede a resistência da passagem da corrente elétrica pelos tecidos corporais. A oposição à corrente é chamada de impedância (Z). Ela é composta por uma mistura de dois elementos (vetores): resistência (R) e reatância (Xc). Ambos têm as unidades em ohms. R é a oposição da massa corporal extracelular e intracelular ao fluxo da corrente. Xc é a oposição adicional devido à capacitância das membranas celulares. Ou seja, Xc reflete a permeabilidade das membranas celulares. Está relacionada com o balanço entre a água extracelular (AEC) e água intracelular (AIC). Xc é o inverso da capacitância. Capacitância é a reserva de energia em um circuito com um capacitor. No corpo humano, a capacitância ocorre quando regiões de alta condutividade (ex.: AEC e AIC) são separadas por aquelas de baixa condutividade (ex.: membranas celulares). Por isso, o modelo de circuito elétrico pode ser aplicado aos tecidos biológicos ou ao corpo humano.

Para avaliar a composição corporal foi utilizado o aparelho de bioimpedância elétrica multifrequencial octopolar seca mBCA 525® (Seca, Hamburgo, Alemanha). As seguintes medidas fornecidas pelo equipamento foram avaliadas: massa gorda em kilograma e percentual, massa livre de gordura em kilograma e percentual, massa muscular esquelética total em kilograma, água corporal total em litros e percentual, água extracelular em litros e percentual e o ângulo de fase.

O exame foi realizado 30 minutos após a sessão de HDF-OL, os pacientes permaneceram deitados na posição supina durante o exame com membros inferiores e superiores afastados em ângulo de 45° em relação ao tronco conforme orientações do fabricante durante o exame.

3.12.5 Força de preensão palmar

A força de preensão palmar (FPP), mensurada por meio da dinamometria manual é um método simples e confiável para avaliar a função muscular em pacientes com DRC. De acordo com o KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 update,

a FPP pode ser usada como um indicador de desnutrição energético-proteica e do estado funcional quando os dados basais (medidas anteriores) estão disponíveis para comparação, sendo assim é uma avaliação rápida e não invasiva que consegue verificar mudanças nutricionais funcionais em um curto período.

A FPP foi mensurada com auxílio do dinamômetro hidráulico Jamar® (Sammons Preston Rolyan, 4, Sammons Court, Bolingbrook, IL, 60440) na mão oposta à fístula arteriovenosa ou na mão direita de portadores de cateter tunelizado durante a sessão de HDF. A fim de minimizar uma possível influência da posição do corpo nos resultados, a cabeceira da poltrona foi levantada de modo que o tronco ficasse a aproximadamente 90 graus de flexão com o quadril, o ombro do membro testado ficou aduzido e em rotação neutra, o cotovelo em flexão de 90 graus, antebraço na posição neutra e punho entre 0 e 30 graus de extensão e entre 0 a 15 graus de adução.

Os pacientes foram previamente orientados sobre o posicionamento e corrigidos durante a avaliação quando fosse necessário. Foi utilizada a contração máxima de três tentativas, cada contração durou cerca de 3 segundos com um período de descanso de 1 minuto entre cada teste.

A FPP foi classificada como baixa força muscular quando homens apresentavam FPP <27 kgf e mulheres <16 kgf conforme os pontos de corte propostos pelo *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (CRUZ-JENTOFT ET AL., 2019).

3.12.6 Escore de desnutrição e inflamação

O escore de desnutrição e inflamação, do inglês *malnutrition inflammation score* (MIS) é uma ferramenta criada por Kalantar-Zadeh et al. (2001) a partir da ASG, que possui 10 componentes, sendo 70% dos itens avaliados comuns à AGS (mudança de peso, ingestão alimentar, sintomas gastrointestinais, capacidade funcional, comorbidades, depósitos de gordura e perda de massa muscular) e os restantes 30% por componentes adicionais (albumina sérica, a capacidade de ligação do ferro e IMC) (ANEXO 2).

Cada componente do MIS tem 4 níveis de gravidade, de 0 (normal) a 3 (severamente anormal). A soma de todos os 10 componentes do MIS pode variar de 0 (normal) a 30 (gravemente desnutrido); pontuação mais alta reflete um grau mais grave de desnutrição e inflamação, uma vez que, no trabalho original do MIS, o aumento da pontuação (mais próxima a 30) se associou com pior condição nutricional e com maiores taxas de hospitalizações e mortalidade. Através do escore obtido por essa ferramenta, os

pacientes foram classificados em duas categorias: < 7 pontos ou ≥ 7 pontos devido a pontuação maior que 7 pontos ter sido capaz de prever a mortalidade numa coorte de 215 pacientes em hemodiálise com 18 meses e 24 ou mais meses de acompanhamento (BORGES ET AL., 2017).

3.12.7 Sarcopenia

A sarcopenia foi diagnosticada de acordo com os critérios estabelecidos pelo EWGSOP de acordo com gênero (CRUZ-JENTOFT ET AL., 2019):

Homens apresentavam sarcopenia quando o índice de massa muscular esquelética (IMME) estava abaixo de $< 8,87 \text{ kg/m}^2$ e a FPP estava $< 27 \text{ kgf}$.

Mulheres apresentavam sarcopenia quando IMME estava $< 6,42 \text{ kg/m}^2$ e a FPP $< 16 \text{ kgf}$.

O IMME foi calculado através da divisão da massa muscular esquelética em kg, dado fornecido pela bioimpedância, pela altura ao quadrado.

3.13 Ética

A coleta de dados foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNINOVE e da Prevent Senior, sob o número 97475918.5.0000.5511 no parecer 2.962.842 (Anexo 1).

3.14 Desfechos

Este estudo pretende avaliar o impacto da suplementação nutricional nos seguintes desfechos:

1. Impacto na massa muscular esquelética em 6 meses
2. Taxa de mortalidade em 1 ano

3.15 Análise estatística

Os dados contínuos paramétricos e não paramétricos foram expressos em média $\pm$ desvio padrão ou mediana e percentis (25,75), respectivamente. A normalidade dos dados foi testada pelo teste *D'Agostino Omnibus Test*. Dados categóricos foram expressos como valor absoluto e percentual. Comparação entre grupos foi feita usando teste t de student ou teste de Mann-Whitney para variáveis que seguiram ou não a normalidade, respectivamente. Dados categóricos foram comparados usando qui-quadrado (χ^2) ou teste Exato de Fisher. Dados de um mesmo paciente ao longo do tempo foram avaliados por

meio de GLM para medidas repetidas com ajuste para covariáveis e comparação entre grupos em caso de variáveis contínuas e teste de MecNemar para variáveis categóricas. Análise multivariada de Cox foi utilizada para identificar fatores de risco de mortalidade. As variáveis idade, diabetes e aquelas identificadas com $p < 0,05$ na análise univariada entraram no modelo.

Foi utilizado para análise estatística o *software SPSS* versão 26 (SPSS, Inc, IBM, Chicago, IL) e *GraphPad Prism 8* (*GraphPad Prism*® *software* (GraphPad Software, Inc., CA, USA)). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

4.1 Características da população

O total de 132 indivíduos que correspondiam aos critérios de inclusão foram incluídos na análise dos dados, suas características estão descritas na tabela 3. A mediana da idade do grupo foi de 74 anos, sendo a maioria do sexo masculino. Nefropatia diabética e hipertensão arterial foram as principais etiologias da DRC identificadas.

Tabela 3. Características dos indivíduos no início do acompanhamento

Variável	n=132
Idade (anos)	74 (70 - 82)
Sexo masculino, n (%)	77 (58,3%)
Etiologia da DRC, n (%)	
Nefropatia diabética	53 (40,2)
Nefroesclerose	39 (29,5)
Outras-indeterminada	24 (18,2)
Obstrutiva-AINH	7 (5,3)
Diabetes, n (%)	70 (53,0)
Peso (kg)	66,7 ± 13,5
Índice de massa corpórea, kg/m ²	25,3 ± 5,3
Tempo de diálise (dias)	562,5 (463,2 - 600,7)
spKt/V	1,4 ± 0,3
Sem diurese residual, n (%)	11 (8,3%)
FAV, n (%)	56 (42,4)
Albumina sérica (g/dL)	3,8 (3,4 - 4,1)
Hipoalbuminemia, n (%)	33 (25)
Cálcio corrigido pela albumina (mg/dL)	8,4 ± 0,7
Fósforo (mg/dL)	4,8 (4,1 - 5,9)
Hipofosfatemia, n (%)	19 (14,4)
Hiperfosfatemia, n (%)	43 (32,6)
PTH (pg/mL)	211,0 (93,6 - 335,8)

PTH < 100 pg/dL, n (%)	32 (24,2)
PTH > 300 pg/dL, n (%)	42 (31,8)
25(OH)-vitamina D (ng/mL)	22,9 ± 9,3
25(OH)-vitamina D < 30 ng/mL, n (%)	106 (80,3)
PCR ultrasensível (mg/L)	9,5 (2,7 - 27,9)
Potássio (mg/dL)	4,7 ± 0,9

Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana (25,75), exceto quando especificado de outra forma. DRC, doença renal crônica; AINH, anti-inflamatório não hormonal; spKt/V, medida de dose de diálise baseada na ureia em único compartimento (*single pool*); FAV, fístula arteriovenosa; PTH, hormônio da paratireoide; PCR, proteína C reativa.

4.2 Avaliação do estado nutricional no início do estudo

No início do estudo, como pode ser observado na tabela 4, a maior parte dos pacientes apresentava um comprometimento do estado nutricional segundo os critérios avaliados pela ASG, a maior parte dos indivíduos apresentava o escore maior ou igual a 7 pontos no MIS e de acordo com a classificação do IMC, a maior parte apresentava excesso de peso.

Tabela 4 - Estado nutricional dos indivíduos no início do estudo

	Total (n=132)
ASG, n (%)	
Bem nutrido	65 (49,2)
Moderadamente desnutrido	49 (37,1)
Gravemente desnutrido	18 (13,6)
MIS	
≥ 7 pontos	97 (73,5)
< 7 pontos	34 (25,8)
IMC (kg/m ²)	25,3 ± 5,3
Pelo IMC:	
Magreza	37 (28)
Eutrofia	46 (34,8)

Excesso de peso	49 (37,1)
CP (cm)	32,7 ± 3,5
FPP (kg/m ²)	20,9 ± 8,2

ASG, avaliação subjetiva global, MIS, *malnutrition-inflammation score*, IMC, índice de massa corporal, CP, circunferência da panturrilha, FPP, força de preensão palmar. Dados apresentados como n (%) ou média e desvio-padrão.

4.3 Comparação entre indivíduos com e sem suplementação

Dentre os indivíduos incluídos no estudo, 85 deles receberam suplementação nutricional, 39 (45,9%) receberam o suplemento normocalórico e hiperproteico, 27 (31,7%) receberam o suplemento normocalórico e normoproteico, 9 (10,6%) receberam exclusivamente o suplemento de proteína, 10 (11,7%) recebem combinações dos suplementos disponíveis.

Os indivíduos que receberam suplementação era mais velhos, com maior concentração de vitamina D e com menos tempo em diálise (Tabela 5). Etiologia da DRC, distribuição por sexo, dose de diálise e outras variáveis laboratoriais não diferiram entre grupos com e sem suplementação.

Tabela 5. Comparação entre indivíduos com e sem suplementação nutricional no início do estudo

Variável	Sem suplementação (n=47)	Com Suplementação (n=85)	p
Idade (anos)	72 (69 - 76)	78 (70 - 83)	0,007
Sexo masculino, n (%)	23 (48,9)	54 (63,5)	0,103
Etiologia da DRC, n (%)			
Nefropatia diabética	22 (46,8)	31 (36,5)	0,393
Nefroesclerose	12 (25,5)	27 (31,8)	
Outras-indeterminada	10 (21,3)	14 (16,5)	
Obstrutiva-AINH	2 (4,3)	5 (5,9)	

Diabetes, n (%)	30 (63,8)	40 (47,1)	0,065
Tempo em diálise, meses	18,1 ± 3,69	16,9 ± 3,64	0,085
spKt/V	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0,492
Albumina, (g/dL)	3,8 (3,6 - 4,1)	3,7 (3,4 - 4,1)	0,176
Cálcio, (mg/dL)	8,3 ± 0,7	8,5 ± 0,7	0,282
Fósforo, (mg/dL)	5,1 (4,3 - 6,1)	4,6 (4,0 - 5,7)	0,122
PTH, (pg/dL)	258,6 (90,3 - 372,1)	196,4 (106,3 - 327,7)	0,636
25(OH)-vitamina D, (ng/dL)	20,8 ± 9,1	24,2 ± 9,2	0,042
PCR ultrasensível, (mg/L)	8,2 (2,5 - 25,8)	10,5 (3,1 - 28,2)	0,685
Potássio, (mmol/L)	4,8 ± 1,0	4,7 ± 0,8	0,683

DRC, doença renal crônica; spKt/V, medida de dose de diálise baseada na ureia em único compartimento (*single pool*); PTH, hormônio paratireoidiano; PCR, proteína C reativa; Valores de cálcio foram corrigidos pela albumina. Dados apresentados como média e desvio-padrão ou mediana (25,75), a não ser especificado de outra forma.

4.4 Medidas de antropometria e força muscular durante o seguimento

As mudanças nas medidas antropométricas e de força muscular nos indivíduos sem e com suplementação durante o período de acompanhamento estão ilustradas na Tabela 6.

Observamos que os indivíduos suplementados apresentavam menor peso, IMC e circunferência da panturrilha tanto na avaliação inicial quanto na de 6 meses.

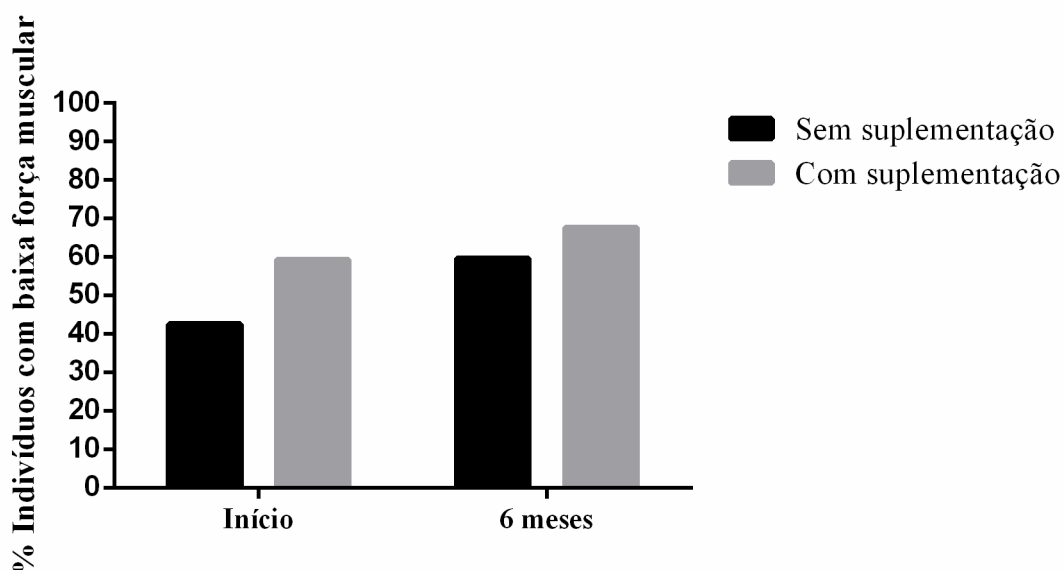
Tabela 6. Comparação da evolução das medidas antropométricas e de força muscular em 6 meses entre indivíduos com e sem suplementação.

Parâmetro	Sem suplementação (n = 47)		Com suplementação (n = 85)		p	p	p
	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Sem vs. com suplementação	Basal vs. 6 meses	Interação
Peso, (kg)	72,4 ± 14,0	72,2 ± 13,9	63,1 ± 12,1	62,6 ± 11,7	0,0001	0,841	0,904
IMC, (kg/m²)	27,3 ± 4,6	27,3 ± 4,8	24,2 ± 5,4	23,9 ± 5,1	0,0001	0,759	0,604
FPP, (kg/F)	21,6 ± 8,5	20,9 ± 9,3	20,5 ± 8,2	20,6 ± 7,7	0,996	0,622	1,000
CP, (cm)	34,0 ± 3,2	33,5 ± 3,5	31,9 ± 3,5	31,6 ± 3,6	0,004	0,505	0,560

IMC, índice de massa corpórea; FPP, força de preensão palmar. CP, circunferência da panturrilha. Covariáveis no modelo idade e tempo de diálise.

A FPP não diferiu ao longo de 6 meses e entre grupos com e sem suplementação (tabela 6). O percentual de pacientes com baixa força muscular na inclusão do estudo e após 6 meses não foi diferente os indivíduos sem suplementação ($p=0,109$) e com suplementação nutricional ($p=0,302$) (figura 4).

Figura 4 - Percentual de indivíduos com baixa força muscular



Não suplementados (n=47). Suplementados (n=85). Teste de quiquadrado. Valores apresentados por porcentagem. Não houve diferença.

4.5 Avaliação da albumina sérica e proteína C reativa durante o seguimento

Embora tenhamos observado que ambos os grupos estavam inflamados (PCR aumentada) não encontramos diferença significativa na albumina sérica e na proteína C reativa ao longo do tempo assim como não encontramos diferenças entre os indivíduos com e sem suplementação (Tabela 7).

Tabela 7. Comportamento da albumina sérica e da proteína C reativa em 6 meses entre indivíduos com e sem suplementação.

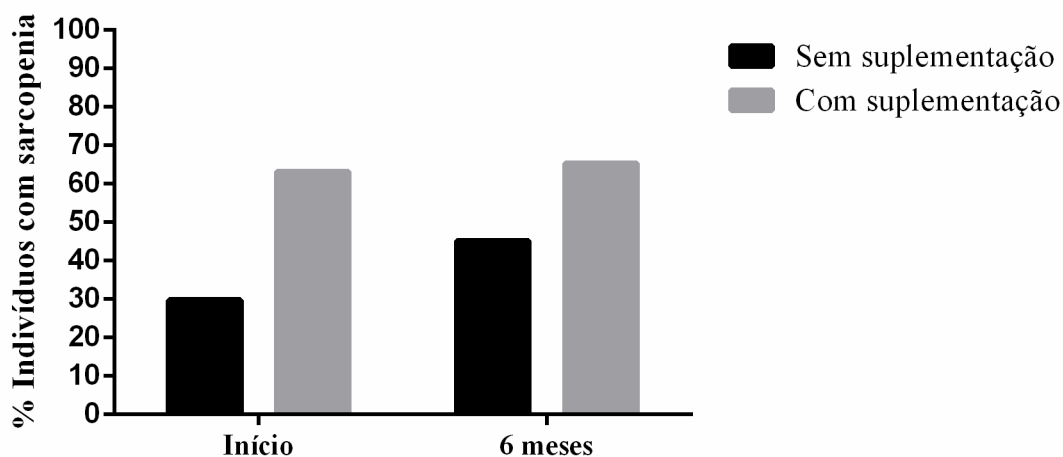
	Sem suplementação (n = 47)		Com suplementação (n = 85)		p	p	p
Parâmetro	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Sem vs. com suplementação	Basal vs. 6 meses	Interação
Albumina, (g/dL)	3,80 ± 0,46	3,94 ± 0,32	3,69 ± 0,46	3,84 ± 0,42	0,251	0,176	0,717
PCR ultrassensível (mg/L)	27,7 ± 70,5	5,3 ± 9,6	37,0 ± 83,3	21,6 ± 66,9	0,352	0,572	0,751

Albumina basal e 6 meses foi obtida em 46 pacientes sem suplementação; 25(OH)-vitamina D, (ng/dL) foi obtida em 34 pacientes do grupo sem suplementação e 48 do grupo com suplementação. Covariáveis no modelo idade e tempo de diálise.

4.6 Avaliação de sarcopenia durante o seguimento.

Não foram observadas diferenças no percentual de indivíduos com e sem suplementação nos dois momentos avaliados ($p=0,607$) (Figura 5).

Figura 5 - Percentual de indivíduos com sarcopenia



Não suplementados ($n=47$). Suplementados ($n=85$). Teste de quiquadrado. Valores apresentados por porcentagem. Não houve diferença.

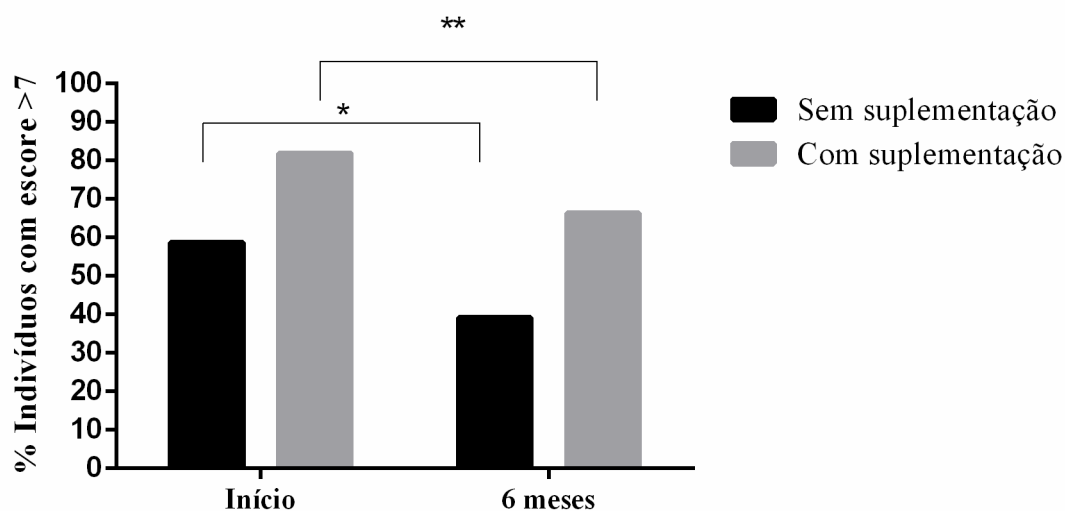
4.7 Avaliação do escore do questionário *malnutrition-inflammation score* e da avaliação subjetiva global durante o seguimento

De acordo com o questionário MIS, escore ≥ 7 foi observado em 58,7% dos pacientes sem suplementação e em 81,9% daqueles com suplementação no momento da inclusão do estudo. Este percentual mudou para 39,1% e 66,3% nos grupos sem e com suplementação, respectivamente ($p=0,012$ e $p=0,015$ em cada grupo) (Figura 6).

A ASG mostrou um percentual de 71,7%, 19,6% e 8,7% dos pacientes do grupo sem suplementação classificados como bem nutridos, moderadamente desnutridos e gravemente desnutridos, respectivamente. Após 6 meses de acompanhamento estes percentuais passaram a ser de 65,2%, 26,1% e 8,7%, respectivamente ($p=0,515$).

No grupo que recebeu suplementação nutricional, observamos um percentual de 36,9%, 47,6% e 15,5% dos pacientes classificados como bem nutridos, moderadamente desnutridos e gravemente desnutridos, respectivamente. Após 6 meses de acompanhamento estes percentuais passaram a ser de 31,0%, 47,6% e 21,4%, respectivamente ($p=0,341$).

Figura 6 - Percentual de indivíduos com escore >7 pontos.



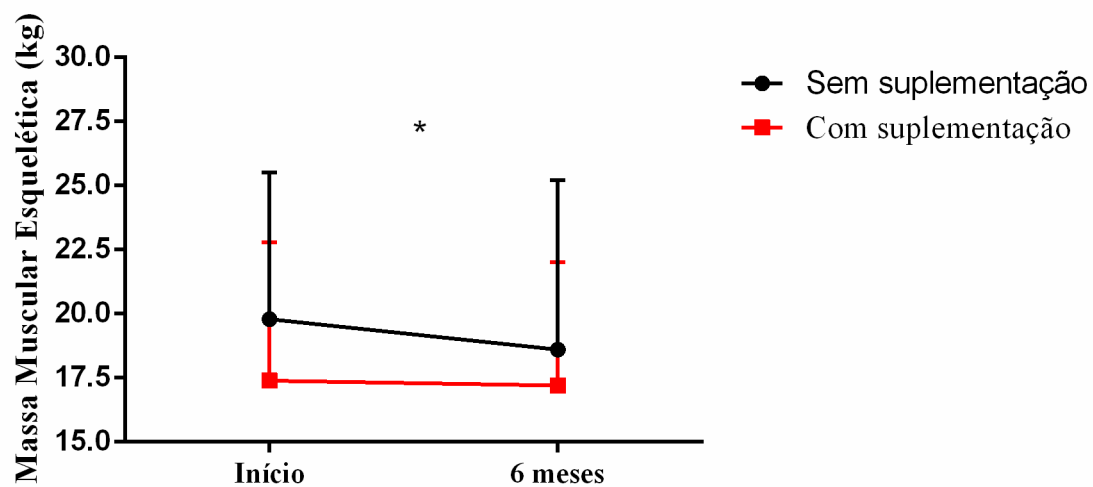
Sem suplementação (n=47). Com suplementação (n=85). Teste de quiquadrado. Valores apresentados por porcentagem. *p= 0,012. **p=0,015.

4.8 Avaliação da massa muscular esquelética durante seguimento

Durante o estudo encontramos dificuldades técnicas para a realização da bioimpedância após 1 ano de seguimento. A seguir descrevemos a análise realizada com 6 meses de seguimento.

A suplementação nutricional estabilizou a perda de massa muscular esquelética como ilustrado na Figura 7.

Outros aspectos avaliados da composição corporal ilustrados na Tabela 8 são: 1. Os indivíduos sem suplementação apresentou um aumento da massa gorda enquanto os suplementados apresentou uma redução. 2. A água corporal total diminuiu percentualmente nos indivíduos sem suplementação e aumentou naqueles com suplementação. Este comportamento não foi às custas de água extracelular, que mostrou uma redução nos indivíduos sem suplementação e ficou estável naqueles com suplementação. 3. Não encontramos diferença no ângulo de fase ao longo do período de acompanhamento.

Figura 7 - Massa muscular esquelética durante 6 meses

Sem suplementação (n=47). Com suplementação (n=85). GLM. Análise ajustada para idade e tempo em diálise. Valores apresentados por média $\pm$ desvio padrão. *p= 0,039.

Tabela 8. Comparação da evolução da massa esquelética no período de acompanhamento entre indivíduos com e sem suplementação ajustada para idade e tempo em diálise.

	Sem suplementação (n = 47)		Com suplementação (n = 85)		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Sem vs. com suplementação	Basal vs. 6 meses	Interação
Massa gorda, (kg)	26,4 ± 10,3	27,0 ± 9,8	19,9 ± 8,4	19,6 ± 7,8	0,0001	0,042	0,291
Massa gorda, (%)	36,0 ± 10,1	37,2 ± 9,7	31,2 ± 10,3	30,4 ± 9,3	0,002	0,150	0,125
IMG (kg/m²)	10,4 ± 4,1	10,5 ± 4,2	7,8 ± 3,4	7,4 ± 3,1	0,0001	0,05	0,195
MLG (kg)	45,9 ± 9,6	45,1 ± 10,1	43,2 ± 9,4	43,2 ± 8,0	0,181	0,086	0,283
MLG (%)	64,0 ± 10,1	62,9 ± 9,5	68,8 ± 10,3	69,6 ± 9,3	0,002	0,141	0,142
Índice MLG (kg/m²)	17,6 ± 2,5	17,1 ± 2,5	16,6 ± 2,4	16,2 ± 2,0	0,016	0,844	0,644
MME (kg)	19,8 ± 5,7	18,6 ± 6,6	17,4 ± 5,4	17,2 ± 4,8	0,090	0,051	0,039
IME (kg/m²)	7,45 ± 1,62	6,99 ± 1,90	6,36 ± 1,59	6,33 ± 1,55	0,001	0,016	0,013
ACT (L)	34,4 ± 6,8	33,7 ± 7,2	32,3 ± 6,8	32,2 ± 5,7	0,125	0,123	0,316
ACT (%)	47,7 ± 7,1	46,7 ± 6,6	51,1 ± 7,2	51,6 ± 6,6	0,002	0,216	0,160
AEC (L)	16,3 ± 2,6	16,1 ± 2,6	15,6 ± 3,0	15,5 ± 2,4	0,086	0,423	0,784
AEC (%)	22,8 ± 3,5	22,4 ± 3,0	24,9 ± 3,8	24,9 ± 3,5	0,003	0,736	0,600
AEC/ACT (L)	0,482 ± 0,005	0,488 ± 0,006	0,485 ± 0,004	0,482 ± 0,004	0,844	0,263	0,107
Ângulo de Fase (°)	4,6 ± 1,0	4,5 ± 1,0	4,1 ± 0,9	4,0 ± 1,0	0,076	0,637	0,150

IMG, índice de massa gorda. MLG, massa livre de gordura. MME, massa muscular esquelética. IME, índice de massa esquelética. ACT, água corporal total. AEC, água extracelular.

4.9 Avaliação da mortalidade em um ano.

Foram observados 20 óbitos no total, sendo 7 (35%) idosos sem suplementação e 13 (65%) idosos suplementados. As características dos idosos que sobreviveram e não sobreviveram estão ilustradas na tabela 9.

Tabela 9. Comparação das características de sobreviventes e não sobreviventes.

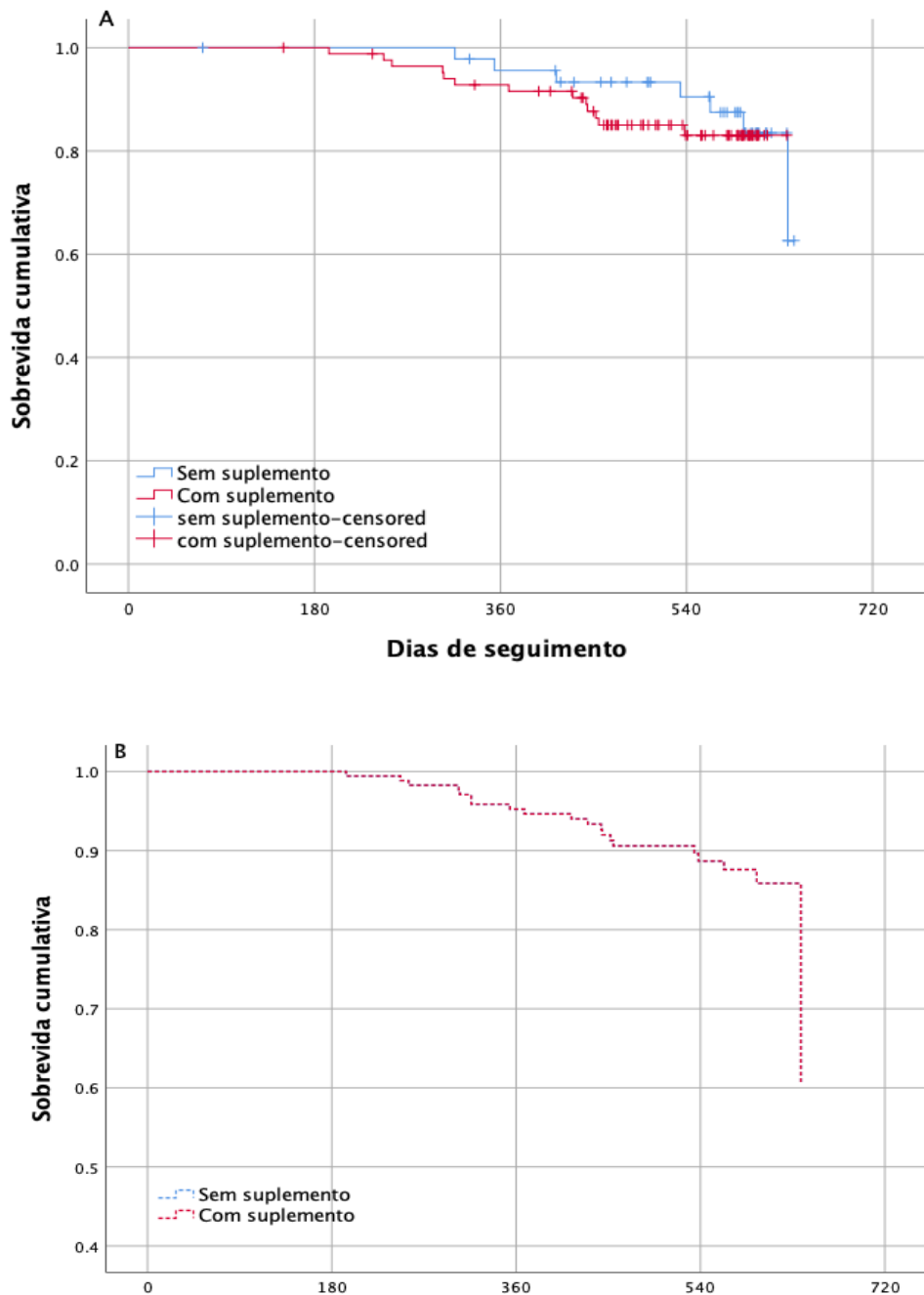
Variável	Sobreviventes (n = 112)	Não sobreviventes (n = 20)	P
Idade (anos)	75 ± 7	79 ± 7	0,012
Sexo masculino, n (%)	66 (58,9)	11 (55,0)	0,743
Diabetes, n (%)	63 (56,3)	7 (35,0)	0,079
Tempo em diálise, meses	19 (16 – 20)	17 (12 – 20)	0,066
spKt/V	1,38 ± 0,35	1,35 ± 0,33	0,949
Albumina, (g/dL)	3,7 ± 0,5	3,7 ± 0,4	0,700
Cálcio, (mg/dL)	8,6 ± 0,7	8,6 ± 0,7	0,721
Fósforo, (mg/dL)	4,9 ± 1,4	5,2 ± 1,1	0,253
PTH, (pg/dL)	216 (101 – 347)	186 (71 – 273)	0,274
25(OH)-vitamina D, (ng/dL)	23,3 ± 9,5	21,1 ± 8,0	0,277
PCR ultrasensível, (mg/L)	8,2 (2,7 – 25,2)	25,7 (8,2 – 43,9)	0,046
Potássio, (mmol/L)	4,7 ± 0,9	5,0 ± 0,9	0,124
FPP (kg/F)	21,42 ± 8,30	18,00 ± 7,49	0,088
Ângulo de fase (°)	4,35 ± 1,03	4,03 ± 0,73	0,104
Massa muscular esquelética (kg)	18,7 ± 5,5	15,5 ± 5,4	0,017
Massa gorda (kg)	22,6 ± 9,9	20,2 ± 7,7	0,305

spKt/V, medida de dose de diálise baseada na ureia em único compartimento (*single pool*); PTH, hormônio paratireoideano; PCR, proteína C reativa; Valores de cálcio foram corrigidos pela albumina. Dados apresentados como média e desvio-padrão ou mediana (25,75), a não ser especificado de outra forma.

Idosos não sobreviventes eram mais velhos, com PCR mais alta e com menor massa magra. Análise de sobrevida de COX mostrou que a massa esquelética (Risco relativo 0,90, 95% intervalo de confiança 0,82-0,99, p=0,030) e a idade (Risco relativo 1,07, 95% intervalo de confiança 1,01-1,14, p=0,046) foram fatores de risco independentes de mortalidade.

Os grupos com e sem suplementação não diferiram na taxa de mortalidade, sendo a curva de sobrevida dos grupos sobrepostas, como ilustra a Figura 8.

Figura 8 - Curva de sobrevida dos indivíduos com e sem suplementação nutricional.



A. Kaplan Meier, sem ajuste (log-rank teste $p=0,540$)

B. Cox ajustada para idade, presença de diabetes, massa esquelética e PCR. ($p=0,824$)

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, testamos se a suplementação nutricional reduziria a mortalidade e melhoraria a massa muscular esquelética em pacientes idosos em HDF. Os principais achados são que:

- 1) A suplementação nutricional oral estabilizou a perda de massa muscular;
- 2) A taxa de mortalidade foi semelhante entre pacientes que não receberam e aqueles que receberam a suplementação nutricional oral.

Ao contrário de estudos anteriores que testaram o valor da suplementação nutricional em pacientes em diálise, selecionamos apenas indivíduos idosos, nos quais a desnutrição é mais frequente. Observamos que 50,7% dos nossos pacientes apresentavam algum grau de desnutrição, concordando com estudo anterior (LEON ET AL., 2006). O nosso estudo é pioneiro em mostrar o efeito da SNO em pacientes em HDF. Desta forma, a comparação com achados prévios será feita com dados de estudos em adultos em geral e não exclusivamente em HDF.

No ensaio clínico randomizado (n = 80) conduzido por Limwannata et al. o aconselhamento dietético combinado com SNO, foi associado à melhora do MIS, albumina sérica, ingestão de energia e de macronutrientes, todavia, diferentemente do observado em nosso estudo, nenhuma mudança significativa foi observada nas medidas antropométricas e na composição corporal (LIMWANNATA ET AL., 2020).

O estudo realizado por Benner et al. (2018), avaliou em estudo retrospectivo os efeitos da suplementação oral na mortalidade e em marcadores nutricionais de pacientes em hemodiálise mostrou efeitos: a albumina sérica foi menor, enquanto os valores da taxa catabólica de proteína normalizada e os pesos corporais pós-diálise foram maiores. Os autores concluíram a SNO teve efeitos benéficos na redução da mortalidade e na melhora de alguns índices do estado nutricional de pacientes com hipoalbuminemia em hemodiálise. Diferentemente dos nossos dados, em que a SNO não aumentou os níveis de albumina e não aumentou o peso corporal dos indivíduos suplementados. (BENNER ET AL., 2018).

Peng Ju Liu e colaboradores no ano de 2018 reuniram dados 15 artigos com 589 indivíduos e observaram que aumento da albumina sérica e o do IMC de indivíduos suplementados. No nosso estudo não encontramos mudança dos valores de albumina sérica decorrentes da suplementação. É possível que características distintas da população possam ter influenciado este achado.

A última revisão sistemática sobre esse tema foi elaborada por Mah e colaboradores e publicada no ano de 2020 pela Cochrane Library. Na revisão foram incluídos 22 estudos totalizando 1278 adultos em diálise, dos quais 79% em HD e 21% em diálise peritoneal. Classificada como evidência moderada, foi possível concluir que a SNO provavelmente aumenta a albumina sérica em comparação com o grupo controle, com aumento mais evidente em participantes em HD e participantes desnutridos. Como evidência baixa, a SNO pode resultar em uma pré-albumina sérica mais alta e aumento da circunferência muscular do braço no final da intervenção. Comparado ao placebo ou nenhum suplemento, SNO pode fazer pouca ou nenhuma diferença no peso, índice de massa corporal e massa magra. Devido à qualidade muito baixa das evidências, é incerto se SNO afeta a dobra cutânea do tríceps, circunferência do braço, proteína C reativa, interleucina 6, potássio sérico ou fosfato sérico (MAH ET AL., 2020). Da mesma forma, nosso estudo também não encontrou mudança na concentração de proteína C reativa assim como em medidas antropométricas. Por não ter sido avaliada taxa de mortalidade, não conseguimos comparar com nossos achados.

Como pode ser visto, a comparação entre os estudos é problemática, pois os critérios diagnósticos de desnutrição são bastante variáveis (LEON ET AL, 2006; FOUQUE ET AL, 2008; BENNER ET AL, 2018, LIMWANNATA ET AL., 2021). De fato, o uso da albumina sérica como marcador substituto para nutrição, como parâmetro isolado, tem sido desencorajado. Em vez disso, para uma avaliação mais confiável de dados antropométricos, inquérito nutricional e ASG são recomendados (IKIZLER ET AL., 2020). Neste sentido nosso estudo avaliou ASG e apesar de constatar uma grande prevalência de algum grau de desnutrição em nossos pacientes, não houve mudança no diagnóstico pelo uso de suplementação nutricional.

Até onde sabemos, não há nenhum estudo anterior que tenha avaliado o efeito da suplementação nutricional em pacientes idosos em HDF, uma modalidade de diálise amplamente aplicada atualmente. Estudos em geral em pacientes em diálise observaram aumento de albumina, peso corporal e IMC (LEON ET AL, 2006; FOUQUE ET AL, 2008; BENNER ET AL, 2018, LIMWANNATA ET AL., 2021). Não obtivemos este resultado, que pode ser explicado pelo fato de incluirmos população exclusiva de idosos.

Os pacientes não selecionados para suplementação nutricional apresentaram maior massa gorda no início do estudo e após o acompanhamento. Limwannata et al. (2021) avaliaram a composição corporal por meio de bioimpedância e não encontraram diferença na massa gorda, embora o período de acompanhamento tenha sido de 30 dias.

Encontramos uma redução discreta na massa muscular entre os pacientes que receberam suplementação. Isso pode ser explicado pelos efeitos conhecidos da suplementação em aumentar a energia e manter a síntese de proteínas em indivíduos mais velhos (MORLEY ET AL., 2003; YOSHIMURA ET AL., 2017; PARK ET AL., 2018).

Idosos têm um alto risco de ingestão inadequada de proteínas. Kerstetter et al. (2003) relataram que 32% a 41% das mulheres e 22% a 38% dos homens com mais de 50 anos ingeriam menos do que a dose diária recomendada de proteína (0,8 g/kg/dia). Praticamente, nenhuma pessoa idosa ingere a mais alta distribuição aceitável de macronutrientes para proteína que é de 35% da ingestão de energia (HOUSTON ET AL., 2008).

O cenário na população em diálise não é diferente, o consumo de proteínas abaixo do recomendado para o estado catabólico dessa condição é frequentemente encontrado, uma vez que os indivíduos em diálise frequentemente enfrentam dificuldades na ingestão proteica por conta de inapetência, indicação de restrição de fontes de fósforo, falta de aconselhamento nutricional adequado a respeito do consumo proteico (IKIZLER ET AL., 2020). Devido às alterações metabólicas, as pessoas mais velhas podem produzir menos proteína muscular do que as pessoas mais jovens com a mesma quantidade de proteína dietética KERSTETTER ET AL., 2003). No entanto, quantidades maiores de proteína (definidas como proteínas ou misturas de aminoácidos com mais de 10 g de aminoácidos essenciais) produzem respostas iguais aos de pessoas mais jovens. (FERRANDO ET AL, 2010 E PADDON-JONES D, RASMUSSEN BB, 2009).

Os aminoácidos essenciais parecem ser o estímulo primário da síntese proteica. A leucina parece ser o mais potente desses aminoácidos. A leucina produz seus efeitos anabólicos no músculo estimulando a via alvo da rapamicina (mTOR) em mamíferos. (LIN ET AL., 2021). A suplementação nutricional aumenta a quantidade de aminoácidos essenciais e não essenciais como estímulos primários para o anabolismo de proteínas musculares, iniciando a tradução do RNA transmitida através da ativação do complexo rapamicina 1, um complexo proteico que controla o metabolismo de resposta a nutrientes e proteínas (PARK ET AL., 2018 E LIN ET AL., 2021).

Dessa forma, embora não quantificada a ingestão calórica e proteica dos indivíduos participantes desse estudo, acreditamos que a ingestão diária do suplemento nutricional promoveu o aumento do consumo de calorias e proteínas e foi capaz de ofertar aminoácidos essenciais e não essenciais para estimular a síntese proteica muscular nos indivíduos suplementados, conforme sugerem os estudos na população idosa.

O segundo desfecho avaliado no presente estudo foi a mortalidade. Descobrimos que indivíduos suplementados e não suplementados tiveram uma curva de sobrevida semelhante. No entanto, pode-se dizer que isso não era esperado no início, uma vez que os pacientes não suplementados eram mais velhos e tinham menor massa muscular, fatores de risco para mortalidade. Portanto, julgamos que a suplementação nutricional possa ter atuado nesse benefício, pois estabilizou a perda de massa muscular esquelética, fator de risco independente de mortalidade.

Os indivíduos que não receberam a suplementação, ainda que mais jovens, apresentaram uma redução média de 1,2kg de massa muscular esquelética em 6 meses, partindo do pressuposto de que a perda será progressiva, o risco de mortalidade ficará aumentado nesses indivíduos, devido a massa muscular esquelética predizer o risco de mortalidade.

Weiner et al. (2014) verificou uma redução de 29% na mortalidade por todas as causas (IC 95% = 0,58-0,86) atribuída à suplementação nutricional e Benner et al. (2018) que observou redução de 69% nas mortes (HR = 0.31; 95% IC = 0.25-0.39) em pacientes suplementados. O suplementação nutricional pode melhorar aspectos nutricionais que influenciam a sobrevida de pacientes em hemodiálise.

Entretanto outros estudos sobre o efeito da suplementação nutricional em idosos em TRS necessitam ser conduzidos para que mais aspectos sobre o benefício da suplementação na sobrevida dessa população sejam explorados.

Embora tenhamos alguns pontos fortes no presente estudo: medição da massa muscular esquelética, tempo de seguimento relativamente longo, avaliação nutricional completa e inclusão de indivíduos mais velhos, nosso estudo também está sujeito a algumas limitações. Nossos resultados devem ser interpretados à luz da falta de análise da ingestão energética e proteica dos indivíduos e da taxa de adesão à suplementação. Além disso, não temos dados sobre funcionalidade.

6. CONCLUSÃO

A suplementação nutricional oral em idosos com DRC submetidos à HDF estabilizou a perda de massa muscular esquelética e beneficiou a taxa de sobrevida, uma vez que a taxa de mortalidade foi semelhante entre idosos sem e com suplementação, apesar da presença de fatores de risco para mortalidade serem mais prevalentes entre os idosos suplementados.

7. REFERÊNCIAS

- Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):122-129. doi:10.1016/j.kisu.2017.07.007
- Benner D, Brunelli SM, Brosch B, Wheeler J, Nissenson AR. Effects of Oral Nutritional Supplements on Mortality, Missed Dialysis Treatments, and Nutritional Markers in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2018 May;28(3):191-196. doi: 10.1053/j.jrn.2017.10.002. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221626
- Borges MC, Vogt BP, Martin LC, Caramori JC. Malnutrition Inflammation Score cut-off predicting mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Feb;17:63-67. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.10.006. Epub 2016 Nov 23. PMID: 28361749.
- Canaud B, Busink E, Apel C, Bowry SK. Is There Not Sufficient Evidence to Show That Haemodiafiltration Is Superior to Conventional Haemodialysis in Treating End-Stage Kidney Disease Patients? *Blood Purif*. 2018;46(1):7-11. doi: 10.1159/000487918. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29649802.
- Canaud, Bernard. (2008). Online Hemodiafiltration. *Hemodiafiltration*. 158. 110-122. 10.1159/000107241.
- Cano NJ, Aparicio M, Brunori G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28: 401–414.
- Cano NJ, Fouque D, Roth H et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2583–2591.
- Cheu C, Pearson J, Dahlerus C et al. Association between oral nutritional supplementation and clinical outcomes among patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 8: 100–107.
- Cheung AK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey AS, Leypoldt JK, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Dec;14(12):3251-63. doi: 10.1097/01.asn.0000096373.13406.94. PMID: 14638924.
- Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am*

Soc Nephrol. 2006 Feb;17(2):546-55. doi: 10.1681/ASN.2005020132. Epub 2005 Dec 28. PMID: 16382021.

Cockram DB, Hensley MK, Rodriguez M et al. Safety and tolerance of medical nutritional products as sole sources of nutrition in people on hemodialysis. *J Ren Nutr* 1998; 8: 25–33.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.

Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2010-9. doi: 10.1056/NEJMoa021583. PMID: 12490682.

Eustace JA, Coresh J, Kutchey C et al. Randomized double-blind trial of oral essential amino acids for dialysis-associated hypoalbuminemia. *Kidney Int* 2000; 57: 2527–2538.

Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U, Lameire N, Vanholder R. Behavior of non-protein-bound and protein-bound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug; 40(2):339-47.

Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, McComb A, Symons TB, Wolfe RR, Evans W. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr*. 2010 Feb;29(1):18-23. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.009. Epub 2009 May 5. PMID: 19419806.

Fouque D, McKenzie J, de Mutsert R et al. Use of a renal-specific oral supplement by haemodialysis patients with low protein intake does not increase the need for phosphate binders

and may prevent a decline in nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2902–2910.

Florens N, Juillard L. Large Middle Molecule and Albumin Removal: Why Should We Not Rest on Our Laurels? *Contrib Nephrol*. 2017; 191():178-187.

Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1099-107. doi: 10.1056/NEJMoa1103313. PMID: 21992122.

Fouque D, Pelletier S, Mafra D, Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011 Aug; 80(4):348-57.

Goldstein M, Yassa T, Dacouris N, McFarlane P. Multidisciplinary predialysis care and morbidity and mortality of patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Oct; 44(4):706-14.

Henderson LW, Beans E. Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int*. 1978 Nov;14(5):522-5. doi: 10.1038/ki.1978.157. PMID: 750697.

Henderson LW, Sanfelippo ML, Beans E. "On line" preparation of sterile pyrogen-free electrolyte solution. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1978;24:465-7. PMID: 716040.

Hiroshige K, Sonta T, Suda T et al. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1856–1862.

Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jan;87(1):150-5. doi: 10.1093/ajcn/87.1.150. PMID: 18175749.

Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, Kuhlmann MK, Stenvinkel P, TerWee P, Teta D, Wang AY, Wanner C; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013 Dec;84(6):1096-107. doi: 10.1038/ki.2013.147. Epub 2013 May 22. PMID: 23698226.

Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep; 76(3 Suppl 1):S1-S107.

- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1251-63. PMID: 11728958 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.29222>
- Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr.* 2003 Mar;133(3):855S-861S. doi: 10.1093/jn/133.3.855S. PMID: 12612169.
- Kirsch A.H., Lyko R., Nilsson L.G., Beck W., Amdahl M., Lechner P., Schneider A., Wanner C., Rosenkranz A.R., Krieter D.H. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017;32:165–172.
- Kneis C, Beck W, Boenisch O, Klefisch F, Deppisch R, Zickler D, Schindler R. Elimination of middle-sized uremic solutes with high-flux and high-cut-off membranes: a randomized in vivo study. *Blood Purif.* 2013; 36(3-4):287-94.
- Kohlová M, Amorim CG, Araújo A, Santos-Silva A, Solich P, Montenegro MCBS. The biocompatibility and bioactivity of hemodialysis membranes: their impact in end-stage renal disease. *J Artif Organs.* 2019 Mar; 22(1):14-28.
- Krieter DH, Canaud B. High permeability of dialysis membranes: what is the limit of albumin loss? *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Apr; 18(4):651-4.
- Lacson E Jr., Wang W, Zebrowski B et al. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 591–600.
- Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis. *Artif Organs.* 1978 May;2(2):150-3. doi: 10.1111/j.1525-1594.1978.tb03444.x. PMID: 687172.
- Leon JB, Albert JM, Gilchrist G et al. Improving albumin levels among hemodialysis patients: a community-based randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 28–36.
- Lin CC, Shih MH, Chen CD, Yeh SL. Effects of adequate dietary protein with whey protein, leucine, and vitamin D supplementation on sarcopenia in older adults: An open-label, parallel-group study. *Clin Nutr.* 2021 Mar;40(3):1323-1329. doi: 10.1016/j.clnu.2020.08.017. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32928579.
- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994 Mar;21(1):55-67. PMID: 8197257.
- Liu PJ, Ma F, Wang QY, He SL. The effects of oral nutritional supplements in patients with maintenance dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical

trials. PLoS One. 2018 Sep 13;13(9):e0203706. doi: 10.1371/journal.pone.0203706. PMID: 30212514; PMCID: PMC6136747.

Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, Basile C, David S, Feriani M, Montagna G, Di Iorio BR, Memoli B, Cravero R, Battaglia G, Zoccali C. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1798–1807.

Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S, De Simone W, Mandalari A, Brunori G, Amato M, Cianciaruso B, Zoccali C: Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:991–998.

Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L et al. Recent trials on hemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 2011; 171: 92–100.

Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Kidney Int* 1999;55:286–293.

Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645–654.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardisation Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.

Lukowsky LR, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Patterns and predictors of early mortality in incident hemodialysis patients: new insights. *Am J Nephrol*. 2012; 35(6):548-58.

Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V: Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202–1207.

Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, Soler J, Torres F, Campistol JM, Martinez-Castelao A; ESHOL Study Group: High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 487–497.

Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, Ferrero JA: Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 582–589.

Mah JY, Choy SW, Roberts MA, Desai AM, Corken M, Gwini SM, McMahon LP. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney

- disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 11;5(5):CD012616. doi: 10.1002/14651858.CD012616.pub2. PMID: 32390133; PMCID: PMC7212094.
- Manfredi SR, Nadaletto MAJ, Draibe AS, Canziani MEF. Técnicas dialíticas na doença renal crônica. In: Ajzen H, Schor N. Guia de nefrologia. 3 ed. Barueri: Manole, 2011.
- McQuillan R, Trpeski L, Fenton S, Lok CE. Modifiable risk factors for early mortality on hemodialysis. *Int J Nephrol*. 2012; 2012():435736.
- Meert N., Eloot S., Schepers E., Lemke H.D., Dhondt A., Glorieux G., Landschoot M.V., Waterloos M.A., Vanholder R. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011;26:2624–2630.
- Moretti HD, Johnson AM, Keeling-Hathaway TJ. Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2009; 19: 298–303.
- Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, Hegbrant J, Locatelli F, Vanholder R, Nubé MJ; EUDIAL – an official ERA-EDTA Working Group: Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial* 2014; 27: 119–127.
- Murtas S, Aquilani R, Deiana ML, Iadarola P, Secci R, Cadeddu M, Salis S, Serpi D, Bolasco P. Differences in Amino Acid Loss Between High-Efficiency Hemodialysis and Postdilution and Predilution Hemodiafiltration Using High Convection Volume Exchange-A New Metabolic Scenario? A Pilot Study. *J Ren Nutr*. 2019 Mar; 29(2):126-135.
- Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Jan;12(1):86-90. doi: 10.1097/MCO.0b013e32831cef8b. PMID: 19057193; PMCID: PMC2760315.
- Nerbass FB, Lima HN, Thomé FS, Vieira Neto OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian dialysis survey 2020. *J Bras Nefrol*. 2022 Fev 23; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0198>
- Park Y, Choi JE, Hwang HS. Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and frail elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108:1026-33.
- Payne RB, Carver ME, Morgan DB. Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. *J Clin Pathol*. 1979;32:56-60.
- Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, Gillespie BW, Hakim R, Rayner H, Fort J, Akizawa T, Tentori F, Pisoni RL. Worldwide, mortality risk is high

- soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):158-65. doi: 10.1038/ki.2013.252. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23802192; PMCID: PMC3877739.
- Roy T. Historical milestones of a long pathway. *Contrib Nephrol.* 2011;175:1-14. doi: 10.1159/000333622. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22188683.
- Sahathevan S, Khor BH, Ng HM, Gafor AHA, Mat Daud ZA, Mafra D, Karupaiah T. Understanding Development of Malnutrition in Hemodialysis Patients: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020 Oct 15;12(10):3147. doi: 10.3390/nu12103147. PMID: 33076282; PMCID: PMC7602515.
- Salame C, Eaton S, Grimble G, Davenport A. Protein Losses and Urea Nitrogen Underestimate Total Nitrogen Losses in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2018 Sep; 28(5):317-323.
- Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM et al. Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney Int* 1983;23: 80–88.
- Scribner BH. A personalized history of chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1990 Dec; 16(6):511-9.
- Sharma M, Rao M, Jacob S et al. A controlled trial of intermitente enteral nutrient supplementation in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2002; 12: 229–237.
- Slinin Y, Guo H, Gilbertson DT, Mau LW, Ensrud K, Collins AJ, Ishani A. Prehemodialysis care by dietitians and first-year mortality after initiation of hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 Oct; 58(4):583-90.
- Stratton RJ, Bircher G, Fouque D et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 387–405.
- Tietze IN, Pedersen EB. Effect of fish protein supplementation on aminoacid profile and nutritional status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 948–954.
- van der Sande FM, Kooman JP, Konings CJ, Leunissen KM: Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1916–1920.
- Williams B, Rodger RSC. Consensus conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:ix1-ix63
- World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry [text on the Internet]; 1995. Geneva: WHO; 1995 [Technical Report Series n° 854]. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/

Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, Kim H, Harada A, Arai H. Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:553 e1- e16.

Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, Hulko M, Boehler T, Glomb MA, Liehr K, Henning C, Templin M, Trojanowicz B, Ulrich C, Werner K, Fiedler R, Girndt M. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients-A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One*. 2017; 12(1):e0169024.

8. ANEXOS

ANEXO 1. Avaliação Subjetiva Global

A. História

1. Alteração no peso

Perda total nos últimos 6 meses: total = # _____ kg; % perda = _____

Alteração nas últimas duas semanas: () aumento () sem alteração () diminuição.

2. Alteração na ingestão alimentar

() sem alteração

() alterada () duração = # _____ semanas. Tipo:

() dieta sólida sub-ótima () dieta líquida completa () líquidos hipocalóricos () inanição.

3. Sintomas gastrintestinais (que persistam por > 2 semanas)

() nenhum () náusea () vômitos () diarreia () anorexia.

4. Capacidade funcional

() sem disfunção (capacidade completa)

() disfunção duração = # _____ semanas.

Tipo: () trabalho sub-ótimo () ambulatorio () acamado.

5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais

Diagnóstico primário (especificar) _____

Demanda metabólica (stress): () sem stress () baixo stress () stress moderado () stress elevado.

B. Exame Físico (para cada categoria, especificar: 0 = normal, 1+ = leve, 2+ = moderada, 3+ = grave).

_____ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax)

_____ perda muscular (quadríceps, deltóide)

_____ edema tornozelo

_____edema sacral

_____ascite

C. Avaliação subjetiva global (selecione uma)

() A = bem nutrido

() B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido

() C = gravemente desnutrido

ANEXO 2. Malnutrition-inflammation score

(A) História relatada pelo paciente:

1 - Mudança no peso seco (mudança total nos últimos 3-6 meses):

- () nenhuma mudança no peso seco ou perda de peso $<0,5\text{kg}$ (pontuação 0)
- () perda pequena de peso ($>0,5\text{kg}$ mas $<1\text{kg}$) (pontuação 1)
- () perda de peso $>1\text{kg}$ mas $<5\%$ (pontuação 2)
- () perda de peso $>5\text{kg}$ (pontuação 3)

2 - Ingestão alimentar:

- () bom apetite e sem deterioração do padrão de ingestão alimentar (pontuação 0)
- () ingestão sub-ótima de dieta sólida (pontuação 1)
- () diminuição moderada da dieta líquida total (pontuação 2)
- () líquida hipocalórica a jejum (pontuação 3)

3 - Sintomas gastrointestinais (GI):

- () sem sintomas, com bom apetite (pontuação 0)
- () sintomas leves, apetite ruim ou náuseas ocasionais (pontuação 1)
- () vômito ocasional ou sintomas GI moderados (pontuação 2)
- () diarreia ou vômito frequente, ou anorexia grave (pontuação 3)

4 - Capacidade funcional (alteração funcional relacionada à nutrição):

- () capacidade funcional normal para melhorada, sente-se bem (pontuação 0)
- () dificuldade ocasional com a ambulação, ou sente-se frequentemente cansado (pontuação 1)
- () dificuldade com atividades anteriormente independentes (ex.: ir ao banheiro) (pontuação 2)
- () confinado ao leito/cadeira, ou pouca para nenhuma atividade física (pontuação 3)

5- Comorbidade, incluindo o número de anos em diálise:

- () em diálise há menos de 1 ano, e saudável no restante (pontuação 0)
- () em diálise há 1-4 anos, ou comorbidade leve (excluindo PC*) (pontuação 1)
- () em diálise há >4 anos, ou comorbidade moderada (incluindo PC*) (pontuação 2)
- () qualquer comorbidade múltipla, grave (2 ou mais PC*) (pontuação 3)

(B) Exame físico (de acordo com os critérios da ASG):

6- Reservas diminuídas de gordura ou perda subcutânea (subocular, tríceps, bíceps e cintura)

() normal (sem mudança) (pontuação 0)

() leve (pontuação 1)

() moderado (pontuação 2)

() grave (pontuação 3)

7- Sinais de perda muscular (têmporas, clavícula, ombros, escápula, costelas, adutor, quadríceps, joelho, panturrilha):

() normal (sem mudança) (pontuação 0)

() leve (pontuação 1)

() moderado (pontuação 2)

() grave (pontuação 3)

(c) Índice de massa corporal:

8- índice de massa corporal: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{m})$

() $IMC > \text{ou} = 20 \text{ kg/m}^2$ (pontuação 0)

() $IMC 18-19,99 \text{ kg/m}^2$ (pontuação 1)

() $IMC 16-17,99 \text{ kg/m}^2$ (pontuação 2)

() $IMC < 16 \text{ kg/m}^2$ (pontuação 3)

(D) Parâmetros laboratoriais:

9- Albumina sérica:

() Albumina: $> \text{ou} = 4,0 \text{ g/dL}$ (pontuação 0)

() Albumina: $3,5-3,9 \text{ g/dL}$ (pontuação 1)

() Albumina: $3,0-3,4 \text{ g/dL}$ (pontuação 2)

() Albumina: $< 3,0 \text{ g/dL}$ (pontuação 3)

10- TIBC sérico (capacidade total de ligação do ferro)**

() TIBC $> 250 \text{ mg/dL}$ (pontuação 0)

() TIBC $= 200-249 \text{ mg/dL}$ (pontuação 1)

() TIBC = 150-199 mg/dL (pontuação 2)

() TIBC <150 mg/dL (pontuação 3)

Escore total =

Critérios de intervenção nutricional para risco/desnutrição propostos pela MIS:

MIS de 0 a 9 - acompanhar e estimular a alimentação adequada

MIS de 10 a 15 - reforçar a ingestão oral com alimentos normais

MIS de 16 a 20 - iniciar suplementos artesanais

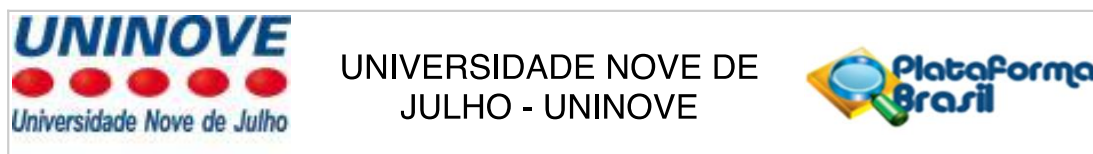
MIS de 21 a 25 - iniciar suplementos industrializados

MIS de 26 a 30 - indicar a alimentação via sonda

* PC: principais comorbidades incluem insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV, aids, doença arterial coronária severa, doença pulmonar obstrutiva crônica moderada a severa, sequela neurológica grave, doenças malignas metastáticas ou quimioterapia recente.

** Sugestão de incrementos equivalentes para transferrina sérica são > 200 (0), 170 a 200 (1), 140 a 170 (2), e < 140 mg/dL (3).

ANEXO 3. Aprovação pela Comissão de Ética



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, osmolaridade 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

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br



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 incapacidade 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

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 incapacidade 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

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 fístula 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

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



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.

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

Telefone: (11)3385-9010

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.962.842

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
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	23/08/2018 13:05:38	Rosilene Motta Elias	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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



UNIVERSIDADE NOVE DE
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 2.962.842

SAO PAULO, 15 de Outubro de 2018

Assinado por:
CHRISTIANE PAVANI
(Coordenador(a))

Endereço: VERGUEIRO n° 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br