

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA**

ALESSANDRA CAMPANI PIZZATO

**EFEITOS DA INGESTÃO PROTÉICA NA PROGRESSÃO DA
DOENÇA RENAL E NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIO E
OXIDATIVO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL
EM FASE PRÉ-DIÁLISE**

Porto Alegre
2006

ALESSANDRA CAMPANI PIZZATO

**EFEITOS DA INGESTÃO PROTÉICA NA PROGRESSÃO DA
DOENÇA RENAL E NOS PARÂMETROS INFLAMATÓRIO E
OXIDATIVO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL
EM FASE PRÉ-DIÁLISE**

Tese apresentada à Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, para obtenção do título de
Doutora em Ciências Médicas: Nefrologia.

Prof. Orientador: Dr. Roberto C. Manfro

Porto Alegre

2006

Dedico este trabalho

Aos meus queridos pais, Ayrdir e Sandra, meus grandes inspiradores, pelo amor incondicional, por me ensinarem os verdadeiros valores e princípios que me guiam, pela força com que me incentivaram para eu não perder o foco dos meus sonhos e lutar pelos meus ideais. Dedico a vocês tudo o que sou e o orgulho que tenho de completar mais essa etapa da minha caminhada.

Ao meu marido Ricardo, por ser meu grande amigo e companheiro, sempre compartilhando ansiedades e alegrias.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Nefrologia da UFRGS, que me proporcionou a realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Roberto Manfro, pela oportunidade e confiança em meu trabalho, aceitando me orientar neste estudo para a realização deste sonho. Obrigada!

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE), pelo apoio financeiro que me possibilitou a realização deste estudo.

Aos professores do curso de Pós-Graduação que contribuíram para o meu aperfeiçoamento.

Em especial, à monitora e agora Nutricionista, Fernanda Rodrigues, pela força, pela amizade, pela competência e importante participação em todas as etapas desta pesquisa. Obrigada!

À minha família, meus irmãos, Marcos e Marcelo, e minhas cunhadas Rafaela e Fabíola, pelo apoio e incentivo, e aos meus queridos sobrinhos, Valentina e Peter, por me encherem de energia e coragem em todos os momentos.

Às monitoras e, agora, também Nutricionistas, Mariana Gascue Alencastro e Betina Schmidt, pela dedicação e auxílio na coleta de dados deste estudo.

Aos amigos Flávia Borges e Steffan Frozen Stella, pela disponibilidade em me auxiliar nos problemas estatísticos, como também por estarem sempre por perto nos momentos importantes.

À grande amiga Maria Rita Cuervo, pela amizade, pelo apoio e pelo estímulo em lutar pelos meus objetivos.

Ao Dr. Sérgio Prezzi, pela boa vontade e auxílio na busca dos artigos para o referencial teórico deste estudo. Muito obrigada!

À Profa. Vânia Naomi Hirakata, por sua valiosa cooperação na orientação estatística.

Ao Prof. Francisco Veronese, pela colaboração do desenho epidemiológico deste estudo.

Aos colegas de Pós-Graduação, por compartilharem este período com carinho e respeito mútuo. Em especial, à Esther Aquino Dias, pela orientação quanto a todo processo de coleta e armazenamento do material do estudo. Obrigada!

Ao Dr. Antônio Balbinotto e aos residentes do serviço de Nefrologia que auxiliaram de forma importante na alocação dos participantes para este estudo.

Às minhas colegas de trabalho da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), pela força e compreensão durante este período de muita dedicação à Tese. Em especial, à Ana Maria Feoli, que me auxiliou na análise do Estado Oxidativo, junto ao Departamento de Bioquímica da UFRGS.

A Profa. Ionara Siqueira, que me orientou com seus conhecimentos e me ajudou em todo processo da análise dos dados do Estado Oxidativo dos pacientes do estudo. Agradeço o estímulo, a colaboração e a importante participação no meu crescimento profissional.

Às secretárias do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do curso de Pós- Graduação, por toda atenção e auxílio.

A Profa. e amiga Josemary Poli, pelo carinho e excelência na revisão deste trabalho.

Em especial, aos pacientes participantes deste estudo que tornaram possível a realização deste trabalho. A vocês, toda a minha gratidão e respeito.

Eu tenho aprendido que todos querem viver no alto da montanha, mas toda felicidade e crescimento ocorre quando você está escalando.

Eu aprendi que tenho muito a aprender e que, se alguém pensa saber tudo, é porque não aprendeu como convém aprender.

Willian Shakespeare

É necessário ter feito muito para compreender que não se faz o bastante.

RESUMO

Introdução: A maioria dos distúrbios metabólicos presentes na doença renal crônica (DRC) resulta, principalmente, do acúmulo de produtos do metabolismo do nitrogênio presentes nos alimentos ricos em proteínas. Dietas hiperprotéicas estão associadas à hiperperfusão, hipertensão e hiperfiltração glomerular e, conseqüentemente, à progressão da DRC. A dietoterapia tem um papel importante no tratamento da DRC, consistindo, principalmente, na redução da oferta diária de proteínas.

Objetivo: Verificar o efeito da intervenção dietoterápica no estado nutricional, na progressão da doença renal e nos parâmetros inflamatórios, lipídicos, estado oxidativo e níveis séricos de potássio, de pacientes com insuficiência renal crônica em fase pré-dialítica.

Pacientes e Métodos: Foi realizado um estudo prospectivo randomizado controlado cruzado em pacientes com DRC Estágio IV, em atendimento ambulatorial. O estudo constou de dois grupos de pacientes com DRC em fase pré-dialítica, que seguiram dois esquemas dietoterápicos diferentes, durante seis semanas: 21 pacientes iniciaram com prescrição de dieta normoprotéica (1 g/kg/dia) e 20 com prescrição de dieta hipoprotéica (0,6 g/kg/dia). Após esse período, os grupos inverteram as dietas. Foram avaliados parâmetros dietéticos, bioquímicos e antropométricos no momento basal e após seis e doze semanas. Os dados foram analisados segundo a intenção de tratamento na análise de *crossover* e por adesão à dieta hipoprotéica. Utilizaram-se testes ANOVA para medidas repetidas e correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi o de $P < 0,05$.

Resultados: Foram avaliados 41 pacientes. Apenas um paciente (2,4%) foi considerado desnutrido e 28 (68%) apresentaram sobrepeso ou obesidade. Dezesete pacientes (41,5%) foram considerados inflamados, de acordo com o nível de PCR. Houve baixa adesão à dieta hipoprotéica. Não se observou prejuízo no estado nutricional dos pacientes durante o seguimento de prescrição de dieta hipoprotéica. Nos pacientes não inflamados observou-se melhora nos parâmetros de função renal, ao passo que, nos inflamados, estes parâmetros apresentaram deterioração. Observaram-se correlações negativas significativas entre os níveis séricos de HDL-colesterol e creatinina; HDL-colesterol e IMC; e correlações positivas significativas entre colesterol-total e uréia; LDL-colesterol e uréia; PNA/kg e HDL, triglicerídios e tirosina; triglicerídios e fibrinogênio; triglicerídios e creatinina; uréia e albumina.

Conclusões: A adesão à dieta hipoprotéica foi muito pequena. A dieta hipoprotéica não interferiu no estado nutricional. A presença de inflamação influenciou, negativamente, a evolução da função renal. O perfil lipídico esteve relacionado ao estado nutricional, aos fatores de progressão da DRC e à inflamação; a lipoperoxidação esteve associada aos níveis séricos de albumina.

Palavras-chave: doença renal crônica; uremia; dieta hipoprotéica; inflamação; proteína C reativa; estresse oxidativo.

ABSTRACT

Background: Most metabolic disorders presented by patients with chronic renal disease (CRD) are mainly a result of accumulation of products of nitrogen metabolism, present in protein rich foods. High protein diets are associated with hyperperfusion, hypertension and hyperfiltration of the glomeruli and, as a consequence, may accelerate the progression of CRF. Nutritional therapy plays an important role in CRF treatment, consisting mainly in reduction of daily protein intake.

Objective: To verify the effect of nutrition therapy intervention on nutritional status, on renal disease progression and on inflammatory and lipid parameters, oxidative status and potassium serum levels in patients with chronic renal insufficiency in the pre dialysis period.

Patients and Methods: A crossover controlled prospective, randomized study in outpatients with stage IV CRD was carried out. The study consisted in the follow up of two groups of patients with CRD in the pre dialysis period. By randomization 21 patients were started on a 1g protein/kg/day diet prescription and 20 patients on low protein diet (0.6g/kg/day). After six weeks diets were reversed between the two groups and followed for another six week period. Dietetic, biochemical and anthropometric parameters were assessed at baseline and after 6 and 12 weeks. Data were analyzed according to the intention to treat approach in the crossover analysis and by adherence to the low protein diet. ANOVA for repeated measures and Spearman's correlation tests were used for statistical analysis. The significance level adopted was $P < 0.05$.

Results: 41 patients were evaluated. Only one patient (2.4%) was considered undernourished and 28 patients (68%) presented either over weighted or obese. Seventeen patients (41.5%) were considered inflamed according to the level of C reactive protein (CRP). Low adherence to the low protein diet was observed. Damage on nutritional status was not observed on low protein diet. In non-inflamed patients an improvement on renal function parameters was observed, whereas in the inflamed ones these parameters presented deterioration. Significant negative correlations between HDL-cholesterol serum levels and creatinine, HDL-cholesterol and body mass index (BMI) were observed. Significant positive correlations were observed between total cholesterol and urea, LDL-cholesterol and urea, PNA/kg and HDL, triglycerides and tyrosine, triglycerides and fibrinogen, triglycerides and creatinine, urea and albumin.

Conclusions: Patients adhered poorly to low protein diets. Low protein diet did not influence the nutritional status. Presence of inflammation influenced negatively the evolution of renal function. The lipid profile was related to the nutritional status, to the progression factors of CRF and to inflammation. Lipoperoxidation was associated to serum levels of albumin.

Key words: chronic renal failure, uremia, low protein diet, inflammation, C reactive protein, oxidative stress.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Classificação do estado nutricional pelo IMC segundo a Organização Mundial de Saúde.....	35
Tabela 2:	Características gerais dos participantes do estudo com relação ao estado nutricional e exames bioquímicos.....	45
Tabela 3:	Análise da adesão aos tratamentos dietoterápicos propostos (dieta hipoprotéica e normoprotéica), segundo o inquérito alimentar de 24 horas.....	46
Tabela 4:	Análise da adesão aos tratamentos dietoterápicos propostos (dieta hipoprotéica e normoprotéica), segundo o PNA.....	46
Tabela 5:	Descrição dos parâmetros laboratoriais do momento basal, e após a realização de cada intervenção dietoterápica (dieta hipo e normoprotéica), durante os três meses de seguimento do estudo de <i>crossover</i>	47
Tabela 6:	Valores de significância encontrados do efeito período e efeito tratamento-período na análise de <i>crossover</i>	48
Tabela 7:	Efeito do tratamento, da análise de <i>crossover</i> , sobre os parâmetros laboratoriais, após a realização de cada dieta (normo e hipoprotéica).....	49
Tabela 8:	Análise dos parâmetros laboratoriais de acordo com adesão a dieta hipoprotéica.....	50
Tabela 9:	Efeito da dieta hipoprotéica no estado nutricional (peso, IMC, albumina sérica).....	51
Tabela 10:	Análise dos parâmetros laboratoriais, de acordo com os níveis inflamatórios.....	52
Tabela 11:	Coefficiente de correlação de Spearman entre variáveis dos estados nutricional, inflamatório e oxidativo, PNA, e marcadores de progressão da DRC com o perfil lipídico.....	56
Tabela 12:	Coefficiente de correlação de Spearman entre variáveis dos estados nutricional e inflamatório, PNA com o estado oxidativo....	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Estágios da DRC.....	13
Figura 2:	Componentes da síndrome MIA	16
Figura 3:	Curva de sobrevivência atuarial, de acordo com o número de componentes da síndrome MIA.....	17
Figura 4:	Delineamento do estudo.....	33
Figura 5:	Evolução dos valores médios da depuração de creatinina endógena (DCE), de acordo com o estado inflamatório.....	53
Figura 6:	Evolução dos valores médios da creatinina sérica de acordo com o estado inflamatório.....	54
Figura 7:	Evolução dos valores médios de uréia sérica, de acordo com o estado inflamatório.....	55
Figura 8:	Correlação de Spearman entre Índice de Massa Corporal (IMC) e os níveis séricos de HDL-colesterol.....	56
Figura 9:	Correlação de Spearman entre os níveis séricos de creatinina e HDL-colesterol.....	57
Figura 10:	Correlação de Spearman entre os níveis séricos de creatinina e triglicerídios.....	57
Figura 11:	Correlação de Spearman entre os níveis séricos de uréia e colesterol total.....	58
Figura 12:	Correlação de Spearman entre os níveis séricos de uréia e LDL-colesterol.....	58
Figura 13:	Correlação de Spearman entre os níveis séricos de fibrinogênio e triglicerídios.....	59
Figura 14:	Correlação de Spearman entre os níveis séricos de tirosina e o aparecimento do nitrogênio protéico (PNA).....	60
Figura 15:	Correlação de Spearman entre os níveis séricos de albumina e a lipoperoxidação.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVB	–	Alto valor biológico
DCE	–	Depuração de creatinina endógena
DCV	–	Doença cardiovascular
DM	–	Diabete Mellitus
DP	–	Desvio padrão
DRC	–	Doença renal crônica
DVP	–	Doença vascular periférica
ECA	–	Enzima conversora de angiotensina
EO	–	Estresse oxidativo
ERO	–	Espécies reativas de oxigênio
FNT α	–	Fator de necrose tumoral alfa
GESF	–	Glomeruloesclerose segmentar e focal
HAS	–	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	–	Lipoproteína de alta densidade
IAM	–	Infarto agudo do miocárdio
IL 6	–	Interleucina-6
IMC	–	Índice de massa corporal
IRC	–	Insuficiência renal crônica
K/DOQI	–	<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
LDL	–	Lipoproteína de baixa densidade
MDRD	–	Modificação de Dieta em Doença Renal (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>)
MIA	–	Desnutrição, inflamação e aterosclerose
NHS	–	<i>Nurses' Health Study</i>
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
PAVB	–	Proteínas de alto valor biológico
PCR	–	Proteína C reativa
PCR-as	–	PCR de alta-sensibilidade
PHS	–	<i>Physicians' Health Study</i>
PI	–	Peso ideal
PNA	–	Equivalente Protéico do Aparecimento de Nitrogênio (<i>Protein Equivalent of Total Nitrogen Appearance</i>)
PTH	–	Hormônio da paratireóide
RDA	–	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
SCA	–	Síndrome coronariana aguda
TBA	–	Ácido tiobarbitúrico
TFG	–	Taxa de filtração glomerular
TRS	–	Terapia renal substitutiva
UA	–	Unidades arbitrárias
USA	–	Estados Unidos da América
WHS	–	<i>Women's Health Study</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	12
1.2 EPIDEMIOLOGIA E CAUSAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	13
1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	14
1.4 PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	15
1.5 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À DOENÇA RENAL CRÔNICA	16
1.5.1 Síndrome MIA (Desnutrição, Inflamação e Aterosclerose)	16
1.5.2 Inflamação	18
1.5.3 Dislipidemia e Aterosclerose	19
1.5.4 Estresse Oxidativo	20
1.6 MANEJO NUTRICIONAL NA DOENÇA RENAL CRÔNICA	21
1.6.1 Energia	22
1.6.2 Proteínas	23
1.6.3 Sódio	27
1.6.4 Potássio	28
1.6.5 Cálcio e Fósforo	29
2 OBJETIVOS	31
2.1 OBJETIVO GERAL	31
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3 PACIENTES E MÉTODOS	32
3.1 DELINEAMENTO	32
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	32
3.3 COLETA DE DADOS	34
3.3.1 Avaliação Antropométrica	34
3.3.2 Intervenção Dietoterápica	35
3.3.3 Avaliação Dietética	36
3.3.4 Avaliação Bioquímica	38
3.4 ANÁLISE DE DADOS	42
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	43
4 RESULTADOS	44
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS	74
APÊNDICES	82
APÊNDICE A: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	83
APÊNDICE B: FLUXOGRAMA DA PESQUISA	85
APÊNDICE C: REGISTRO ALIMENTAR	86
APÊNDICE D: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	87

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é definida como a presença de lesão renal, associada ou não à diminuição da filtração glomerular por um período igual ou superior a três meses¹. É uma doença multifatorial, caracterizada pelo curso progressivo com esgotamento da função renal de depuração^{2,3}. Quando a doença atinge o estágio terminal, e os rins não conseguem mais manter a homeostase do meio interno, é necessário iniciar-se uma terapia substitutiva da função renal de manutenção, como por exemplo: hemodiálise, diálise peritoneal e transplante^{4,5}.

A presença da DRC deve ser estabelecida com base na presença de lesão renal e no nível de função, estimada pela taxa de filtração glomerular (TFG), independente do diagnóstico^{1,6}. A TFG pode ser estimada pela medida da DCE (depuração de creatinina endógena) por meio de diferentes fórmulas. Atualmente, as fórmulas mais preconizadas são as de Cockcroft-Gault e a proposta no estudo MDRD (*Modified Diet in Renal Disease*)^{7,8}.

A DRC é classificada em cinco estágios (Figura 1): Estágio I – TFG ≥ 90 mL/min/1,73m², que representa lesão renal com função renal normal (filtração glomerular preservada); Estágio II – TFG entre 60-89 mL/min/1,73m², que equivale à insuficiência renal (IR) leve ou funcional (uréia e creatinina plasmáticas normais, sem sinais ou sintomas clínicos importantes); Estágio III – TFG está entre 30-59 mL/min/1,73m², que corresponde à IR moderada ou laboratorial (discretos sinais e sintomas de uremia); Estágio IV – TFG entre 15–29 mL/min/1,73m², que indica IR severa ou clínica (síndrome urêmica); e Estágio V – TFG < 15 mL/min/1,73m², que equivale à IR terminal ou dialítica¹.

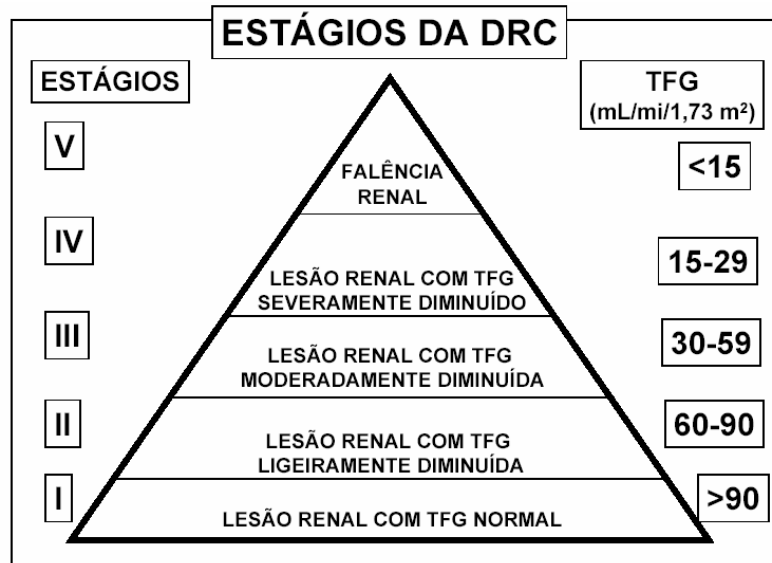


Figura 1: Estágios da DRC¹

Nota: DRC: doença renal crônica; TFG= taxa de filtração glomerular

Existem alguns fatores de risco não modificáveis para a progressão da doença como: idade avançada, risco étnico (maior incidência em afro-descendentes) e sexo masculino. Entretanto, o controle da pressão arterial, da proteinúria, da glicemia e das dislipidemias, além do estímulo à cessação do tabagismo e incentivo à prática de atividade física, constituem possibilidades de modificação de fatores de risco⁵.

1.2 EPIDEMIOLOGIA E CAUSAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A incidência da DRC vem aumentando em todo mundo e apresenta elevada morbidade e letalidade, mesmo na fase pré-dialítica^{2,3}. Estudos recentes têm apontado que a DRC é um problema de saúde pública devido a quatro fatores⁹: a) atinge uma elevada porção da população, com crescente incidência e tendendo a aumentar no futuro; b) atinge, desigualmente, diferentes segmentos da população; c) existem evidências de estratégias preventivas (políticas, econômicas e ambientais) que podem reduzir esta condição; d) existem evidências de que estas estratégias preventivas ainda não estão sendo realizadas⁹. Nos Estados Unidos da América

(USA), a DRC terminal atinge, aproximadamente, 2.175 mil indivíduos¹⁰. No Brasil, existem poucos dados sobre a real prevalência da doença, tendo em vista que existe acesso limitado de atendimento médico à parte da população¹¹. Num estudo recente, Passos e colaboradores¹² observaram uma baixa prevalência de níveis séricos de creatinina aumentados na população adulta (0,5%) e idosa (5,1%) do estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil. De acordo com os últimos dados epidemiológicos disponíveis, a prevalência de pacientes em diálise, no estado do Rio Grande do Sul, é de 61,53 por 100.000 habitantes¹³.

De acordo com evidências epidemiológicas registradas na última década, a glomerulonefrite é uma causa freqüente de insuficiência renal crônica (IRC) no Brasil, atingindo, aproximadamente, 20% dos casos. Recentemente, a nefroesclerose hipertensiva e o Diabete Mellitus (DM) têm sido responsáveis pela DRC terminal no Brasil em, aproximadamente, 24% e 14%, respectivamente¹⁴. Entretanto, nos Estados Unidos da América (USA), a nefropatia diabética (ND) e nefroesclerose hipertensiva juntas são responsáveis por, aproximadamente, 60% das causas de IRC dos pacientes em tratamento dialítico¹⁰. Outras causas de IRC são: pielonefrite crônica, nefrite intersticial crônica, doença renovascular, rins policísticos, nefrolitíase e outras formas de uropatia obstrutiva, malformações congênitas e causas desconhecidas^{1,3}.

1.3 MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A síndrome urêmica ou uremia é o conjunto de sinais e sintomas provocados por anormalidades fisiológicas e bioquímicas que ocorrem na falência renal³. Resulta do acúmulo no organismo de água e solutos que deveriam ser eliminados pelos rins, sendo sua toxicidade dependente da concentração destes¹⁵. A ingestão excessiva de proteínas e o estado de hipercatabolismo aceleram o aparecimento da síndrome urêmica¹⁶.

As anormalidades séricas incluem aumento de uréia, creatinina, fósforo, ácido úrico, potássio, magnésio, fosfatase alcalina, paratormônio, glicose, colesterol e triglicerídios; e diminuição de bicarbonato, cálcio, ferro, albumina, calcitriol e

eritropoetina. Dentre as alterações urinárias, destaca-se a proteinúria^{3,17}. Essas manifestações ocorrem em graus diferentes, dependendo da gravidade, duração e causa da insuficiência renal³.

A síndrome urêmica repercute com alterações em diversos órgãos e sistemas: no sistema digestório, os principais achados são náuseas, vômitos e anorexia; no sistema cardiovascular, HAS, edema, insuficiência cardíaca e aterosclerose; no sistema músculo-esquelético, osteodistrofia renal; no sistema dermatológico, prurido persistente (hiperfosfatemia); no sistema hematológico, anemia (diminuição da produção de eritropoetina); e no sistema endócrino, intolerância à glicose, dislipidemia, hiperparatireoidismo^{18,19}.

1.4 PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Segundo a teoria de Brenner, com a diminuição do número de néfrons funcionantes, os glomérulos dos néfrons remanescentes sofrem um processo de hipertrofia devido à hiperperfusão (hiperfluxo sangüíneo) conseqüente à redução do leito capilar glomerular total e vasodilatação de suas arteríolas aferentes. Essa hiperperfusão leva à hipertensão glomerular com conseqüente hiperfiltração glomerular e lesão das estruturas glomerulares. Essas alterações funcionais e morfológicas levam à diminuição da permeabilidade e seletividade glomerular e, conseqüentemente, ao surgimento da proteinúria, lesivas às estruturas tubulares, que estimula a proliferação mesangial, ao mesmo tempo em que as proteínas passam a ser reabsorvidas, em grande escala, pelo túbulo contorcido proximal^{16,20}.

A HAS é um fator importante na progressão da DRC, principalmente quando associada à hipertensão glomerular. O excesso de ingestão protéica também está relacionado à progressão da DRC, sendo demonstrado em estudos experimentais e clínicos, hiperperfusão, hipertensão e hiperfiltração glomerular com dietas hiperprotéicas^{20,21}. Outra causa importante é o uso de medicamentos, tais como analgésicos e antiinflamatórios não esteróides que, muitas vezes, são de uso crônico, principalmente, em pacientes idosos portadores de doenças crônicas de origem óssea¹⁶.

1.5 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À DOENÇA RENAL CRÔNICA

1.5.1 Síndrome MIA (Desnutrição, Inflamação e Aterosclerose)

Tem sido descrita, na literatura, a associação entre desnutrição, inflamação e aterosclerose, referida como síndrome MIA. A prevalência desta síndrome é elevada em pacientes em pré-diálise, como também em pacientes em tratamento dialítico^{22,23,24}. Stenvinkel e colaboradores²² definem que a inflamação, evidenciada pelo aumento das citocinas e da PCR, pode causar desnutrição e processo aterosclerótico da doença cardiovascular (DCV), através de diversos mecanismos (Figura 2).



Figura 2: Componentes da síndrome MIA²³

Conforme evidenciado na Figura 3, esta síndrome está associada com elevadas taxas de mortalidade, sendo que, na medida em que seus componentes se somam, há um aumento da mortalidade^{22,24}.

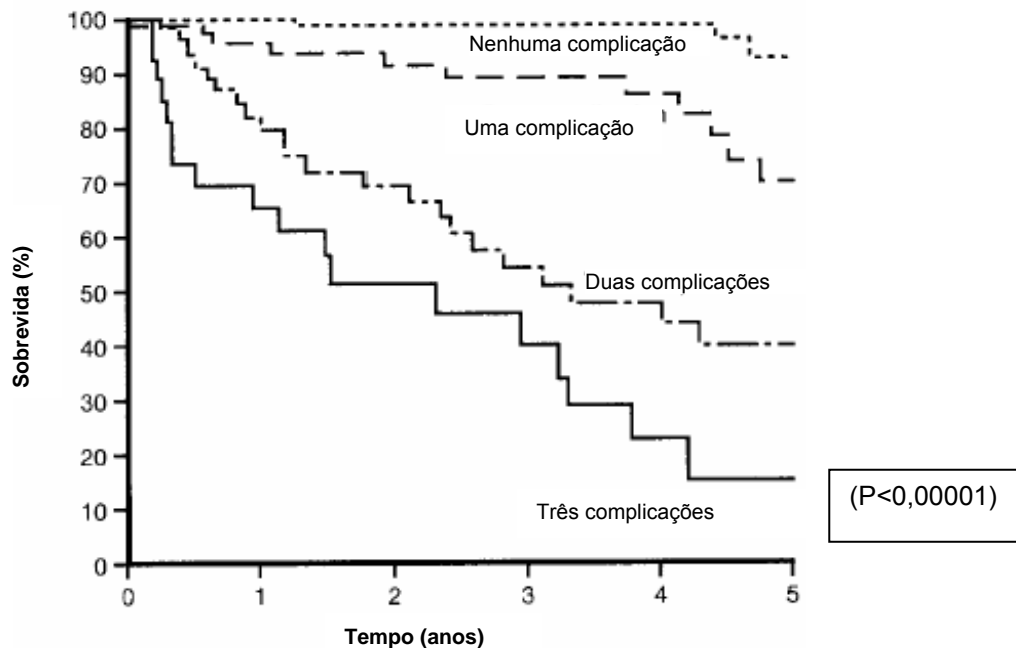


Figura 3: Curva de sobrevivida atuarial, de acordo com o número de componentes da síndrome MIA

Nota: Modificado de Pecoits-Filho et al, Jornal Brasileiro de Nefrologia (2002)²⁴

A desnutrição energético-protéica desenvolve-se durante o curso da DRC e está associada a desfechos adversos¹. O declínio do estado nutricional em pacientes com DRC pode ser causado por distúrbios no metabolismo protéico e energético, desajustes hormonais, como também pela redução espontânea da ingestão alimentar²⁵.

Alguns estudos referem que o estado inflamatório pode contribuir para o desequilíbrio dos padrões de proteínas, em especial a albumina^{26,27}, sendo responsável pelo efeito da hipoalbuminemia na mortalidade em pacientes com DRC^{27,28}. Também há indícios de que a desnutrição favoreça a liberação de fatores inflamatórios e aterogênicos³.

Portanto, a monitorização do estado nutricional deve ser feita, regularmente, visto que os efeitos deletérios da desnutrição, nas fases pré-dialíticas, estendem-se por muito tempo^{1,29-31}.

1.5.2 Inflamação

A IRC *per se* contribui para o aparecimento do quadro inflamatório. O estado inflamatório crônico da uremia está associado à produção anormal de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (FNT α), interleucina-6 (IL 6), e traz, como consequência, a elevação de proteínas de fase aguda, como por exemplo, a proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio, estando associadas ao hipermetabolismo e desnutrição, entre outras alterações³. A PCR é apontada como preditora de DCV em pacientes com DRC^{23,24,32}. Alguns estudos têm demonstrado elevação nos níveis séricos de IL 1 e IL 6 e o FNT α em pacientes com IRC, tanto pré-diálise quanto em tratamento dialítico³³. Outros estudos demonstraram forte correlação entre inflamação, avaliada pela medida da PCR, e mortalidade em pacientes urêmicos em tratamento dialítico^{25,28,34,35}.

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida nos hepatócitos em resposta ao estímulo de citocinas, em especial a IL-6, que induz sua expressão e liberação na corrente sanguínea³⁶. A PCR apresenta meia vida longa, em torno de 19 horas, estabilidade plasmática, ausência de variação circadiana, facilidade de mensuração e possui ensaios padronizados, precisos e de alta sensibilidade, tanto para plasma fresco, armazenado ou congelado, com resultados semelhantes³⁷.

A PCR de alta-sensibilidade (PCR-as) apresenta coeficiente de variação inferior a 10%, com valores determinados entre 0,3 a 10 mg/l, tendo uma distribuição normal na população, com mais de 95% dos indivíduos apresentando valores inferiores a 10mg/l. Em indivíduos estáveis, os pontos de corte sugeridos são categorizados em baixo risco (<1 mg/l), risco intermediário (1,0 a 3,0 mg/l) e alto risco (>3,0 mg/l), correspondendo aos tertis na população adulta saudável. Sabe-se que o tertil superior apresenta um risco cardiovascular aproximadamente duas vezes maior que o tertil mais baixo³⁸. Nascimento e colaboradores³⁹ observaram que valor

de PCR > 5,1 mg/dL é preditor de mortalidade em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico.

Dados de diversos ensaios clínicos conduzidos em populações livres de doença na inclusão, como o PHS (*Physicians' Health Study*), o estudo MONICA, o WHS (*Women's Health Study*), o NHS (*Nurses' Health Study*), apontam a PCR-as como preditora independente de risco cardiovascular em homens e mulheres saudáveis, comprovando que a inflamação de baixo grau é marcadora de doença arterial coronariana nestes grupos⁴⁰⁻⁴⁴.

Estudos apontam que níveis elevados de PCR estão associados com obesidade e risco de desenvolver DM tipo 2, e que medidas de intensificação de dieta e programas de atividade física parecem ser apropriados para aqueles indivíduos com níveis elevados⁴⁵.

1.5.3 Dislipidemia e Aterosclerose

A DRC *per se* está associada a fatores de risco clássicos da DCV e da uremia, como: expansão de volume crônico, anemia, distúrbio do metabolismo do cálcio x fósforo, hiperhomocisteinemia e estado microinflamatório associado ao estresse oxidativo (EO)^{46,47}. A disfunção endotelial, precursora da aterosclerose, está presente na uremia e correlaciona-se ao estado inflamatório e ao EO³. Sabe-se que os leucócitos, normalmente, aderem pouco ao endotélio íntegro. Entretanto, existem situações pró-inflamatórias, como por exemplo: DM, HAS, tabagismo, dislipidemia e obesidade, em que ocorre disfunção endotelial, e as células endoteliais passam a expressar moléculas de adesão na sua superfície. Essas moléculas atraem leucócitos circulantes, desencadeando a cascata inflamatória. Uma vez aderidos ao endotélio, os leucócitos penetram na camada íntima dos vasos, liberando fatores quimioatrativos que perpetuam a resposta inflamatória pela liberação de citocinas, FNT α e fatores de crescimento que estimulam macrófagos a fagocitar lipoproteínas circulantes^{37,48}.

O processo inflamatório em desenvolvimento induz, também, à oxidação de lipoproteínas⁴⁹. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL), ao serem captadas,

sofrem um processo oxidativo que induz a formação de novas moléculas de adesão, assim como a proliferação das células musculares lisas da parede arterial. Estas últimas produzem elastases e colagenases em resposta ao processo inflamatório, capazes de enfraquecer a capa fibrosa, favorecendo a possibilidade de ruptura. Uma vez precipitada a ruptura da placa, ocorre liberação de fatores pró-coagulantes, ativação da formação do trombo, com conseqüente oclusão aguda do vaso³⁷. Dessa forma, o processo inflamatório não somente promove o início do processo aterosclerótico, como parece contribuir para a precipitação da síndrome coronariana aguda (SCA).

1.5.4 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo (EO) é definido como o desequilíbrio entre a quantidade de agentes pró-oxidantes e a capacidade de defesa antioxidante do indivíduo, ocasionando dano tecidual⁵⁰. Os oxidantes são compostos altamente reativos que possuem meia-vida de apenas alguns segundos, o que dificulta sua determinação *in vivo*. Entretanto, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos, após serem modificados pelas espécies reativas de oxigênio (ERO), têm meias-vida que variam de horas a semanas, o que os torna marcadores ideais do EO⁵¹.

Na DRC, pode ocorrer ativação imprópria e crônica do mecanismo oxidativo, resultando em dano e morte celular⁵². Estudos apontam que o EO na DRC resulta de diversos mecanismos, entre eles, o estado urêmico e as inúmeras comorbidades presentes no paciente com IRC⁵³. O EO tem sido considerado um importante fator de desenvolvimento da disfunção endotelial e aterogênese. Radicais livres estão envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose por gerar LDL oxidado que, por meio de vários mecanismos, danificam a parede celular e causam placas ateroscleróticas⁵⁴.

O dano oxidativo provoca modificações bioquímicas e estruturais das proteínas e aminoácidos, podendo levar a alterações funcionais, com perda de suas propriedades metabólicas, enzimáticas e imunológicas⁵⁵. Alguns estudos têm evidenciado associação de aterosclerose, inflamação e estresse oxidativo em

pacientes com DRC^{50,56}. Oberg e colaboradores⁵⁰ demonstraram que pacientes com DRC Estágios III a V apresentam múltiplos marcadores de EO e inflamação elevada em comparação com indivíduos normais. Pacientes com DRC apresentam evidências de EO aumentado, incluindo aumento na peroxidação lipídica e produtos avançados da oxidação protéica (PAOPs).

Em indivíduos saudáveis, os antioxidantes que formam um sistema protetor contra toxicidade, mediada pelas EROs, são tanto de origem endógena quanto de compostos provenientes da dieta⁴⁷. Eles têm um papel de modular as funções das células, como a produção de ERO, expansão de moléculas de adesão e/ou células de proliferação⁵³. Na IRC, os pacientes ingerem uma menor quantidade de antioxidantes na alimentação, visto que os principais alimentos com esta característica estão presentes em frutas e vegetais frescos que, em geral, são restritos na sua alimentação devido ao risco de hipercalemia, situação que fica agravada quando o paciente inicia o tratamento dialítico^{53,57}.

1.6 MANEJO NUTRICIONAL NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

No Brasil, as atenções aos pacientes com DRC se restringem, quase que exclusivamente, aos que se encontram em estágios mais avançados. Contudo, este curso progressivo pode ser atenuado pelo diagnóstico precoce e por medidas multidisciplinares em tempo hábil. O diagnóstico e o tratamento das complicações e comorbidades são estratégias fundamentais no manuseio adequado da doença^{1,5,30}.

O uso de técnicas efetivas de monitoramento do estado nutricional é um componente essencial para prevenir ou tratar a desnutrição ou obesidade⁵⁸. Os pacientes podem ser avaliados por diferentes critérios, como por exemplo: marcadores bioquímicos, com os níveis séricos de albumina, embora apresente limitações, visto que está aumentado na desidratação, diminuído na retenção hídrica e na inflamação; avaliação antropométrica, com a mensuração do peso atual livre de edema e índice de massa corporal (IMC); avaliação da ingestão dietética (entrevistas ou diários dietéticos), comparando com as recomendações vigentes, como também

com o Equivalente Protéico do Aparecimento de Nitrogênio (PNA) – *Protein Equivalent of Total Nitrogen Appearance*, entre outros^{5,58,59}.

O manejo nutricional, na fase pré-dialítica da IRC, que faz parte do denominado tratamento conservador, consiste em medidas preventivas para reduzir a toxicidade urêmica e retardar a progressão para a falência renal, além de prevenir e/ou tratar diversas complicações da própria doença, como: osteodistrofia renal, HAS, distúrbios eletrolíticos e acidose metabólica. Atualmente, estudos têm comprovado que o estrito controle da pressão arterial e da glicemia retardam a progressão da DRC¹⁶. A dietoterapia tem um papel muito importante, consistindo, principalmente, na redução da oferta diária de proteínas^{17,60}.

1.6.1 Energia

Estudos mostram que pacientes, nessa fase da DRC, mesmo quando submetidos à restrição protéica, apresentam necessidades energéticas muito semelhantes àquelas de indivíduos saudáveis com atividade física leve. No estudo de Kopple e colaboradores⁶¹, observou-se que a ingestão energética de 25kcal/kg/dia promove o balanço nitrogenado neutro ou positivo, mantendo a massa muscular e reduzindo a uremia. Este estudo observou correlação entre oferta calórica e aparecimento de nitrogênio uréico, em que quanto maior a energia ofertada, menor é a geração de uréia, visto que menos proteína está sendo oxidada⁶¹. A recomendação de energia, segundo o *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*⁵⁸, é 35kcal/kg/dia para pacientes com menos de 60 anos, e 30-35kcal/kg/dia para aqueles com 60 anos ou mais.

A ingestão equilibrada de carboidratos e de lipídios é fundamental para garantir o adequado aporte energético e, conseqüentemente, a adequada utilização das proteínas. É fundamental adequar a qualidade dos carboidratos, uma vez que a DRC está relacionada à intolerância à glicose e, conseqüentemente, ao risco de desenvolvimento de DM. A qualidade dos lipídios da dieta também deve ser adequada, visto que a dislipidemia é muito freqüente neste grupo de pacientes. A dislipidemia está associada à progressão da DRC, uma vez que está envolvida na

gênese e na piora da esclerose glomerular e, possivelmente, fibrose intersticial, interagindo com estresse oxidativo, dano hipóxico e inflamação³.

1.6.2 Proteínas

A função das proteínas é manter ou restaurar a massa magra corporal. Segundo as diretrizes clínicas de nutrição na DRC⁵⁸, é recomendada dieta hipoprotéica para pacientes em tratamento conservador como forma de diminuir a progressão da DR, retardando o aparecimento de sintomas urêmicos e a necessidade de tratamento dialítico, como também melhorando as complicações metabólicas da uremia, como: neuropatia periférica, resistência à insulina, peroxidação da camada lipídica eritrocitária e a osteodistrofia, com exceção da anemia^{21,62}. Os pacientes com DRC, seguindo uma dieta restrita em proteínas, são capazes de ativar mecanismos adaptativos que possibilitam a manutenção do balanço nitrogenado e do estado nutricional, mesmo reduzida a ingestão protéica, desde que as necessidades energéticas sejam adequadas⁵⁹.

A maioria dos distúrbios resulta do acúmulo de produtos do metabolismo do nitrogênio, íons de hidrogênio, fosfatos e íons inorgânicos que são contidos nos alimentos ricos em proteínas²⁹. Há muito tempo, a uréia foi estabelecida como o principal produto do metabolismo das proteínas, podendo ser ou não tóxica, servindo como um identificador para o acúmulo de outras toxinas³¹. Mandayam e Mitch³¹ identificaram que a dieta hiperprotéica está associada a um aumento na ingestão de sódio, fósforo, ácido úrico e compostos nitrogenados, que são potencialmente tóxicos. Dessa forma, pode-se supor que a dieta hipoprotéica também tenha um efeito protetor no controle da HAS.

Estudos experimentais identificaram vantagens da dieta hipoprotéica na DRC. Hostetter e colaboradores⁶³ realizaram um estudo com ratos alocados para receber dietas com diferentes quotas protéicas, visando avaliar alterações hemodinâmicas glomerulares. Verificaram que a dieta hipoprotéica diminuiu, significativamente, os padrões hemodinâmicos, sendo observado que a TFG em néfron único foi de

38,2±6,2ml/min nos ratos, realizando a dieta hipoprotéica, em comparação a 62,5±6,4ml/min nos ratos que receberam a dieta normoprotéica (P<0,025).

Jacob e colaboradores⁶⁴ realizaram um estudo experimental controlado, duplo cego, com 38 cachorros com IRC, durante dois anos de seguimento. Os cachorros foram randomizados a receber dietas com quotas protéicas diferentes, uma normoprotéica e outra hipoprotéica, sendo observado que a dieta restrita em proteínas retardou os sintomas urêmicos e a mortalidade, além de diminuir o declínio da TFG e, conseqüentemente, a taxa de progressão da DRC.

Alguns estudos mostraram que a dieta hipoprotéica com 0,6g/kg/dia pode ser realizada com segurança, desde que as necessidades de energia sejam alcançadas para evitar um balanço nitrogenado negativo^{59,65,66}. A dieta deve conter de 50-60% de proteínas de alto valor biológico (PAVB), para garantir o adequado aporte de aminoácidos essenciais. Segundo o K/DOQI⁵⁸, para uma TFG menor que 25mL/min/1,73m², é preconizado 0,6g de proteína/kg/dia; entretanto, para pacientes que apresentam dificuldade de adesão ao tratamento, é indicada uma oferta protéica de 0,75g/kg/dia. Para os diabéticos descompensados, ou seja, em estado catabólico, visto a estimulação da degradação protéica e supressão da síntese protéica, as recomendações são de 0,7-0,8g/kg/dia, a fim de manter balanço nitrogenado adequado. Nas fases mais avançadas da falência renal (TFG<25mL/minuto), além da dieta hipoprotéica convencional (0,6g/kg/dia), pode-se optar por uma dieta muito restrita em proteínas com 0,3g/kg/dia, suplementada com uma mistura de aminoácidos essenciais e/ou cetoácidos⁵⁹. Estudos recentes apontam que esta dieta muito restrita em proteína, vegetariana, melhora fatores de risco clássicos de DCV, diminui EO e estado inflamatório⁶⁷.

Alguns autores referem ser possível uma dieta pobre em proteínas com 0,8g/kg/dia para pacientes em tratamento conservador, divergindo das recomendações do K/DOQI⁶⁸.

O estudo multicêntrico Modificação de Dieta em Doença Renal (*Modification of Diet in Renal Disease - MDRD*)⁶⁶ foi um dos primeiros a avaliar o impacto da ingestão protéica na DRC, avaliando 840 pacientes com IRC. Os pacientes foram divididos em dois estudos. No primeiro, foram avaliados 585 pacientes com IRC com TGF entre 25-55mL/min/1,73m², que foram randomizados para dietas com diferentes

quotas protéicas: 1,3g/kg e 0,58g/kg. Os grupos também foram separados quanto aos níveis de pressão arterial, usual ou baixa. Nos primeiros quatro meses do estudo, observou-se maior declínio da TFG no grupo com dieta hipoprotéica e pressão arterial baixa. Após este período, a taxa de declínio foi 28% menor no grupo com dieta hipoprotéica ($p < 0,009$) e 25% menor no grupo com pressão arterial baixa ($p < 0,006$). Ao final dos três anos do estudo, não foi observada diferença significativa na taxa de declínio da TFG entre os dois grupos, não sendo considerada esta diferença na prática substancial para efeitos clínicos⁶⁹. Entretanto, o grupo que foi alocado para receber dieta com 1,3g de proteína/kg teve ingestão média de 1,13 g de proteína/kg; e o grupo alocado para 0,58g de proteína/kg ingeriu, em média, 0,8 g de proteína/kg, sendo uma das limitações do estudo.

O segundo estudo do MDRD⁶⁶ analisou 255 pacientes com IRC com TFG entre 13-24mL/min/1,73m². Os pacientes foram randomizados a receber dieta com 0,58g de proteína/kg e 0,3g de proteínas/kg adicionada com aminoácidos essenciais e cetoácidos; os grupos foram, também, separados quanto à pressão arterial usual ou baixa. Não houve diferenças na taxa de declínio da filtração glomerular entre os grupos de dieta e PA. Entretanto, também, não houve o cumprimento da dieta proposta inicialmente no estudo, sendo observada uma ingestão média de 0,73g de proteína/kg, no grupo alocado para dieta com 0,58g de proteína/kg; e 0,66g de proteínas/kg, no grupo alocado para dieta muito restrita em proteína, adicionada com aminoácidos essenciais e cetoácidos⁶⁹.

Levey e colaboradores⁷⁰ reanalisaram os dados do MDRD de acordo com a dieta efetivamente realizada. Observaram que uma redução de 0,2g de proteína/kg está correlacionada com uma redução da taxa de declínio da TFG em 1,15mL/min/ano. Isto equivale a uma redução de 29% na taxa média de declínio da TFG, implicando em 41% de prolongamento da sobrevida renal⁶⁹.

Hansen e colaboradores⁷¹ conduziram um estudo com quatro anos de acompanhamento com 82 pacientes com DM tipo I com nefropatia diabética, sendo alocados 41 pacientes para receber dieta hipoprotéica e 41 dieta usual. Observou-se que o grupo alocado para ingerir 0,6g/kg ingeriu, em média, 0,89g/kg, e o grupo com dieta usual ingeriu, em média, 1,02g/kg, sendo significativa a diferença entre os grupos. O desfecho combinado DRC terminal ou óbito foi observado em 27% dos

pacientes que seguiam a dieta usual em comparação a 10% dos que seguiam a hipoprotéica ($p=0,042$). O risco relativo (RR) de DRC terminal ou morte foi de 0,23 (IC 95% 0,07 a 0,72; $p=0,01$) para pacientes realizando dieta hipoprotéica em relação à normoprotéica. Estes achados indicam que a restrição protéica moderada melhora o prognóstico de diabéticos do tipo I com nefropatia diabética progressiva, assim como melhora o efeito do tratamento anti-hipertensivo.

Em estudo de metanálise com oito ensaios clínicos, envolvendo um total de 1524 pacientes com DRC, comparou-se o teor protéico das dietas, com 763 pacientes realizando dieta hipoprotéica e 761 com dieta hiperprotéica. Demonstrou-se que pacientes com redução da ingestão protéica reduziram a ocorrência de morte em até 31%, comparando-se com grupos de pacientes com elevada ingestão protéica, sendo observado que é necessário tratar dois de 56 pacientes para evitar uma morte renal. Todavia, o nível apropriado de ingestão protéica não pode ser confirmado pelos estudos analisados⁷².

Em outro estudo de metanálise, analisaram-se treze ensaios clínicos controlados, envolvendo um total de 1919 pacientes com DRC. Neste, a restrição protéica diminuiu a taxa de declínio da TFG estimada em apenas 0,53mL/min/ano (IC 95% 0,08 a 0,98mL/min/ano). Este declínio da TFG é considerado de baixa magnitude⁷³.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda para adultos normais uma ingestão protéica diária baseada na RDA (*Recommended Dietary Allowances*) ou 0,8g/kg de peso ideal/dia e um mínimo de 0,6g/kg de peso ideal/dia. A proteína ingerida, além do recomendado, não é utilizada para reserva protéica, sendo o excesso simplesmente convertido à uréia ou a outros compostos nitrogenados, os quais, com o acúmulo, e associados a ácidos e fosfatos causam a síndrome urêmica³¹.

É importante salientar que o cálculo das quantidades de proteínas (g/kg/dia) e energia (kcal/kg/dia) deve ser realizado baseado no peso ideal (PI). Uma forma fácil de realizar este cálculo é multiplicar a altura ao quadrado por qualquer valor da faixa de normalidade do peso para altura, segundo o IMC. Sugere-se que para obesos, o PI seja calculado utilizando-se o limite superior da classificação do IMC (24,9kg/m²),

ou seja, o peso máximo que o indivíduo deveria ter, considerando sua altura, para ser classificado como eutrófico⁵⁹.

Dietas com baixo teor de proteínas, usualmente, não têm boa adesão por parte dos pacientes, devido, principalmente, a fatores culturais, como é o caso da população do estado do Rio Grande do Sul, onde o consumo de carnes e seus derivados, alimentos ricos em proteínas, são elevados⁷⁴. Alguns autores apontam que uma recomendação de 0,8g/kg/dia diminui as dificuldades da adesão à dieta, já sendo possível atingir os benefícios da dieta hipoprotéica⁶⁸. Ao ser orientado, dieteticamente, o paciente deve ser explicado sobre os benefícios que a restrição irá trazer para o controle da doença, pois, se não estiver ciente dos benefícios da restrição protéica, não será adepto ao tratamento. Por essa razão, é imprescindível que o nutricionista realize orientação nutricional detalhada ao paciente, mostrando benefícios e vantagens do tratamento o que, muitas vezes, só é conseguido em longo prazo.

1.6.3 Sódio

O sódio é um eletrólito extracelular, que participa da regulação de líquido corporal. Na DRC, os rins não conseguem regular, de forma adequada, o balanço de água e sódio, provocando a retenção de líquidos, elevação da pressão arterial e edema^{5,75}.

O mais importante mecanismo fisiopatogênico da HAS é a resposta orgânica à sobrecarga de cloreto de sódio⁷⁶. Pacientes com IRC não suportam sobrecargas agudas de sódio e água como indivíduos normais, podendo apresentar edema, HAS e, até mesmo, edema agudo de pulmão¹⁶. A HAS está presente na maioria dos pacientes com IRC, sendo consequência da redução da massa renal, retenção de sódio e hiperatividade simpática, estando fortemente associada com a piora da função renal, tendo em vista a sua capacidade de causar dano renal e progressão da DRC³.

De forma geral, o paciente com DRC deve ser estimulado a ingerir pouco sal, evitar o consumo de alimentos embutidos, enlatados e industrializados, pois apresentam elevado teor de sódio na sua composição. Devem ser orientados quanto à utilização de temperos naturais para condimentar os alimentos, em substituição ao uso de sal, bem como à não utilização do sal dietético, pois este substitui o cloreto de sódio por cloreto de potássio, o que pode agravar ou causar um quadro de hipercalemia.

1.6.4 Potássio

É um eletrólito intracelular que participa da contração muscular. Pacientes com IRC também são sensíveis à sobrecarga aguda de potássio, assim como o sódio e água¹⁶. Elevados níveis séricos (hipercalemia) podem causar irregularidades nos batimentos cardíacos e levar à morte. Infecções ou perda de peso, por sua vez, podem induzir a saída de potássio do espaço intracelular⁵. Ao contrário do sódio, o potássio não pode ser sentido nos alimentos, raramente é listado nos rótulos nutricionais, sendo um desafio educacional sua orientação^{5,59}.

No tratamento conservador, o controle da ingestão deste mineral deve ser apenas indicado se houver hipercalemia. Como as frutas, verduras, leguminosas e oleaginosas apresentam elevado teor de potássio, sua restrição limita a ingestão alimentar, podendo interferir, negativamente, no estado nutricional. É importante salientar que existem outros fatores que contribuem para o quadro de hipercalemia como: utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores e diuréticos poupadores de potássio; acidose metabólica; estados hipercatabólicos; deficiência de insulina; concentração de potássio no dialisato e obstipação intestinal⁵⁹. É importante salientar que o emprego de substitutos do sal na dieta pode ser fonte de potássio, pois ocorre a substituição do cloreto de sódio por cloreto de potássio.

São considerados alimentos com alto teor de potássio aqueles com $>5\text{mEq}/100\text{g}$ ⁵⁹, como por exemplo: tomate, banana, laranja, mamão, uva, feijão,

lentilha, café solúvel, entre outros, que estão muito presentes na alimentação da população.

De forma geral, recomenda-se a ingestão de potássio entre 40-70mEq/dia, fazendo-se o controle de alimentos ricos neste mineral, se ocorrer hipercalemia. A cocção de frutas e verduras reduz em, aproximadamente, 60% a concentração de potássio, sendo fundamental que os pacientes entendam este processo para seu autocuidado⁵⁹.

1.6.5 Cálcio e Fósforo

Com a falência renal, o sistema músculo-esquelético sofre conseqüências pela diminuição da produção e conversão da vitamina D em calcitriol ativo que, no rim normal, tem função de controlar a absorção de cálcio (Ca) e fósforo (P) no trato gastrointestinal⁵. Esta deficiência, aliada à perda de néfrons, interfere no balanço cálcio-fósforo e, na tentativa de restabelecer este equilíbrio, há uma adaptação renal no sentido de diminuir a reabsorção tubular de fósforo, resultando em fosfatúria. Entretanto, quando a TFG é menor que 25ml/min, este mecanismo adaptativo fica comprometido, ocasionando a hiperfosfatemia e, conseqüentemente, a hipocalcemia^{5,77}. Essas alterações estimulam a secreção do hormônio da paratireóide (PTH), que, por sua vez, promove a liberação de cálcio do tecido ósseo, desenvolvendo o hiperparatireoidismo secundário, causando comprometimento ósseo. Esse mecanismo compensatório pode determinar o desenvolvimento de doença óssea, além de favorecer a precipitação de fosfato de cálcio no tecido renal, influenciando na velocidade de progressão da DRC^{5,30,78}. A combinação da elevação dos níveis de cálcio e fósforo, o aumento do produto Cálcio x fósforo, favorece a calcificação de tecidos moles e aumenta o risco para calcificação cardiovascular. Atualmente, recomenda-se que este produto não deva exceder 55^{5,77,79}. Além dessas alterações, o paciente também apresenta prurido persistente, uma manifestação cutânea decorrente da hiperfosfatemia.

Dessa forma, o manejo dietético é fundamental para controle do produto cálcio x fósforo, visto que, aproximadamente, 70% do fósforo dietético ingerido é

absorvido no trato gastrointestinal. No tratamento conservador da IRC, a restrição dietética de proteínas assegura a reduzida ingestão de fósforo, uma vez que as fontes ricas nesse mineral são também ricas em proteínas, como leite e derivados, carnes, legumes, grãos^{5,77}.

A partir das questões apontadas, delineou-se o presente estudo com o objetivo de avaliar o efeito do manejo dietético no estado nutricional, na progressão da doença renal e nos parâmetros inflamatórios, lipídicos, estado oxidativo e níveis séricos de potássio de pacientes com insuficiência renal crônica em fase pré-dialítica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o efeito da intervenção dietoterápica no estado nutricional, na progressão da doença renal e nos parâmetros inflamatórios, lipídicos, oxidativos e níveis séricos de potássio, de pacientes com insuficiência renal crônica em fase pré-dialítica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) analisar a adesão às intervenções dietoterápicas, hipo e normoprotéica, pela análise do inquérito alimentar de 24 horas e do PNA;
- b) analisar por intenção de tratamento se a instituição de dieta hipoprotéica modifica o quadro clínico e laboratorial quanto à progressão da doença renal, aos parâmetros inflamatórios, lipídicos e ao estado oxidativo;
- c) verificar o efeito da orientação de dieta hipocalêmica nos níveis séricos de potássio;
- d) analisar a evolução dos parâmetros laboratoriais de função renal, de lipídios séricos, de estado inflamatório e oxidativo, de acordo com a adesão à dieta hipoprotéica, durante seis semanas de seguimento;
- e) analisar se a adesão à dieta hipoprotéica modifica o estado nutricional;
- f) analisar a evolução dos parâmetros laboratoriais de função renal, de lipídios séricos e de estado oxidativo de acordo com o estado inflamatório, durante três meses de seguimento;
- g) avaliar a correlação entre o PNA, os estados nutricional, inflamatório e oxidativo, perfil lipídico e de progressão da DRC.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

Foi realizado um estudo prospectivo controlado randomizado cruzado (ensaio do tipo *crossover*), que se constitui de comparações seqüenciais do mesmo paciente, que recebe mais de um tratamento de forma alternada. No presente estudo, as comparações foram realizadas entre manejos dietoterápicos que diferiam em quotas protéicas (normo e hipoprotéica), sendo que metade dos pacientes foi randomizada para receber os tratamentos na ordem normoprotéica – hipoprotéica, e metade hipoprotéica – normoprotéica⁸⁰.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídos, no estudo, pacientes com DRC em estágio IV (pré-dialítica), em atendimento no ambulatório de Uremia do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O tamanho amostral foi estimado em quarenta pacientes, sendo vinte em cada grupo. Utilizou-se p alfa < 0,05 e o poder de 80% em detectar uma diferença (redução) de 40% na atividade inflamatória com a dieta hipoprotéica.

Foram rastreados todos os pacientes em atendimento no ambulatório de uremia do HCPA, no período de janeiro de 2003 a junho de 2005. Foram excluídos do estudo aqueles que faziam uso de antiinflamatórios; os que apresentavam algum estado inflamatório crônico conhecido, como: doença inflamatória crônica, inflamação aguda na presença de cateteres vasculares, hepatites, doenças reumáticas, neoplasias, entre outros; e os que referiram história de etilismo ou que não aceitaram participar do estudo.

Foram incluídos, no estudo, 58 pacientes, e excluídos treze por relatarem não adesão à dieta, e quatro por apresentarem alguma intercorrência durante o período

do tratamento: um participante apresentou infarto agudo do miocárdio (IAM), outro um acidente vascular cerebral (AVC), outro um processo isquêmico, e outro um processo inflamatório agudo.

Foram analisados, efetivamente, 41 pacientes com IRC em fase pré-dialítica, com DCE estimada entre 15-30 ml/minuto, sem previsão de início de programa de diálise no período de três a seis meses.

Foi realizada alocação aleatória dos participantes para a escolha da primeira dieta que o participante iria realizar. A randomização foi feita por meio de envelopes “cegos”, retirados, seqüencialmente, na ordem de chegada dos pacientes ao ambulatório, após terem sido incluídos no estudo. De acordo com o diagrama mostrado na Figura 4, o estudo constou de dois grupos de pacientes com IRC em fase pré-dialítica, alocados à dois esquemas dietoterápicos diferentes, durante seis semanas: 21 pacientes iniciaram com prescrição de dieta normoprotéica (1 g/kg/dia), e 20 com prescrição de dieta hipoprotéica (0,6 g/kg/dia). Após esse período, os grupos inverteram as dietas (*crossover*), fazendo a primeira dieta (hipoprotéica) o grupo número 2, e a segunda dieta (normoprotéica) o grupo número 1, por mais seis semanas. Foram avaliados parâmetros dietéticos, bioquímicos e antropométricos em três momentos: no início do estudo (basal), após seis semanas (Período 1) e após 12 semanas do momento basal (Período 2).

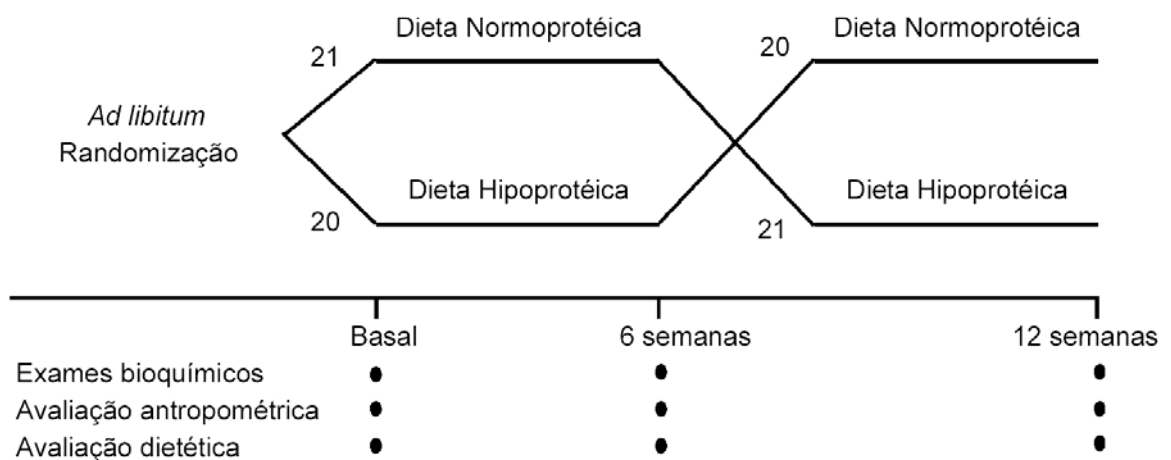


Figura 4: Delineamento do estudo

3.3 COLETA DE DADOS

Foram coletadas informações referentes à etiologia da DRC e co-morbidades no prontuário médico de cada participante, e registradas no instrumento de coleta de dados deste estudo (Apêndice A). Foram coletadas as características gerais demográficas (sexo, raça, idade, tabagismo) e, também, realizadas avaliações antropométricas e bioquímicas no início do estudo (basal), após as seis e doze semanas das intervenções dietoterápica, de acordo com o fluxograma apresentado no Apêndice B. Para os participantes tabagistas, foi controlada a modificação na frequência do consumo de cigarros.

3.3.1 Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica constou da aferição do peso corporal (em quilos) e altura (em metros) para posterior cálculo do IMC. Foi realizada no turno da manhã pela equipe de pesquisadores, em cada consulta, durante todo o período do estudo.

O peso corporal foi verificado em uma balança digital, marca Toledo, com capacidade para 150 kg, com o paciente descalço e o mínimo de roupa possível, totalmente imóvel, posicionado no centro da balança. A mensuração da estatura foi feita com a utilização do estadiômetro fixo de parede, marca Tonelli & Gomes, com altura máxima de 220 cm, nivelando o marcador sobre a cabeça do participante descalço, com os calcanhares unidos e braços relaxados e o mais ereto possível.

Foi realizado ajuste de peso quando o paciente apresentou edema através da redução de 1kg quando edema localizado apenas em tornozelo, 3 a 4kg quando edema até o joelho e 5 a 6 kg até a base da coxa⁸¹.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $IMC = \text{peso atual (kg)} / \text{altura(m)}^2$ e, posteriormente, classificados quanto ao estado nutricional, de acordo com a Organização Mundial da Saúde⁸², conforme Tabela 1, a seguir.

Tabela 1: Classificação do estado nutricional pelo IMC, segundo a Organização Mundial da Saúde

IMC (kg/m ²)	Classificação
<18,5	Baixo peso
18,5-24,9	Eutrofia
25,0-29,9	Sobrepeso
>30,0	Obesidade

Nota: IMC= índice de massa corporal. Adaptado de WHO, 1995

O peso ideal (PI) foi calculado segundo o limite superior da classificação do IMC (24,9 kg/m²), ou seja, o peso máximo que o indivíduo deveria ter, considerando sua altura, como realizado por outros autores⁸³, para ser classificado como eutrófico, de acordo com a fórmula:

$$\text{Peso ideal} = 24.99 \text{ (kg/m}^2\text{)} \times \text{altura (m)}^2$$

3.3.2 Intervenção Dietoterápica

Os participantes foram orientados quanto aos esquemas dietoterápicos. As dietas foram calculadas, individualmente, respeitando os hábitos alimentares de cada participante, referidos no momento da inclusão dos mesmos ao estudo.

A dieta normoprotéica foi calculada com 1g de proteína/kg/dia, caracterizada como dieta usual, e a dieta hipoprotéica com 0,6g ptn/kg/dia. As dietas apresentaram, em média, 30kcal/kg/dia com, aproximadamente, 30% do VCT de lipídios, e o restante de carboidratos, priorizando os carboidratos complexos.

Os participantes também foram informados quanto ao manejo da dieta para reduzir o teor de potássio dos alimentos ricos neste mineral. Foi entregue, juntamente com a dieta, uma lista de alimentos ricos em potássio, classificados como ricos aqueles com um teor de potássio maior que 5mEq em 100g do alimento, sendo orientados quanto à cocção dos mesmos para reduzir a ingestão deste íon⁵⁹.

Eles também foram orientados quanto à forma de preparação dos alimentos, sendo orientados a não ingerirem frituras, visando a evitar o aumento dos níveis de

lipídios séricos. Explicou-se, com relação ao sódio, que os participantes deveriam evitar alimentos com elevado teor de sódio (embutido e enlatados), e temperar os alimentos com ervas e molho hipossódico, sem adição de sal. Foram informados, também, quanto à não utilização do sal dietético (cloreto de potássio), a fim de evitar ou agravar o aumento dos níveis de potássio sérico.

3.3.3 Avaliação Dietética

Atualmente, não se dispõe de um método ideal para analisar a ingestão alimentar. Dentre as diversas técnicas para a avaliar o consumo de nutrientes, o registro alimentar constitui a menos onerosa e mais prática para os estudos clínicos. Entretanto, este método de avaliação dietética apresenta limitações por ser subjetivo e poder subestimar ou superestimar a real ingestão alimentar. O recordatório alimentar de 24 horas (Apêndice C) foi autopreenchido pelo participante, após prévia instrução. Foram anotadas as quantidades de alimentos e bebidas consumidas ao longo do dia prévio à consulta, sendo conferidas as informações com o próprio participante, durante a realização da consulta, garantindo maior precisão das porções ingeridas. O inquérito foi, posteriormente, analisado através do programa computadorizado “Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição – versão 2.5”, do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM). O programa utilizou, como referência bibliográfica, a Tabela de Composição Química dos Alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos⁸⁴. As medidas caseiras foram, criteriosamente, convertidas em gramas e mililitros para a análise quantitativa de energia e dos nutrientes ingeridos. Os alimentos e preparações que não constavam na listagem fornecida pelo programa foram incluídos com auxílio da tabela de composição química dos alimentos^{85,86} ou informação nutricional da rotulagem dos produtos industrializados referido pelos participantes.

A composição da dieta e do inquérito alimentar de 24 horas foi analisada quanto às quantidades totais de calorias, proteínas, proteínas de alto valor biológico

(PAVB), carboidratos, lipídios, potássio e cálcio, assim como os macronutrientes foram avaliados quanto ao percentual do valor energético total (VCT).

Foram calculadas as médias de ingestão do registro alimentar, considerando os macronutrientes (energia, proteínas, carboidratos e lipídios) e micronutrientes (cálcio e potássio). A ingestão calórica e protéica, igualmente, foi subdividida por quilo de peso ideal e por quilo de peso atual dos participantes.

Para avaliação da adequação da dieta, utilizaram-se, como parâmetro, as recomendações do KDOQI⁵⁸, que estabelecem as cotas de ingestão diária dos nutrientes para a DRC.

Foram analisadas as quantidades de: calorias totais e kcal/kg/dia; proteínas totais e g/kg/dia; carboidratos; lipídeos; proteínas de alto valor biológico (PAVB), cálcio, fósforo e potássio. Para os cálculos de kcal/kg/dia e proteínas g/kg/dia, se paciente com sobrepeso ou obeso, utilizou-se o peso ideal, segundo o IMC máximo para a eutrofia, 24,9kg/m².

Para análise da adesão à dieta, os pacientes foram orientados quanto à coleta de urina de 24 horas. Através desta, foi realizado o cálculo do Equivalente Protéico do Aparecimento de Nitrogênio (PNA) *Protein Equivalent of Total Nitrogen Appearance*, pela seguinte fórmula⁵⁸:

$$\text{PNA} = 9,35 (\text{G}) + 11,04; \text{ onde } \text{G} = \text{NUU}/\text{T} \text{ e } \text{NUU} = (\text{UU} \times \text{VU})/2,14$$

sendo G= geração de nitrogênio ureico (mg/min); NUU= nitrogênio uréico urinário (mg/dL); T= tempo de coleta de urina (min); UU = uréia urinária (mg/dL); VU= volume urinário (mL). O PNA foi normalizado pelo peso corporal: nPNA (g/kg/dia) = PNA (g/dia) ÷ P (kg), sendo este peso corrigido para o peso ideal ou desejável (PI), quando o participante apresentava IMC>25kg/m². A análise da uréia urinária de 24 horas foi realizada por meio do Método Enzimático UV, utilizando-se o equipamento analisador bioquímico Ádvia 1650 Bayer[®]. Os pacientes foram orientados quanto à coleta de urina de 24 horas, sendo coletada a partir da segunda urina do dia até a primeira do dia seguinte. Foram, por sua vez, orientados quanto aos cuidados gerais de coleta, como a não realização do exame no período menstrual e cuidado no armazenamento da urina coletada.

Este resultado foi dividido pelo peso do paciente a fim de relacionar com a quantidade de proteína ofertada na dieta (g/kg/dia). O resultado do registro alimentar de 24 horas e PNA foi comparado com a dieta ofertada a fim de verificar a adesão a dieta proposta com relação a quota protéica.

3.3.4 Avaliação Bioquímica

A análise bioquímica da progressão da doença renal, do PNA, dos parâmetros inflamatórios, lipídicos, albumina e potássio foram realizados no laboratório de bioquímica do HCPA. A análise do estado oxidativo de todos participantes foi realizada no mesmo dia após o término de todas as coletas. Durante esse período, as amostras de plasmas ficaram congeladas a -80°C e foram analisadas no Departamento de Bioquímica da UFRGS, pelas pesquisadoras do estudo.

3.3.4.1 Progressão da Doença Renal

Foi analisada a progressão da doença renal através do cálculo da DCE, estimada segundo Cockcroft e Gault⁷, e dos níveis séricos de creatinina e uréia. A DCE foi estimada pela fórmula:

$$[(140 - \text{idade}) \times \text{Peso}] / (72 \times \text{creatinina})$$

Para o cálculo, foi utilizado o peso ideal, a fim de corrigir quanto à obesidade, visto que o tecido adiposo não produz uréia e creatinina, o que poderia superestimar a DCE⁷. Nas mulheres, o resultado foi diminuído de 15% para a correção da massa muscular.

Utilizou-se o equipamento Ádvia 1650 Bayer® para a análise da creatinina, pelo método Jaffé sem desproteinização, sendo os valores de referência para normalidade entre 0,7-1,2mg/dL. Para a uréia, foi utilizado o método enzimático

colorimétrico, também pelo equipamento Ádvia 1650 Bayer® que teve como valores de referência para normalidade <40mg/dL⁸⁷.

3.3.4.2 Parâmetros Inflamatórios

Foram analisados os parâmetros inflamatórios dos pacientes através da dosagem de proteína C reativa ultra-sensível (PCR) e fibrinogênio. Foi utilizado para a análise de PCR, o reagente *CardioPhase hsCRP (Dade Behring Marburg GmbH®*; variabilidade média intra-ensaio e interensaio de 3,0%); empregou-se o equipamento analisador nefelômetro, sendo os valores de referência: <1,0 mg/dL baixo risco; entre 1,0-3,0 médio risco; e >3,0 alto risco. Entretanto, utilizou-se como pontos de corte para classificar como inflamação valores de PCR>5,1mg/dL que, conforme o estudo de Nascimento e colaboradores³⁹, é um preditor de mortalidade em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico. Para o fibrinogênio, foi utilizado o método coagulométrico, pelo equipamento STA Compact, obtendo-se valores de referência para normalidade entre 200 a 400mg/dL⁸⁷.

Em função da variabilidade do ensaio da técnica de análise da PCR, a análise das três amostras de cada paciente foi realizada em um único momento para minimizar o viés de aferição dos níveis séricos de PCR. As amostras foram centrifugadas após a coleta de sangue e congeladas à temperatura -80°C, tendo sido descongeladas somente para a análise.

Para a posterior análise dos dados, os pacientes foram separados segundo o estado inflamatório. Foi considerado não inflamado aqueles que não apresentaram nenhuma PCR alterada e como inflamado aqueles que apresentaram, em uma das coletas ou mais, a medida da PCR alterada.

3.3.4.3 Parâmetros Lipídicos

Os parâmetros lipídicos analisados foram os níveis séricos de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol e triglicerídios. Foram utilizadas como técnicas laboratoriais e parâmetros de normalidade para o colesterol total o método enzimático colorimétrico, utilizando-se o equipamento Ádvia 1650 Bayer®, sendo os valores de referência: ótimo <200mg/dL; limítrofes entre 200-239 mg/dL e altos >240mg/dL. Para análise do LDL-colesterol foi empregada a equação de Friedewald, utilizando-se o equipamento Ádvia 1650 Bayer®, sendo os valores de referência: ótimo <100mg/dL; desejável entre 100-129mg/dL; limítrofe entre 130-159 mg/dL; alto entre 160-189mg/dL e muito alto >190mg/dL. Para análise do HDL-colesterol, foi utilizado o método direto de inibição seletiva, com o equipamento Ádvia 1650 Bayer® e teve como valores de referência: baixo <40mg/dL e alto >60mg/dL. Para análise dos triglicerídios, foi utilizado o método enzimático colorimétrico, utilizando-se o equipamento Ádvia 1650 Bayer®, sendo os valores de referência: ótimo <150mg/dL; limítrofe entre 150-200 mg/dL; alto entre 201-499mg/dL e muito alto >500mg/dL⁸⁷.

3.3.4.4 Parâmetro de Estado Oxidativo

O dano em macromoléculas foi analisado como parâmetro de estado oxidativo, foi avaliado o dano em lipídios, através da determinação dos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA), a lipoperoxidação, e dos níveis de resíduos de tirosina e triptofano como índice de dano em proteínas.

Para avaliação da lipoperoxidação, as amostras foram incubadas com 10% de ácido tricloroacético e 0.67% de TBA. A mistura foi aquecida em banho-maria fervente durante 30 minutos. Após, foi adicionado o mesmo volume de n-butanol e realizada centrifugação da mistura. A fase orgânica foi analisada em espectrofluorímetro com comprimento de onda de 515 e 553 nm, excitação e

emissão, respectivamente⁸⁸, 1,1,3,3-tetramethoxypropane (TMP) foi usado como padrão. Os resultados foram expressos em $\mu\text{mol/L}$.

Para análise do conteúdo de resíduos de tirosina, a amostra foi incubada com dodecilsulfato de sódio (SDS) (concentração final de 0.1%). A leitura foi realizada em espectrofluorímetro com comprimento de ondas de 277 e 320nm, de excitação e emissão, respectivamente⁸⁹.

Para determinação do conteúdo de resíduos de triptofano, a amostra foi incubada com dodecil sulfato de sódio (concentração final de 0.1%). A leitura foi realizada em espectrofluorímetro com comprimento de ondas de 280 e 345 nm, de excitação e emissão, respectivamente⁹⁰.

3.3.4.5 Outros Parâmetros Bioquímicos

Foram também analisados os níveis séricos de albumina, glicose e potássio. Para análise da albumina, foi utilizado o método Colorimétrico Verde de Bromocresol, utilizando-se o equipamento Ádvia 1650 Bayer®, sendo os valores de referência para normalidade valores entre 3,5 a 5,0g/L. Foi considerado como indicativo de estado nutricional adequado $\geq 4,0\text{g/dl}$, de acordo com as recomendações do K/DOQI^{1,5}.

Para análise da glicose foi utilizado o método enzimático UV – hexoquinase, utilizando-se o equipamento Ádvia 1650 Bayer®, e teve como valores de referência para normalidade entre 60 a 100mg/dL. Para análise do potássio, foi utilizado o método eletrodo íon seletivo (ISE), utilizando-se o equipamento Ádvia 1650 Bayer®, e teve como valores de referência para normalidade valores entre 3,6 a 5,0mEq/dia⁸⁷.

3.4 ANÁLISE DOS DADOS

Foram analisadas as informações referentes a: características gerais demográficas (sexo, raça, idade, tabagismo, etiologia da DRC e co-morbidades dos pacientes); perfil nutricional (peso, IMC, albumina); composição da dieta e do recordatório alimentar de 24 horas (calorias totais, proteínas totais e de alto valor biológico (AVB), carboidratos, lipídios e potássio); e os parâmetros bioquímicos de todos os momentos do estudo.

Foi realizada análise segundo a intenção de tratamento, sendo os participantes analisados de acordo com sua alocação aleatória, independente de terem ou não realizado a intervenção que lhe foi designada⁹¹. Inicialmente, foi realizada a análise de efeito de período através do teste t para amostras independentes, a fim de comparar diferenças entre os períodos nos dois grupos⁹². Foi comparada a diferença entre as médias de d_1 e $-d_2$, onde d_1 é a diferença entre os períodos de dietas no grupo 1 (inicialmente, dieta normoprotéica e, após, hipoprotéica) e d_2 é a diferença de período entre as dietas no grupo 2 (inicialmente, dieta hipoprotéica e, após, normoprotéica). Para investigar a possibilidade de interação tratamento-período foi realizado um teste t para amostras independentes, comparando as médias de a_1 e a_2 , onde a_1 corresponde à média entre os períodos de intervenção com dieta normoprotéica e hipoprotéica no grupo 1 e a_2 a média entre os período de intervenção com dieta hipoprotéica e normoprotéica no grupo 2. Posteriormente, foi realizado um teste t para amostras independentes para avaliar o efeito de tratamento, sendo comparados os deltas entre os períodos 1 e 2. Para as variáveis com distribuição assimétrica, foi realizado o teste de postos com sinal Wilcoxon⁹².

Os pacientes foram, posteriormente, separados segundo o estado inflamatório das três coletas de PCR dos participantes, durante os três meses de seguimento do estudo. Foi considerado como PCR alterada valores $>5,1\text{mg/dL}$, sendo classificado como não inflamados aqueles que não apresentaram nenhuma PCR alterada e como inflamado aqueles que apresentaram, em uma das coletas ou mais, a medida da PCR alterada. Através do teste ANOVA para medidas repetidas, eles foram analisados quanto à progressão da DRC, estado oxidativo e demais marcadores bioquímicos.

Também foi realizado este mesmo tipo de análise de acordo com ter ou não ocorrido adesão à intervenção com dieta hipoprotéica, durante as seis semanas de seguimento. Foi considerado como adesão à dieta hipoprotéica aqueles pacientes que apresentaram valor de PNA $<0,8\text{g ptn/kg/dia}$. Analisou-se a progressão da DRC, os estados oxidativo, inflamatório e demais marcadores bioquímicos de acordo com a adesão ao tratamento.

Foi também realizado teste de correlação de Spearman entre variáveis: estado nutricional, PNA, estado inflamatório, perfil lipídico, estado oxidativo e de progressão da DRC.

Os dados foram processados e analisados com auxílio dos programas Microsoft Excel XP e *Statistic Package for Social Sciences* (SPSS) versão 14.0. Os resultados foram expressos em tabelas na forma de média \pm desvio padrão ($M\pm DP$), para variáveis com distribuição normal, e descritos na forma de mediana (percentil 25; percentil 75) para as variáveis assimétricas. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Os princípios bioéticos foram respeitados com o objetivo de proteger os direitos dos sujeitos envolvidos, considerando-se as questões expressas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde⁹³. Nesse sentido, por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice D), os sujeitos foram informados quanto ao objetivo da pesquisa e aos procedimentos da coleta de dados a serem utilizados. Ainda, neste documento, foi assegurado aos sujeitos: garantia de resposta a qualquer pergunta; liberdade de abandonar a pesquisa, sem qualquer prejuízo; garantia de sigilo e privacidade. O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética do HCPA-UFRGS e teve início somente após a sua aprovação. Participaram da pesquisa apenas aqueles pacientes que aceitaram participar e assinaram o TCLE.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 41 pacientes com IRC pré-diálise. Havia 17 homens e 24 mulheres, com média de idade de 57 ± 13 anos, sendo 34 caucasóides e 7 afro-descendentes. Dentre as comorbidades presentes nos participantes, observou-se que 35 (85%) apresentavam HAS, 12 (29%) DM, 9 (22%) cardiopatia isquêmica, 8 (20%) dislipidemia, 7 (17%) doença vascular periférica (DVP), entre outras. Com relação à etiologia da DRC, 85% dos participantes apresentaram apenas uma única causa e 6 (15%) duas etiologias. Dentre elas, HAS foi considerada causadora da DRC em 17 (42%) dos pacientes, DM em 11 (27%), uropatia obstrutiva em 6 (15%), glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e rins policísticos em 2 (5%) cada, agenesia e nefrite em 1 (2,5%) cada, e causas indeterminadas foram responsáveis por 7 (17%) dos participantes.

As características dos participantes, com relação ao estado nutricional e aos exames bioquímicos, no início do estudo, estão descritas na Tabela 2. Apenas um participante do estudo era tabagista e não referiu modificação no número de cigarros consumidos por dia, ao longo do estudo. Com relação à classificação do estado nutricional, observou-se que apenas 1 (2,4%) dos participantes foi classificado como magreza grau I; 12 (29%) como eutróficos; 19 (46,3%) como sobrepeso e 9 (22%) como obesidade grau I.

Tabela 2: Características gerais dos participantes do estudo com relação ao estado nutricional e exames bioquímicos

	Basal
Avaliação nutricional	
Altura	161 ± 9 cm
Peso	69,4 ± 12,5 kg
IMC	26,9 ± 4,25 kg/m ²
Exames laboratoriais	
DCE	26±7 mL/min
Creatinina	2,9±1,2 mg/dL
Uréia	109±40 mg/dL
PCR*	2,03 mg/L (0,78; 4,61mg/dL)
Fibrinogênio	428±101 mg/dL
Albumina	4,5±0,2 g/dL
Potássio	5,0±0,8 mEq/L
Colesterol Total	182±39 mg/dL
LDL-colesterol	111±30 mg/dL
HDL-colesterol	43±9,5 mg/dL
Triglicerídios	161±60 mg/dL
Glicose	111±37 mg/dL
PNA	65,2±19,6 g/dia
PNA normalizado pelo peso corporal	1,05±0,40 g/kg/dia
Tirosina	3,74±1,01 (UA)/mg proteína
Triptofano	3,73±1,02(UA)/mg proteína
Lipoperoxidação*	2,1 umol/L (1,2; 4,1)

Nota: Valores apresentados em M ± DP; Onde: IMC= Índice de massa corporal; DCE= depuração de creatinina endógena; PCR= Proteína C reativa; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; PNA= Aparecimento do Nitrogênio Protéico; UA= unidades arbitrárias. *Transformação em postos - valores descritos em mediana (percentil 25; percentil 75)

A dieta hipoprotéica prescrita apresentou, em média, 1780±181kcal (29±3kcal/kg) e 37±5g de proteína (0,61±0,02g/kg/dia), e a dieta normoprotéica, em média, 1902±201kcal (31±3kcal/kg) e 61,8±8,5g de proteína (1,0±0,03g/kg/dia), p< 0,001, para ambas as variáveis. As características de cada intervenção dietoterápica e dos inquéritos alimentares de 24 horas estão apresentadas na Tabela 3.

Através da comparação entre a dieta ofertada e o inquérito alimentar referente a cada dieta, observaram-se diferenças significativas em todos os parâmetros avaliados, com exceção da ingestão protéica da dieta hipoprotéica (ingestão protéica na dieta de 37±5g/dia e no inquérito alimentar de 38,7±13,2g/dia, p=0,580) (Tabela 3). Entretanto, ao comparar os achados da ingestão protéica do inquérito e da dieta com os resultados do PNA, observaram-se diferenças significativas (Tabela 4).

Tabela 3: Análise da adesão aos tratamentos dietoterápicos propostos (dieta hipoprotéica e normoprotéica), segundo o inquérito alimentar de 24 horas

	n	Dieta hipoprotéica	Inquérito alimentar após dieta hipoprotéica	P	n	Dieta normoprotéica	Inquérito alimentar após dieta normoprotéica	P
Calorias								
kcal/dia	40	1780±183	1218±352	0,000	41	1902±201	1524±414	0,000
kcal/kg*/d	40	29±3	20±6	0,000	41	31±3	25±7	0,000
Proteínas								
g/dia	40	37,6±4,8	38,7±13,2	0,580	41	61,8±8,5	53,3±17,2	0,003
% VCT	40	8,3±0,9	12,6±3,5	0,000	41	12,8±1,1	14,1±3,5	0,025
Lipídios								
g/dia	40	60±8	47,2±13,1	0,000	41	65±10	56±18	0,008
% VCT	40	30,0±3,0	34,0±7,8	0,002	41	30,4±3,7	34±11	0,047
Carboidratos								
g/dia	40	284±37	169,6±58,4	0,000	41	276±35	204±84	0,000
% VCT	40	62,0±3,0	53,5±8,7	0,000	41	56,9±3,6	52,0±10,0	0,006

Nota: *de peso desejável. Valores apresentados em M ± DP. Teste t para amostras pareadas.

Tabela 4: Análise da adesão aos tratamentos dietoterápicos propostos (dieta hipoprotéica e normoprotéica), segundo o PNA

	n	pnt/kg*/dia	P
Após intervenção com dieta hipoprotéica			
Dieta hipoprotéica	40	0,61±0,02	0,488 ^a
Inquérito alimentar de 24 horas	40	0,63±0,21	0,000^b
PNA	38	1,03±0,33	
Após intervenção com dieta normoprotéica			
Dieta normoprotéica	41	1,0±0,03	0,004^a
Inquérito alimentar de 24 horas	41	0,87±0,27	0,029^b
PNA	36	1,02±0,28	

Nota: *de peso desejável; ^adieta versus inquérito alimentar; ^binquérito alimentar versus PNA. Onde: PNA= Aparecimento do Nitrogênio Protéico. Valores apresentados em M ± DP. Teste t para amostras pareadas.

Na Tabela 5, estão descritos os parâmetros laboratoriais do momento basal e após a realização de cada intervenção dietoterápica (dieta hipo e normoprotéica) durante os três meses de seguimento. Não se observou diferença nos níveis séricos de potássio em ambos os grupos após a orientação de dieta hipocalêmica.

Tabela 5: Descrição dos parâmetros laboratoriais do momento basal e após a realização de cada intervenção dietoterápica (dieta hipo e normoprotéica), durante os três meses de seguimento do estudo de *crossover*

	n	Momento basal (início do estudo)	n	Após 1ª intervenção (6 semanas)	n	Após 2ª intervenção (12 semanas)
Grupo 1: Dieta normoprotéica - dieta hipoprotéica						
DCE (mL/min)	21	24,9±7,07	21	24,3±8,21	21	24,7±8,1
Creatinina (mg/dL)	21	3,15±1,39	21	3,26±1,23	21	3,21±1,24
Uréia (mg/dL)	21	112±43	21	118±47	21	114±48
PCR* (mg/L)	21	2,03 (0,59; 5,39)	21	1,4 (0,35; 4,26)	21	3,27 (0,51; 4,98)
Fibrinogênio (mg/dL)	21	444±94	19	410±89	21	437±121
Albumina (g/dL)	21	4,5±0,2	21	4,5±0,2	21	4,6±0,2
Potássio (mEq/L)	20	4,8±0,6	20	4,9±0,7	19	4,9±0,7
Colesterol Total (mg/dL)	21	174±43	21	171±36	21	172±36
LDL-colesterol (mg/dL)	21	109±30	21	96±31	21	97±31
HDL-colesterol (mg/dL)	21	40±9	21	39±7	21	40±11
Triglicerídios (mg/dL)	21	169±61	21	182±86	21	175±70
Glicose (mg/dL)	21	113±40	21	120±49	20	100±33
PNA (g/kg/dia)	20	1,02±0,48	19	0,89±0,28	20	1,03±0,35
Tirosina (UA)/mg ptn	20	3,42±0,99	20	3,33±0,89	20	3,67±0,69
Triptofano (UA)/mg ptn	20	3,45±1,02	20	3,35±0,88	20	3,67±0,73
Liperoxidação* (umol/L)	20	2,1 (1,4; 2,8)	20	2,0 (1,6; 2,9)	20	1,8 (1,1; 3,0)
Grupo 2: Dieta hipoprotéica - dieta normoprotéica						
DCE (mL/min)	20	27,3±6,6	20	27,4±6,5	20	28,3±7,07
Creatinina (mg/dL)	20	2,72±0,86	20	2,72±0,89	20	2,66±0,95
Uréia (mg/dL)	20	106±37	20	95±29	20	99±35
PCR* (mg/L)	20	2,15 (1,28; 4,07)	20	2,71 (1,40; 5,29)	20	2,28 (1,12; 5,46)
Fibrinogênio (mg/dL)	20	412±109	19	417±76	20	394±82
Albumina (g/dL)	20	4,5±0,3	20	4,4±0,3	20	4,3±0,4
Potássio (mEq/L)	20	5,2±0,9	20	5,1±0,8	20	5,2±0,7
Colesterol Total (mg/dL)	20	191±34	20	175±33	20	175±26
LDL-colesterol (mg/dL)	20	114±30	19	101±27	20	104±25
HDL-colesterol (mg/dL)	20	46±9	19	43±12	20	43±9
Triglicerídios (mg/dL)	20	153±60	20	144±48	20	141±50
Glicose (mg/dL)	20	108±34	20	100±20	20	100±21
PNA (g/kg/dia)	20	1,07±0,30	20	0,98±0,40	20	1,09±0,35
Tirosina (UA)/mg ptn	20	4,06±0,96	20	3,72±0,85	20	4,06±0,91
Triptofano (UA)/mg ptn	20	4,0±0,96	20	3,7±0,84	20	4,0±0,89
Liperoxidação* (umol/L)	20	2,4 (1,1; 4,3)	20	1,9 (1,2; 4,3)	20	2,0 (1,0; 4,6)

Nota: Valores apresentados em M ± DP; Onde: DCE= depuração de creatinina endógena; PCR= Proteína C reativa; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; PNA= Aparecimento do nitrogênio protéico; UA= unidades arbitrárias. *Transformação em postos - valores descritos em mediana (percentil 25; percentil 75)

Pela análise de *crossover*, foi avaliado o efeito de período e o efeito tratamento-período, não sendo observada diferença significativa entre os parâmetros de progressão da DR, do perfil lipídico e dos estados inflamatório e oxidativo. Na Tabela 6, estão descritos os valores de significância encontrados nestas análises.

Tabela 6: Valores de significância encontrados do efeito período e efeito tratamento-período na análise de *crossover*

	Efeito de período (comparação entre d1 e -d2)	Efeito tratamento-período (comparação entre médias: a1 e a2)
	P	P
DCE (mL/min)	0,153	0,153
Creatinina (mg/dL)	0,285	0,113
Uréia (mg/dL)	0,997	0,114
PCR (mg/L)	0,503	0,574
Fibrinogênio (mg/dL)	0,734	0,605
Colesterol Total (mg/dL)	0,937	0,718
LDL-colesterol (mg/dL)	0,875	0,594
HDL-colesterol (mg/dL)	0,557	0,214
Triglicerídios (mg/dL)	0,481	0,064
PNA (g/kg/dia)	0,176	0,265
Tirosina (UA)/mg ptn	0,051	0,063
Triptofano (UA)/mg ptn	0,546	0,570
Lipoperoxidação (umol/L)	0,242	0,982

Nota: Valores apresentados em $M \pm DP$; Onde: d_1 = diferença entre os períodos de dietas no grupo 1 (inicialmente, dieta normoprotéica e, após, hipoprotéica) e d_2 = diferença de período entre as dietas no grupo 2 (inicialmente, dieta hipoprotéica e, após, normoprotéica); a_1 = média entre os período de intervenção com dieta normoprotéica e hipoprotéica no grupo 1; a_2 = média entre os período de intervenção com dieta hipoprotéica e normoprotéica no grupo 2; DCE= depuração de creatinina endógena; PCR= Proteína C reativa; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; PNA= Aparecimento do Nitrogênio Protéico; UA= unidades arbitrárias. Teste *t* para amostras independentes

Não tendo sido observado efeito de período e de tratamento-período no estudo, foi realizada análise do efeito do tratamento sobre os parâmetros laboratoriais, após a realização de cada dieta (normo e hipoprotéica) (Tabela 7). Novamente, não foram observadas diferenças com significância estatística.

Tabela 7: Efeito do tratamento, da análise de *crossover*, sobre os parâmetros laboratoriais, após a realização de cada dieta (normo e hipoprotéica)

	n	Após dieta normoprotéica	n	Após dieta hipoprotéica	p
DCE (mL/min)	41	26±8	41	26±7	0,592
Creatinina (mg/dL)	41	3,0±1,1	41	3,0±1,1	1,000
Uréia (mg/dL)	41	109±42	41	105±40	0,327
PCR* (mg/L)	38	1,53 (0,51; 4,57)	38	2,71 (0,87; 4,74)	0,787
Fibrinogênio (mg/dL)	39	408±84	40	427±101	0,149
Colesterol Total (mg/dL)	41	173±31	41	174±34	0,924
LDL-colesterol (mg/dL)	41	100±28	40	99±29	0,924
HDL-colesterol (mg/dL)	41	41±8	40	42±11	0,450
Triglicerídios (mg/dL)	41	162±73	41	160±62	0,761
PNA (g/kg/dia)	36	1,02±0,28	39	1,03±0,34	0,809
Tirosina (UA)/mg ptn	40	3,70±0,96	40	3,70±0,76	1,000
Triptofano (UA)/mg ptn	40	3,67±0,94	40	3,68±0,77	0,321
Liperoxidação* (umol/L)	41	2,0 (1,3; 3,9)	41	1,9 (1,1; 3,9)	0,083

Nota: Valores apresentados em M ± DP; Onde: DCE= depuração de creatinina endógena; PCR= Proteína C reativa; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; PNA= Aparecimento do Nitrogênio Protéico; UA= unidades arbitrárias. *Transformação em postos - valores descritos em mediana (percentil 25; percentil 75) e analisados através do teste de postos com sinal Wilcoxon. Teste t para amostras independentes para as variáveis com distribuição normal

A seguir, foi realizada análise dos dados, separando-se os pacientes de acordo com a adesão à prescrição de dieta hipoprotéica, durante as seis semanas de acompanhamento nesta intervenção. Visto que apenas dois pacientes apresentaram valores de PNA semelhantes à quantidade ofertada na dieta (0,6g ptn/kg/dia), foram considerados como aderentes à dieta hipoprotéica aqueles que apresentaram valor de PNA <0,8g ptn/kg/dia. Na Tabela 8, estão apresentados os resultados desta análise. Não se observou diferença significativa quanto à interação (p3) entre a adesão à dieta e os parâmetros avaliados. Todavia, observou-se uma redução significativa nos níveis séricos de uréia com relação ao período de acompanhamento, sendo a redução maior no grupo que aderiu ao tratamento. Os níveis sérico de colesterol total, igualmente, indicaram tendência de redução com a intervenção nos grupos (p=0,079).

Tabela 8: Análise dos parâmetros laboratoriais de acordo com adesão à dieta hipoprotéica

Exame	n	Antes	Depois	P1	P2	P3
DCE (mL/min)				0,524	0,201	0,522
Adesão	7	22,2±7,7	23,1±8,9			
Não adesão	32	26,6±7,5	26,6±7,3			
Creatinina (mg/dL)				0,676	0,093	0,846
Adesão	7	3,66±1,65	3,6±1,84			
Não adesão	32	2,87±0,93	2,86±0,88			
Uréia (mg/dL)				0,014	0,599	0,078
Adesão	7	126,9±43,2	104,3±31,1			
Não adesão	32	108,6±42,7	104,7±43,1			
Fibrinogênio (mg/dL)				0,112	0,234	0,240
Adesão	7	423,4±148,8	485,6±181,3			
Não adesão	29	405,1±88,9	414,7±73,8			
Albumina (g/dL)				0,111	0,078	0,071
Adesão	7	4,43±0,26	4,29±0,34			
Não adesão	32	4,53±0,23	4,53±0,24			
PCR* (mg/L)				0,474	0,503	0,255
Adesão	7	1,5 (0,8; 3,3)	1,6 (1,4; 3,0)			
Não	32	2,4 (1,3; 4,5)	3,0 (1,0; 5,5)			
Colesterol T (mg/dL)				0,079	0,336	0,344
Adesão	7	173,6±40,4	157,9±26,5			
Não adesão	32	181,4±35,7	176,6±35,7			
LDL- Colesterol (mg/dL)				0,186	0,69	0,55
Adesão	7	102,1±37,8	92,1±24,8			
Não adesão	31	103,6±28,8	99,8±30,1			
HDL- Colesterol (mg/dL)				0,44	0,87	0,56
Adesão	7	42,4±10,8	40,6±14,5			
Não adesão	31	42,3±9,1	42,1±11,2			
Triglicerídios (mg/dL)				0,211	0,213	0,3
Adesão	7	144,9±84,3	125,3±54,7			
Não adesão	32	167,2±59,7	165,3±61,3			
Tirosina (UA)/mg ptn				0,752	0,561	0,821
Adesão	7	3,57±1,22	3,55±0,86			
Não adesão	31	3,79±0,93	3,66±0,7			
Triptofano (UA)/mg ptn				0,748	0,796	0,567
Adesão	7	3,55±1,21	3,54±0,92			
Não adesão	31	3,77±0,93	3,64±0,71			
Lipoperoxidação* (umol/L)				0,326	0,897	0,599
Adesão	7	1,7 (1,6; 2,6)	1,4 (1,2; 2,0)			
Não adesão	31	2,1 (1,4; 4,3)	2,0 (1,1; 4,3)			

Nota: Adesão quando aparecimento do nitrogênio protéico (PNA) <0,8 g ptn/kg/dia; Não adesão quando PNA >0,8 ptn/kg/dia; p1= tempo; p2 = dieta; p3 = interação. Valores apresentados em M ± DP; Onde: DCE= depuração de creatinina endógena; PCR= Proteína C reativa; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; UA= unidades arbitrárias. *Transformação em postos - valores descritos em mediana (percentil 25; percentil 75). Teste ANOVA para medidas repetidas

Na Tabela 9, estão apresentados os resultados do efeito da dieta hipoprotéica nos parâmetros que avaliam o estado nutricional. Não se observou prejuízo no estado nutricional dos pacientes que apresentaram PNA <0,8g de proteína/kg/dia, durante o seguimento de prescrição de dieta hipoprotéica.

Tabela 9: Efeito da dieta hipoprotéica no estado nutricional (peso, IMC, albumina sérica)

		Antes	Depois	P1	P2	P3
Peso (kg)				0,024	0,160	0,480
Adesão	7	62,9±10,7	62,4±10,7			
Não adesão	32	70,3±12,6	69,3±12,1			
IMC (kg*/m²)				0,506	0,225	0,480
Adesão	7	24,8±4,8	24,6±4,9			
Não adesão	32	27,1±4,2	26,8±4,14			
Albumina (g/dL)				0,111	0,078	0,071
Adesão	7	4,43±0,26	4,29±0,34			
Não adesão	32	4,53±0,23	4,53±0,24			

Nota: *peso desejável. Onde: IMC= Índice de massa corporal; Adesão quando aparecimento do nitrogênio protéico (PNA) <0,8g ptn/kg/dia; Não adesão quando PNA >0,8 ptn/kg/dia. Teste ANOVA para medidas repetidas; p1= tempo; p2 = dieta; p3 = interação.

A seguir, foram realizados testes de ANOVA para medidas repetidas para análise dos parâmetros laboratoriais, segundo os níveis inflamatórios das três coletas de PCR dos participantes, durante os três meses de seguimento do estudo (Tabela 10). Observou-se que 17 (41,5%) dos pacientes foram classificados como inflamados. Verificou-se diferença significativa com relação a DCE (p3=0,012), níveis séricos de creatinina (p3=0,029) e uréia (p3=0,012). A DCE diminuiu nos pacientes inflamados, e apresentou melhora nos não inflamados durante os três meses de acompanhamento (Figura 5). Os níveis séricos de creatinina e uréia apresentaram redução nos pacientes não inflamados e aumento nos inflamados (Figura 6 e 7).

Tabela 10: Análise dos parâmetros laboratoriais, de acordo com os níveis inflamatórios

Exame	n	Basal	6 semanas	12 semanas	P1	P2	P3
DCE (mL/min)					0,480	0,833	0,012
Não inflamado	24	25,5±5,7	26,2±7,1	27,2±7,0			
Inflamado	17	26,8±8,4	25,2±8,1	25,4±8,8			
Creatinina (mg/dL)					0,419	0,965	0,029
Não inflamado	24	3,0±1,3	3,0±1,2	2,9±1,3			
Inflamado	17	2,9±0,9	3,0±1,0	3,0±0,9			
Uréia (mg/dL)					0,977	0,529	0,012
Não inflamado	24	113±44	104±34	97±28			
Inflamado	17	104±33	112±49	120±55			
Albumina (g/dL)					0,436	0,960	0,487
Não inflamado	24	4,5±0,3	4,5±0,3	4,5±0,4			
Inflamado	17	4,5±0,2	4,5±0,2	4,5±0,3			
Colesterol T (mg/dL)					0,140	0,708	0,864
Não inflamado	24	183±46	176±41	174±32			
Inflamado	17	181±29	170±21	172±31			
LDL-Colesterol (mg/dL)					0,017	0,836	0,534
Não inflamado	21	109±31	96±33	95±27			
Inflamado	16	106±26	99±20	100±27			
HDL- Colesterol (mg/dL)					0,168	0,276	0,527
Não inflamado	23	43,8±10,8	42,4±11,5	43,5±12,3			
Inflamado	17	41,7±7,6	39,3±7,0	39,1±5,3			
Triglicerídios (mg/dL)					0,807	0,818	0,626
Não inflamado	24	160±65	168±83	161±73			
Inflamado	17	163±54	157±55	155±48			
Tirosina (UA)/mg ptn					0,198	0,305	0,816
Não inflamado	24	3,87±1,04	3,59±0,66	3,91±0,85			
Inflamado	16	3,53±0,96	3,43±1,15	3,79±0,81			
Triptofano (UA)/mg ptn					0,620	0,469	0,228
Não inflamado	24	3,87±1,04	3,60±0,64	3,94±0,81			
Inflamado	16	3,53±0,99	3,41±1,14	3,69±0,84			
Lipoperoxidação* (umol/L)					0,409	0,235	0,764
Não inflamado	24	2,7 (1,6; 4,5)	2,1 (1,5; 4,4)	2,8 (1,2; 4,3)			
Inflamado	16	1,6 (1,0; 2,1)	1,8 (1,2; 2,5)	1,3 (1,0; 2,4)			

Nota: Segundo estado inflamatório das 3 coletas. Foi considerado como Proteína C reativa (PCR) alterada valores >5,1mg/dL. Nenhum PCR alterado= Não inflamados (total 24); 1 valor de PCR alterado= ocasionalmente inflamados (total 9); 2 ou 3 valores de PCR alterados= constantemente inflamados (total 8). Valores apresentados em M ± DP; Onde: DCE= depuração de creatinina endógena; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; UA= unidades arbitrárias. *Transformação em postos - valores descritos em mediana (percentil 25; percentil 75). Teste ANOVA para medidas repetidas; p1= tempo, seguimento; p2= inflamação; p3= interação

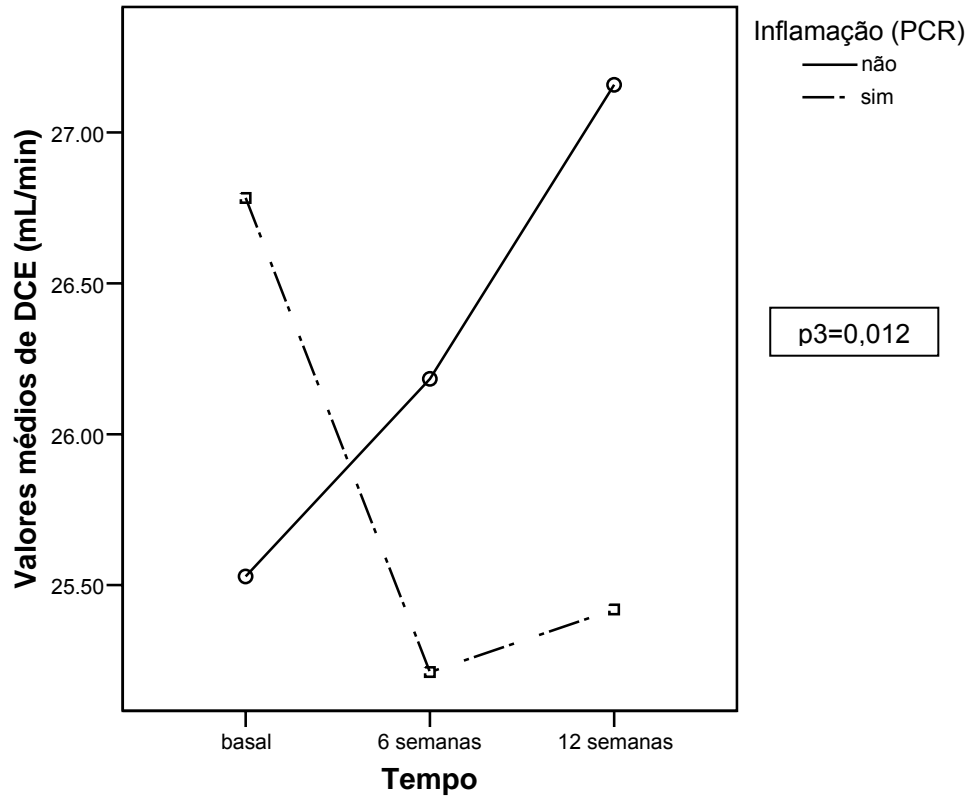


Figura 5: Evolução dos valores médios da depuração de creatinina endógena (DCE), de acordo com o estado inflamatório

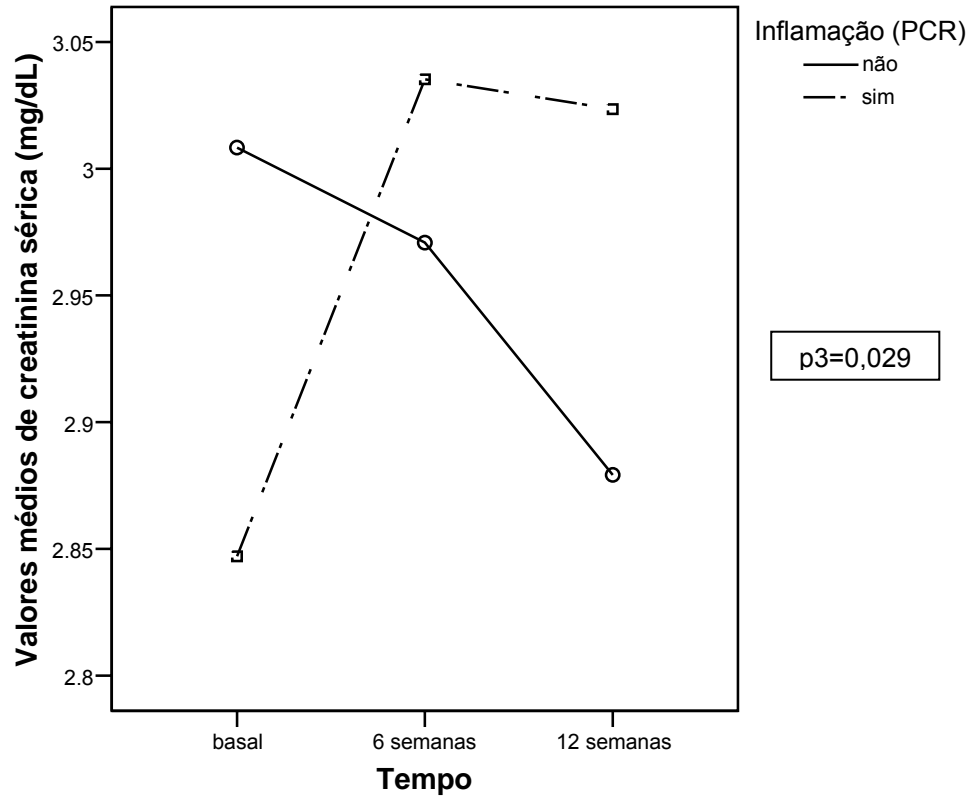


Figura 6: Evolução dos valores médios da creatinina sérica, de acordo com o estado inflamatório

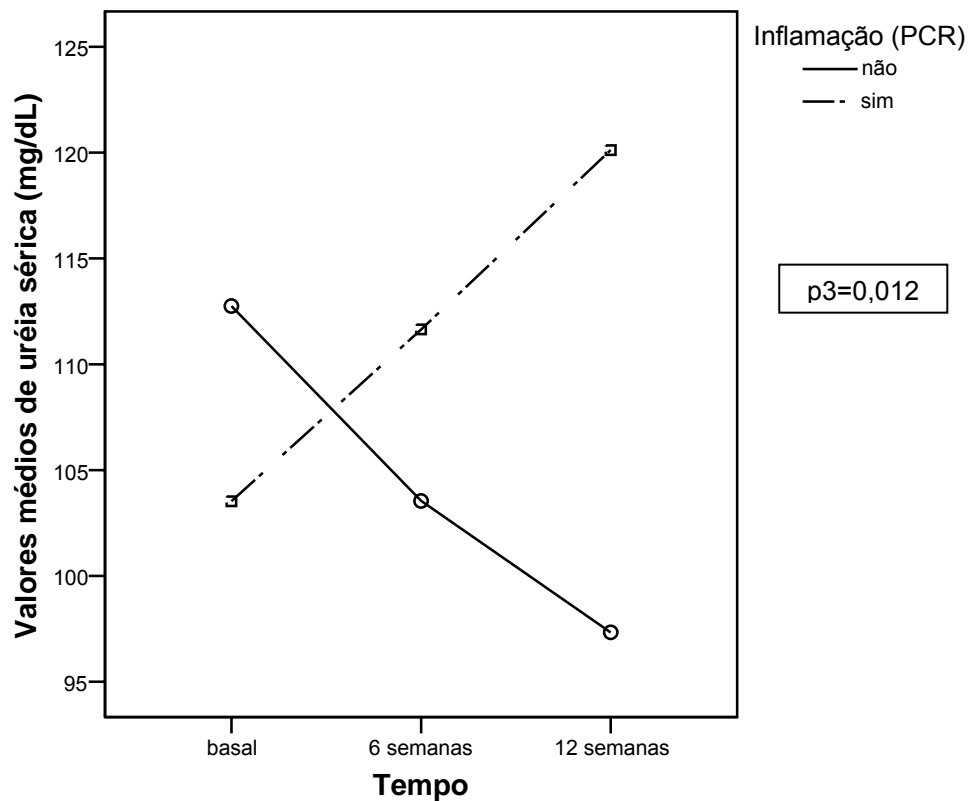


Figura 7: Evolução dos valores médios de uréia sérica, de acordo com o estado inflamatório

Na Tabela 11, estão apresentados os resultados dos coeficientes de correlação entre as variáveis do estado nutricional, dos estados inflamatório e oxidativo e marcadores de progressão da DRC com o perfil lipídico de pacientes com IRC pré-diálise. Através da análise de correlação de Spearman, observou-se correlação negativa entre os níveis séricos de HDL-colesterol e o IMC, como também entre os níveis séricos de HDL-colesterol e creatinina. Foi observada correlação positiva entre os níveis séricos de colesterol-total e os de uréia, como também entre os de LDL-colesterol e os de uréia. Verificou-se, também, correlação entre o PNA/kg com os níveis séricos de HDL-colesterol, triglicerídios e tirosina. No presente estudo, observou-se correlação positiva entre os níveis séricos de triglicerídios e os de fibrinogênio, como também entre os de triglicerídios e os de creatinina.

Tabela 11: Coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis dos estados nutricional, inflamatório e oxidativo, PNA, e marcadores de progressão da DRC com o perfil

	Colesterol Total (mg/dL)	LDL-colesterol (mg/dL)	HDL-colesterol (mg/dL)	Triglicerídios (mg/dL)
Estado nutricional				
IMC (kg/m ²)	0,09	0,09	-0,32^a	0,20
Albumina (g/dL)	-0,08	0,05	-0,24	0,27
Estado inflamatório				
PCR (mg/L)	-0,19	-0,30	-0,09	-0,12
Fibrinogênio (mg/dL)	0,03	-0,04	-0,27	0,31^a
Estado oxidativo				
Tirosina(UA/mg ptn) ^d	0,04	0,06	0,30	-0,16
Triptofano (UA/mg ptn) ^d	0,01	0,06	0,23	-0,12
Lipoperoxidação(umol/L) ^d	0,03	0,16	-0,16	0,08
Marcadores de progressão da DRC (n=41)				
DCE (mL/min)	-0,07	-0,17	0,27	-0,26
Creatinina (mg/dL)	0,14	0,18	-0,41^b	0,35^a
Uréia (mg/dL)	0,31^a	0,33^a	-0,13	0,28

Nota: Amostra de 41 pacientes. ^ap<0,05; ^bp<0,01; ^cn=39; ^dn=40. Onde: LDL= lipoproteína de baixa densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; IMC= índice de massa corporal; PCR= Proteína C reativa; UA= unidades arbitrárias; DCE= depuração de creatinina endógena. Resultados apresentados na forma de r_s. Teste de correlação de Spearman

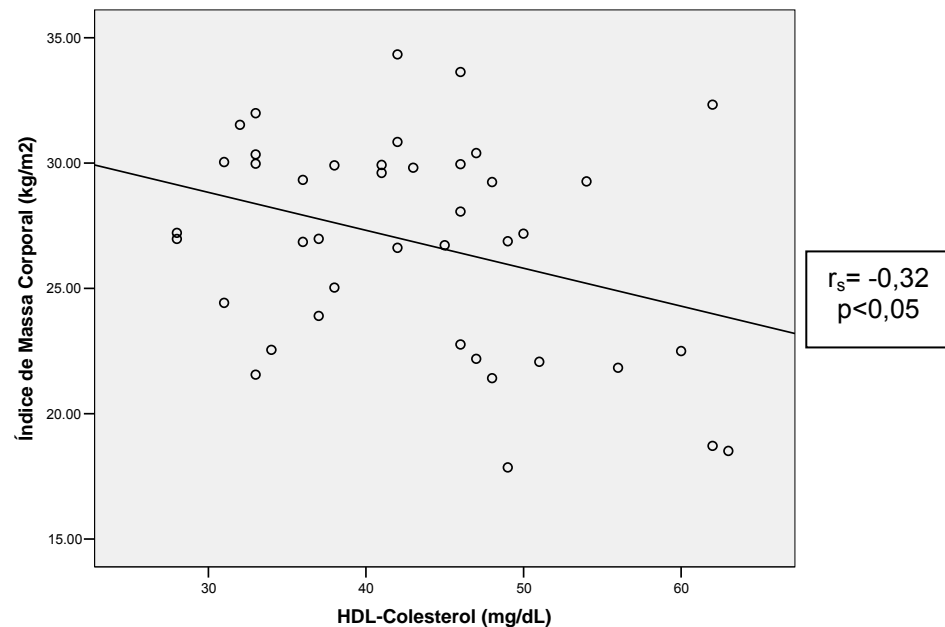


Figura 8: Correlação de Spearman entre índice de massa corporal (IMC) e os níveis séricos de HDL-colesterol

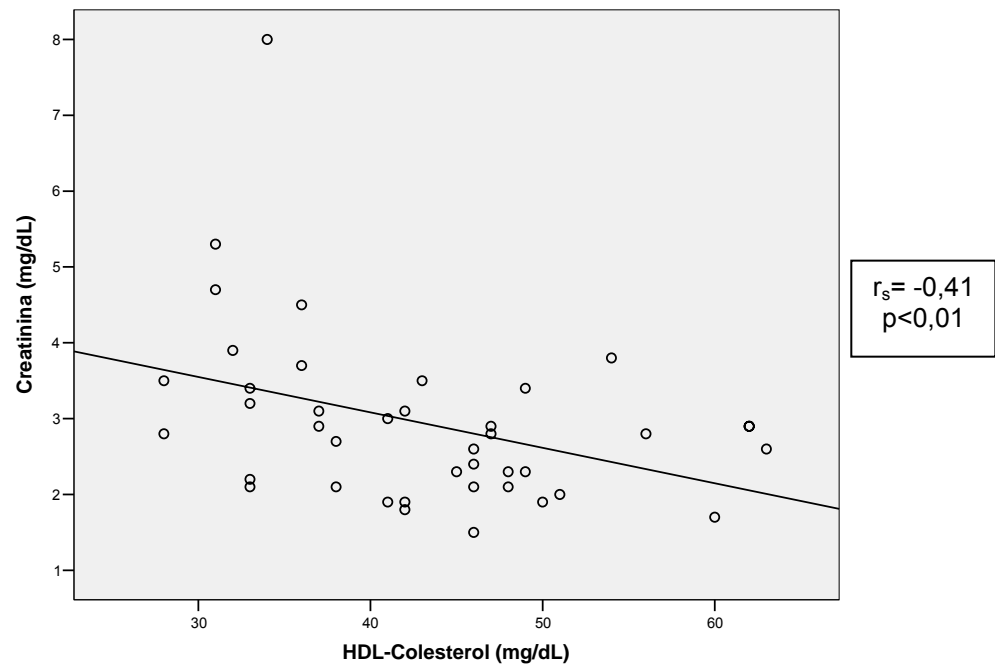


Figura 9: Correlação de Spearman entre os níveis séricos de creatinina e HDL-colesterol

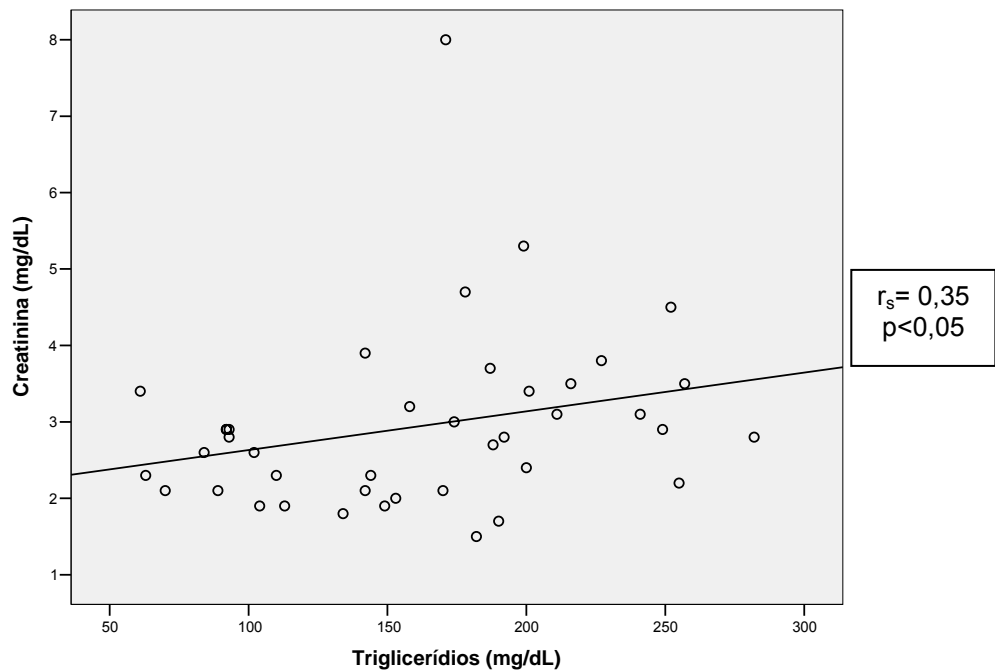


Figura 10: Correlação de Spearman entre os níveis séricos de creatinina e triglicéridios

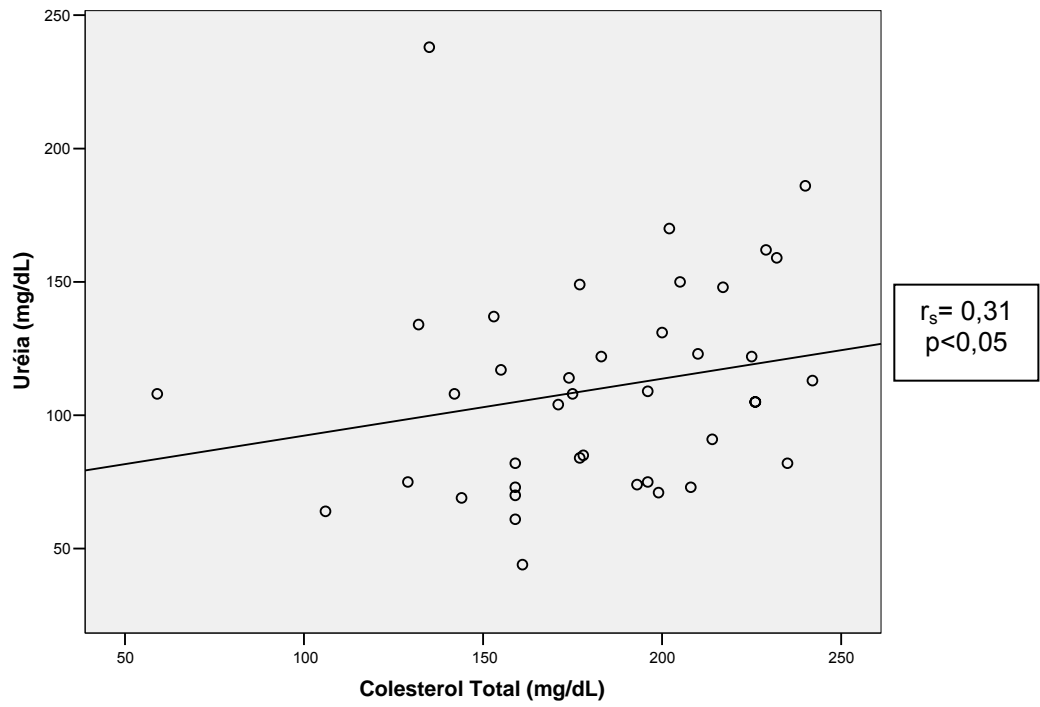


Figura 11: Correlação de Spearman entre os níveis séricos de uréia e colesterol total

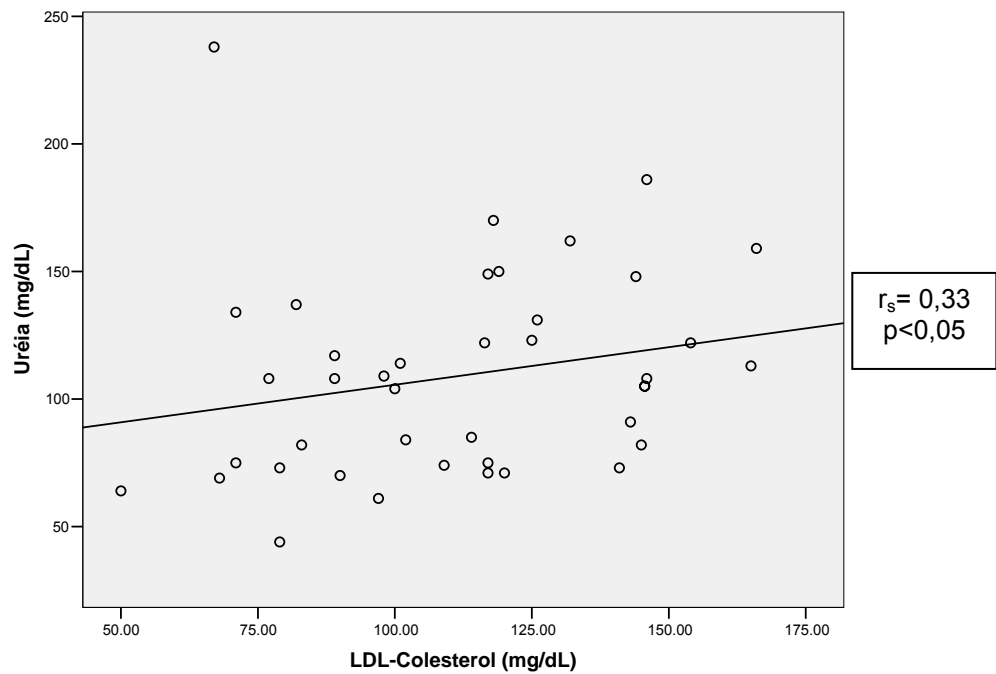


Figura 12: Correlação de Spearman entre os níveis séricos de uréia e LDL-colesterol

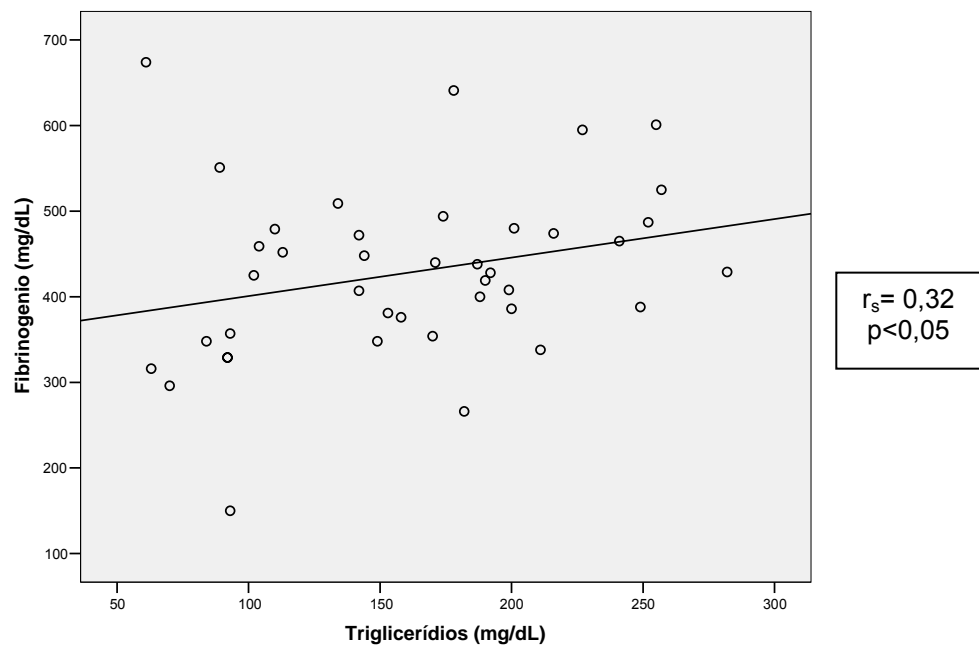


Figura 13: Correlação de Spearman entre os níveis séricos de fibrinogênio e triglicerídios

As correlações (Spearman) entre as variáveis que analisam o estado nutricional, PNA, e estados inflamatório e oxidativo com os marcadores de progressão da DRC (DCE, uréia e creatinina) foram todos não significativos, com exceção da correlação entre uréia e albumina ($r=0,321$, $p=0,041$).

As correlações entre o PNA e as variáveis que analisam o estado nutricional e o estado inflamatório foram todas não significativas. Na Tabela 12, estão apresentados os resultados das correlações entre as variáveis que avaliam os estados nutricional e inflamatório, e o PNA com o estado oxidativo de pacientes com IRC pré-diálise. Verificou-se tendência de correlação positiva entre os níveis séricos de tirosina e o PNA ($p=0,051$). Foi observada uma correlação positiva apenas entre a lipoperoxidação e os níveis séricos de albumina ($p<0,05$).

Tabela 12: Coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis dos estados nutricional e inflamatório, PNA com o estado oxidativo

	Tirosina (UA/mg ptn)	Triptofano (UA/mg ptn)	Lipoperoxidação (umol/L)
Estado nutricional			
IMC (kg/m ²)	-0,15	-0,17	0,27
Albumina (g/dL)	-0,02	0,04	0,36^a
Aparecimento de nitrogênio urinário			
PNA (g/kg/dia)	0,32^{b,c}	0,30	0,10
Estado inflamatório			
PCR (mg/L)	-0,21	-0,21	-0,12
Fibrinogênio (mg/dL)	-0,21	-0,24	0,28

Nota: Amostra de 40 pacientes. ^ap<0,05; ^bp=0,051; ^cn=38. Onde: UA= unidades arbitrárias; IMC= índice de massa corporal; PNA= aparecimento do nitrogênio protéico; PCR= Proteína C reativa. Resultados apresentados na forma de r_s . Teste de correlação de Spearman.

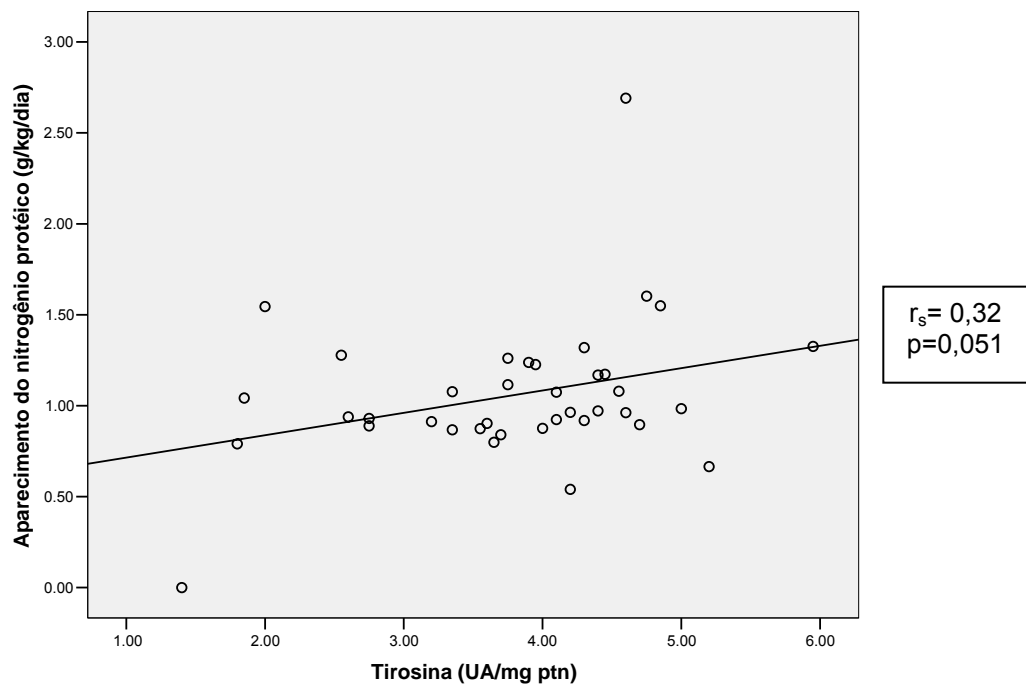


Figura 14: Correlação de Spearman entre os níveis séricos de tirosina e o aparecimento do nitrogênio protéico (PNA)

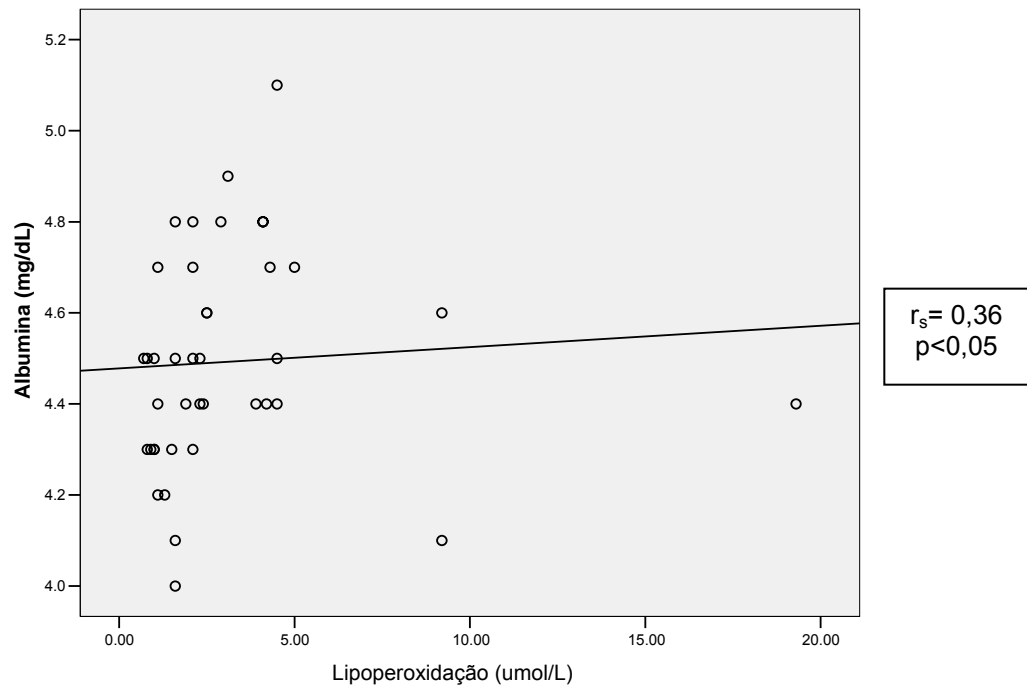


Figura 15: Correlação de Spearman entre os níveis séricos de albumina e lipoperoxidação

5 DISCUSSÃO

A DRC é multifatorial, caracterizada, na maior parte dos casos^{2,3}, pelo curso progressivo até o esgotamento da função renal de depuração.

No presente estudo, foram incluídos apenas pacientes com DRC em estágio IV, sendo observado, em média, no início do estudo. Este estado urêmico observado provoca anormalidades fisiológicas e bioquímicas que produzem alterações em diversos órgãos e sistemas^{18,19}.

Segundo as evidências epidemiológicas, atualmente, a nefrosclerose hipertensiva e o DM são os principais responsáveis pela DRC terminal no Brasil e nos Estados Unidos^{10,14}, estando de acordo com os achados encontrados no presente estudo. Com relação aos fatores de risco não modificáveis para a progressão da doença, observou-se, na amostra estudada, uma frequência de 41,5% de pacientes do sexo masculino, 46% de idosos (>60 anos de idade) e apenas 17% de afro-descendentes. Dentre os fatores de risco passíveis de modificação, observou-se que 85% dos pacientes apresentaram HAS, 29% DM, 20% dislipidemia, mas apenas 1 paciente (2%) era tabagista.

No mundo todo, a DRC está atingindo proporções epidêmicas. Projeta-se que, dentro de duas décadas, o número de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) tornar-se-á um problema de difícil equacionamento, tanto do ponto de vista assistencial quanto financeiro. Em termos populacionais, considera-se que as medidas mais efetivas para a prevenção dessa epidemia sejam o controle do diabetes e da hipertensão arterial. Medidas consideradas úteis são a cessação do tabagismo, controle das dislipidemias e aquisição de hábitos saudáveis de vida, entre outras⁵.

No Brasil, as atenções aos pacientes com DRC se restringem, quase que exclusivamente, aos que se encontram em estágios mais avançados. Entretanto, o diagnóstico e o tratamento das complicações e comorbidades são estratégias fundamentais para retardar a progressão da DRC, contribuindo para a redução dos elevados custos do tratamento dialítico^{1,5,9,30}.

Estudos apontam que a recente descrita síndrome MIA é muito freqüente nos pacientes com DRC, estando associada a elevadas taxas de mortalidade²²⁻²⁴. O estado inflamatório, evidenciado pelo aumento da PCR, pode levar à desnutrição e à aceleração do aterosclerótico²².

No presente estudo, observou-se que 41,5% dos pacientes foram classificados como inflamados (PCR>5,1mg/dL), confirmando que a DRC está associada a elevada freqüência de pacientes com estado inflamatório estabelecido. Alguns estudos apontam que o estado inflamatório pode contribuir para o desequilíbrio dos padrões de aminoácidos, em especial a albumina, levando ao desenvolvimento de desnutrição e, conseqüentemente, ao aumento da mortalidade^{27,28,32}. Há indícios de que a desnutrição favoreça a transcrição, síntese e liberação de fatores inflamatórios e aterogênicos³. Axelsson e colaboradores⁹⁴ observaram correlação entre estado nutricional e estado inflamatório.

No presente estudo, esses achados não foram percebidos, no entanto observou-se correlação positiva entre os níveis séricos de albumina e a lipoperoxidação, diferentemente de outros estudos que apontaram correlação negativa, indicando efeito protetor dos níveis séricos de albumina contra a lipoperoxidação⁹⁵.

O declínio do estado nutricional, em pacientes com DRC, pode ser causado por distúrbios no metabolismo protéico e energético, desajustes hormonais, diminuição da ingestão alimentar, conduzindo o paciente para um quadro de desnutrição associado a desfechos adversos^{1,25}.

O presente estudo avaliou pacientes pré-diálise, em estágio avançado de falência renal, que apresentam diversas manifestações da síndrome urêmica que podem influenciar, diretamente, o estado nutricional. Entretanto, utilizando como parâmetro o IMC⁸², classificaram-se como desnutridos apenas 2,4% dos participantes, sendo a maioria dos pacientes (68%) classificados como sobrepeso e obesidade. Na análise dos níveis séricos de albumina, observou-se que todos os pacientes, ao serem incluídos no estudo, apresentavam valores superiores a 4,0mg/dL, o que corrobora, de certa maneira, os achados das avaliações nutricionais¹.

Na DRC, a maioria dos distúrbios resulta do acúmulo de produtos do metabolismo do nitrogênio, íons de hidrogênio, fosfatos e íons inorgânicos

presentes nos alimentos ricos em proteínas²⁹. Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que dietas hiperprotéicas estão associadas à hiperperfusão, hipertensão e hiperfiltração glomerular e, conseqüentemente, ao aceleração da progressão da DRC^{20,21}. Além disso, a dieta hiperprotéica está associada a um aumento na ingestão de sódio, fósforo, ácido úrico e compostos nitrogenados, elementos potencialmente danosos. Essa dieta pode, também, dificultar o controle adequado da pressão arterial³¹.

A dietoterapia tem um papel importante no tratamento da DRC, consistindo, principalmente, na redução da oferta diária de proteínas^{17,58,60}. Essa restrição visa a reduzir a toxicidade urêmica e retardar a progressão para a falência renal, além de auxiliar na prevenção e/ou tratamento de diversas complicações da própria DRC, como: osteodistrofia renal, HAS, distúrbios eletrolíticos e acidose metabólica^{16,21,62}.

Estudos experimentais e clínicos identificaram mecanismos em que a dieta hipoprotéica pode ser benéfica na DRC, como a adequação dos padrões hemodinâmicos com diminuição da TFG em néfron único, menor declínio da TFG, retardo do aparecimento dos sintomas urêmicos e diminuição da mortalidade^{63,64}.

O MDRD foi um dos primeiros estudos multicêntricos a avaliar o impacto da ingestão protéica na DRC e, ao final de três anos de investigação, não foi observada diferença significativa na taxa de declínio da TFG entre os dois grupos que recebiam diferentes quantidades protéicas, não sendo, portanto, considerada essa diferença substancial para efeitos clínicos⁶⁹. Entretanto, este estudo apresentou algumas limitações, podendo-se destacar entre elas que os pacientes não seguiram as dietas propostas: o grupo que foi alocado para receber dieta com 1,3g de proteína/kg teve ingestão média de 1,13 g de proteína/kg, e o grupo alocado para 0,58g de proteína/kg ingeriu, em média, 0,8 g de proteína/kg, dificultando a análise do real impacto da dieta na prática clínica.

Um segundo estudo do MDRD analisou pacientes no Estágio IV da DRC, comparando quotas protéicas restritas: um grupo com 0,58g de proteína/kg e outro com 0,3g de proteínas/kg, adicionada com aminoácidos essenciais e cetoácidos, estando os grupos também separados quanto à pressão arterial usual ou baixa. Não houve diferenças na taxa de declínio da filtração glomerular entre os grupos de dieta e pressão arterial. Todavia, também foi observado o não cumprimento da dieta

proposta, inicialmente, no estudo: a ingestão média, no grupo alocado para dieta com 0,58g de proteína/kg, foi de 0,73g de proteína/kg; e, no grupo alocado para dieta muito restrita em proteína, adicionada com aminoácidos essenciais e cetoácidos, 0,66g de proteínas/kg, limitando, assim, a análise dos resultados do estudo⁶⁹.

Posteriormente, Levey e colaboradores⁷⁰ reanalisaram os dados do MDRD de acordo com a dieta efetivamente realizada. Observaram que uma redução de 0,2g de proteína/kg está correlacionada a uma redução da taxa de declínio da TFG em 1,15mL/min/ano. Isto equivale a uma redução de 29% na taxa média de declínio da TFG, levando ao prolongamento de 41% do tempo de sobrevida renal até a necessidade de TRS.

Outros estudos também demonstraram que os pacientes com DRC ingerem mais proteínas em relação à quantidade prescrita na dieta⁷¹. Entretanto, a carga protéica ingerida além do recomendado não é utilizada como reserva. O excesso é convertido em uréia ou em outros compostos nitrogenados que, com o acúmulo e associação a ácidos e fosfatos, favorecem o aparecimento da síndrome urêmica³¹.

Hansen e colaboradores⁷¹ conduziram um estudo em pacientes com DM tipo I e nefropatia diabética, comparando uma dieta restrita e outra usual em proteínas. Foi notada uma diferença entre a quantidade de proteína prescrita e a ingerida pelos pacientes: respectivamente, 0,6g de proteína/kg e 0,89g de proteína/kg, em média. O grupo alocado para dieta usual ingeriu, em média, 1,02g de proteína/kg. Observaram que o desfecho combinado DRC terminal ou óbito foi maior no grupo que realizava dieta usual, em comparação à hipoprotéica (27% e 10%, respectivamente, $p < 0,042$). Esses achados indicam que a restrição protéica moderada melhora o prognóstico de diabéticos do tipo I, com nefropatia diabética progressiva, como também o efeito do tratamento anti-hipertensivo.

Referindo-se, ainda, a essas questões, pode-se afirmar que a restrição protéica apresenta um papel importante para o controle do produto cálcio x fósforo, uma vez que as fontes ricas em fósforo também são ricas em proteínas, assegurando a reduzida ingestão deste elemento^{5,77}. Em pacientes com TFG menor que 25ml/min, a hiperfosfatemia e a hipocalcemia são achados freqüentes envolvidos na gênese do hiperparatireoidismo secundário e no comprometimento ósseo dele

decorrente^{5,30,77,78}. Além disso, o aumento do produto cálcio x fósforo favorece a calcificação de tecidos moles e aumenta o risco de calcificação cardiovascular.

Os pacientes com DRC, seguindo uma dieta restrita em proteínas, são capazes de ativar mecanismos adaptativos que possibilitam a manutenção do balanço nitrogenado e do estado nutricional, desde que as necessidades energéticas sejam adequadas^{59,65,66}. Dessa forma, é fundamental uma ingestão equilibrada de carboidratos e de lipídios a fim de garantir o adequado aporte energético e, conseqüentemente, a adequada utilização das proteínas. Alguns autores demonstram que a ingestão energética de 25kcal/kg/dia promove o balanço nitrogenado neutro ou positivo, mantendo a massa muscular e reduzindo as manifestações clínicas e laboratoriais da síndrome urêmica⁶¹. Esse estudo observou, ainda, correlação entre oferta calórica e aparecimento de nitrogênio uréico: quanto maior a energia ofertada, menor é a geração de uréia, visto que menos proteínas estão sendo oxidadas⁶¹.

Segundo o K/DOQI⁵⁸, no Estágio IV da DRC, é preconizada uma ingestão protéica de 0,6g de proteína/kg/dia. Entretanto, as dietas hipoprotéicas, usualmente, são de difícil adesão pelos pacientes, tendo em vista os hábitos alimentares da população, normalmente ricos em proteínas. Um estudo, realizado por Pizzato e Barros⁷⁴, no Estado do Rio Grande do Sul, em indivíduos sem DRC, observou uma ingestão usual de, em média, 1,32±0,33g de proteína/kg/dia, refletindo o hábito de elevada ingestão protéica no Sul do Brasil.

No presente estudo, o cálculo das dietas foi individualizado, respeitando hábitos alimentares de cada paciente, buscando obter-se maior adesão à dieta. Os participantes foram alocados, aleatoriamente, à sua primeira intervenção dietoterápica. O objetivo desse processo de randomização era eliminar o viés de alocação dos pacientes em relação aos tratamentos o que, no entanto, não propicia garantia que os grupos tenham características similares. O ensaio do tipo cruzado permite comparação para cada participante, de tal forma que cada um age como seu próprio controle. Dessa forma, esse desenho epidemiológico pode produzir resultados estatisticamente adequados com um menor número de participantes do que seria necessário com desenhos de grupos paralelos convencionais. Entretanto, este tipo de delineamento apresenta a desvantagem de que o efeito do primeiro

tratamento pode estar operante no período em que o segundo está sendo administrado⁸⁰.

O perfil das dietas ofertadas foi, em média, de 30kcal/kg/dia, com equilíbrio dos macronutrientes quanto ao percentual do VCT. A qualidade e a quantidade da oferta lipídica foi monitorada, visando a evitar a dislipidemia³. Os pacientes foram orientados a priorizarem o consumo de carboidratos complexos em substituição aos simples, objetivando auxiliar no manejo da glicemia, uma vez que a DRC está relacionada ao risco de desenvolver DM^{59,60}. Cabe salientar que pacientes diabéticos, com falência renal, toleram maiores quantidades de carboidratos na dieta, visto que, com a diminuição do *clearance* metabólico de insulina, podem ocorrer episódios de hipoglicemia, o que faz necessitarem de maiores quantidades deste nutriente na dieta⁹⁶.

A intervenção dietoterápica constou, também, da orientação de dieta hipossódica e hipocalêmica. O manejo do sódio é fundamental na DRC, visto que, com a falência renal, os rins não conseguem regular, adequadamente, o balanço de água e sódio, provocando a retenção de líquidos, elevação da pressão arterial e edema com conseqüente piora da função renal^{3,16,75}.

No presente estudo, os pacientes foram orientados quanto à escolha dos alimentos, devendo evitar os embutidos e enlatados, devido ao elevado teor de sódio, como também temperar os alimentos com ervas e molho hipossódico, sem adição de sal. Além disso, recomendou-se a não utilização do sal dietético (cloreto de potássio), a fim de evitar ou agravar o aumento dos níveis de potássio sérico.

Pacientes com IRC, por sua vez, são sensíveis à sobrecarga aguda de potássio, assim como de sódio e água¹⁶. Como o potássio é um eletrólito intracelular que participa da contração muscular, elevados níveis séricos podem causar irregularidades nos batimentos cardíacos e levar à morte. Ao contrário do sódio, o potássio não pode ser sentido nos alimentos; no entanto, raramente, este mineral é listado nos rótulos nutricionais, sendo um desafio educacional sua orientação^{5,59}.

No presente estudo, observou-se que os níveis séricos de potássio mantiveram-se estáveis, dentre de padrões considerados normais, durante o período de acompanhamento, não se observando redução decorrente da orientação de dieta com conteúdo reduzido de potássio.

Realizou-se análise da composição das dietas e dos inquéritos alimentares após cada dieta. Observou-se diferença significativa quanto à ingestão de todos os parâmetros avaliados, com exceção das proteínas, apenas durante a dieta hipoprotéica (37 ± 5 g de proteína/dia; $38,7\pm 13,2$ g de proteína/dia, dieta hipoprotéica e inquérito recordatório, respectivamente, $p=0,580$), indicando, dessa forma, adesão ao tratamento proposto apenas em relação às proteínas. Entretanto, notou-se diferença significativa ao compararem-se os achados da ingestão protéica do inquérito e da dieta com os resultados do PNA. Estes achados demonstram que a instrução para a dieta hipoprotéica e o entendimento dos pacientes em relação à mesma foi adequado, no entanto, a adesão foi insatisfatória, revelando pelo PNA, sugerindo que pesquisas baseadas apenas no inquérito alimentar podem ser enganosas.

Conforme já mencionado anteriormente, neste e em outros estudos, a adesão à dietoterapia é um desafio no tratamento do paciente, uma vez que interfere, diretamente, na qualidade de seu estilo de vida, assim como na quantidade de alimentos ingeridos. Em geral, as pessoas associam fazer dieta à redução de peso, controlando quantidades de calorias e excluindo alguns alimentos ou tipos de preparações do seu cardápio diário. No entanto, o paciente com IRC necessita adequar sua dieta em diversos parâmetros que não se resumem apenas a excluir alguns alimentos. Em geral, o paciente pode ingerir qualquer alimento, mas em quantidades estipuladas, visando a evitar sobrecarga de difícil manejo pelos rins deficientes.

O PNA é o método mais utilizado para avaliar adesão à dieta, entretanto, apenas uma medição pode não corresponder à real ingestão alimentar. Isto se deve à possibilidade de maior adesão às orientações dietéticas apenas no dia anterior à coleta de dados para avaliação. Dessa forma, foi realizada análise segundo a intenção-de-tratar com as dietas normo e hipoprotéica sobre os parâmetros bioquímicos.

Neste estudo, conforme será discutido seguir, optou-se por dois tipos de análise dos dados. O primeiro, de acordo com o inicialmente planejado, por intenção de tratamento, e o segundo, a partir dos dados da avaliação da adesão à dietoterapia, pela dieta de fato executada pelos indivíduos da pesquisa.

Pela análise de *crossover*, foi avaliado o efeito de período e o efeito tratamento-período, não sendo observada diferença significativa entre os parâmetros de progressão da DRC, do perfil lipídico, e dos estados inflamatório e oxidativo. Esta não significância é fundamental para o prosseguimento da análise, uma vez que exclui a possibilidade de efeito de *carry-over*, indicando que a magnitude do tratamento não depende da ordem com que eles ocorreram⁹¹. Como não foi observado efeito de período e de tratamento-período no estudo, realizou-se a análise do efeito do tratamento sobre os parâmetros laboratoriais, após a realização de cada dieta (normo e hipoprotéica), não sendo observada diferença significativa em nenhuma das variáveis estudadas.

Uma desvantagem evidente da análise por intenção-de-tratar é que os participantes que optaram por não aderirem ao tratamento planejado são incluídos nas avaliações como se o tivessem feito⁹¹. Dessa forma, como o número de participantes que não cumpriu a intervenção planejada foi significativo, a análise da intenção-de-tratar acabou subestimando a possível magnitude do tratamento dietoterápico. Por esse motivo, foi realizada análise por protocolo⁹¹, avaliando os pacientes de acordo com a adesão à prescrição de dieta hipoprotéica, durante as seis semanas de acompanhamento dessa intervenção. Visto que apenas dois pacientes apresentaram valores de PNA semelhantes à quantidade ofertada na dieta (0,6g ptn/kg/dia), foram considerados como aderentes à dieta hipoprotéica aqueles pacientes que apresentaram valor de PNA <0,8g ptn/kg/dia. Este nível de ingestão foi sugerido para pacientes em tratamento conservador e apresenta os benefícios da restrição protéica⁶⁸.

Embora não tenha sido observada diferença significativa quanto à interação entre a adesão à dieta e os parâmetros avaliados, observou-se que os níveis séricos de uréia apresentaram uma maior redução nos pacientes que aderiram à prescrição de dieta hipoprotéica em comparação aos que não aderiram ao tratamento. O nível de significância desta comparação foi limítrofe, sugerindo a possibilidade de erro do tipo II, decorrente da falta de poder do estudo. Ao analisar o efeito da dieta hipoprotéica sobre as variáveis usadas para a avaliação do estado nutricional (peso, IMC, albumina sérica), não foi observado prejuízo entre os pacientes que apresentaram PNA <0,8g proteínas/kg/dia, durante o período em que foi feita a dieta hipoprotéica.

Dentre as correlações entre o PNA com as variáveis dos estados nutricional, inflamatório e oxidativo de pacientes com IRC pré-diálise, observou-se tendência de correlação positiva apenas entre os níveis séricos de tirosina e o PNA ($r_s = 0,32$, $p = 0,051$), indicando que quanto maior a ingestão protéica, maior é o dano em proteína, indicado pelo aumento dos níveis de tirosina. Contudo, esta associação não foi observada na literatura.

Utilizando-se os níveis da PCR, os pacientes também foram analisados segundo seu estado inflamatório, sendo separados em dois grupos: não inflamados e inflamados. Consideraram-se não inflamados aqueles que não apresentaram nenhuma dosagem de PCR alterada, e como inflamados aqueles que apresentaram, em uma coleta ou mais, a medida da PCR alterada. Utilizou-se a $PCR > 5,1 \text{ mg/dL}$ como alterada, de acordo com estudo realizado por Nascimento e colaboradores³⁹ que demonstraram ser este valor preditor de mortalidade em pacientes com DRC. Além disso, um estudo recente mostrou que apenas uma PCR alterada já indica risco aumentado de mortalidade⁹⁷. A IRC *per se* contribui para o aparecimento do quadro inflamatório, com elevação de proteínas de fase aguda, como PCR e fibrinogênio, estando associadas ao hipercatabolismo, desnutrição, DCV e aumento da mortalidade^{23,25,26,28,34,46,47}.

O processo inflamatório induz, também, à oxidação de lipoproteínas⁴⁹, estando associada ao EO. As LDLs, ao serem captadas, sofrem um processo oxidativo que induz à formação de novas moléculas de adesão, assim como à proliferação das células musculares lisas da parede arterial³⁷. Dessa forma, o processo inflamatório não somente promove o início do processo aterosclerótico, como parece contribuir para a precipitação da SCA^{37,49}. Estudos apontam que a dislipidemia, evidenciada pelo aumento dos níveis séricos de colesterol total, de triglicerídios e redução dos níveis de HDL-colesterol, e o estado inflamatório, indicado pela elevação dos níveis de fibrinogênio, estão associados às variações dos níveis de LDL-oxidado⁹⁸.

Estudos apontam que o EO na DRC resulta de diversos mecanismos, entre eles, o estado urêmico e as inúmeras comorbidades presentes no paciente com IRC⁵³. O EO tem sido considerado um importante fator de desenvolvimento da disfunção endotelial e aterogênese. Os radicais livres estão envolvidos no

desenvolvimento da aterosclerose por gerar LDL oxidado que, por meio de vários mecanismos, danificam a parede celular e participam da gênese das placas ateroscleróticas⁵⁴. O dano oxidativo provoca modificações bioquímicas e estruturais das proteínas e aminoácidos, podendo levar a alterações funcionais, com perda de suas propriedades metabólicas, enzimáticas e imunológicas⁵⁵. Alguns estudos têm evidenciado associação de aterosclerose, inflamação e estresse oxidativo em pacientes com DRC⁵⁶. Oberg e colaboradores⁵⁰ demonstraram que pacientes com DRC, em estágios mais avançados, apresentam múltiplos marcadores de EO e inflamação elevados, em comparação a indivíduos normais. Pacientes com DRC apresentam evidências de EO aumentado, incluindo aumento na peroxidação lipídica e PAOPs.

No presente estudo foram analisados os parâmetros laboratoriais de acordo com os níveis inflamatórios dos pacientes durante três meses de seguimento. Não se observou diferença no estado oxidativo dos pacientes inflamados e não inflamados; da mesma forma, não se encontrou relação com o perfil lipídico. Houve, entretanto, diferença significativa com relação aos parâmetros de progressão da DRC. Nas doze semanas de avaliação, a DCE estimada diminuiu nos pacientes inflamados e apresentou melhora naqueles não inflamados. Similarmente, os níveis séricos de creatinina diminuíram no grupo não inflamado e aumentaram no grupo inflamado. O mesmo se observou com os níveis séricos de uréia. Estes achados apontam para o agravamento da falência renal e, conseqüentemente, da síndrome urêmica associada ao estado inflamatório, uma vez que o estado inflamatório está associado ao estresse oxidativo e aos fatores de risco clássicos da DCV na DRC⁹⁹.

Pela análise de correlação entre as variáveis do perfil lipídico, dos estados nutricional, inflamatório e oxidativo, e de progressão da DRC, observou-se correlação positiva entre os níveis séricos de triglicerídios e de creatinina, como encontrado em outros estudos¹⁰⁰, indicando que há um incremento nos níveis de triglicerídios com a diminuição da função renal. Além dessa, notou-se correlação positiva, também, entre os níveis séricos de triglicerídios e de fibrinogênio. Esses achados apontam para uma relação entre inflamação e fatores de risco para DCV, visto que quanto maiores os parâmetros de inflamatórios, maiores os níveis de lipídios séricos como apontado por outros estudos¹⁰¹.

Referindo-se, ainda, a essas questões, notou-se correlação positiva entre os níveis de uréia sérica e colesterol total e LDL-colesterol. Esses achados indicam que o estado urêmico está associado a diversos fatores de risco para doenças CV, como a elevação do colesterol total e LDL-colesterol¹⁰².

Axelsson e colaboradores⁹⁴ observaram correlação entre níveis séricos de colesterol-total e HDL-colesterol com níveis séricos de PCR que não foram verificados no presente estudo. Também se observou correlação negativa entre níveis séricos de HDL-colesterol e os de creatinina ($r_s = -0,41$, $p < 0,01$), indicando que, com o agravo da DRC, evidenciada pelo aumento dos níveis de creatinina sérica, há redução nos níveis de HDL-colesterol, como demonstrado por outros autores¹⁰³. Além disso, notou-se correlação negativa entre o IMC com os níveis séricos de HDL-colesterol ($r_s = -0,315$; $p < 0,05$), indicando que, provavelmente, quanto maior o IMC e, conseqüentemente, o teor de gordura corporal, maior é a esteatose hepática, contribuindo para a menor secreção de HDL-colesterol¹⁰⁴.

Em resumo, os resultados encontrados no presente estudo indicam que a adesão ao manejo nutricional na DRC é um desafio, supostamente, devido à interferência no estilo de vida e nos hábitos dos pacientes, exigindo mudanças significativas, tanto na qualidade como na quantidade dos alimentos. É de grande importância a educação nutricional como estratégia para prevenção da progressão da DRC. A rotulagem de alimentos, com valores fidedignos da composição nutricional dos alimentos (proteína, potássio, sódio, entre outros), são essenciais para o adequado manejo dietoterápico na DRC.

Como o número de pacientes que aderiram ao tratamento dietoterápico foi pequeno, a análise do real efeito da dieta hipoprotéica sobre o estado nutricional, progressão da DRC, perfil lipídico, e estados inflamatório e oxidativo ficou prejudicada.

Pela análise, segundo o estado inflamatório, não se verificou diferença no estado oxidativo dos pacientes inflamados e não inflamados, como também com relação ao perfil lipídico. Entretanto, houve diferença significativa com relação aos parâmetros de progressão da DRC: DCE, níveis séricos de creatinina e de uréia, que apontam para a maior velocidade de deterioração da função renal e, conseqüentemente, da síndrome urêmica, associada ao estado inflamatório.

6 CONCLUSÕES

- 1) Pela análise de *crossover*, não foi observada melhora entre os parâmetros de progressão da DR, do perfil lipídico, dos estados inflamatório e oxidativo com a dieta;
- 2) a adesão à dieta hipoprotéica foi adequada pelo inquérito alimentar; no entanto, a avaliação pelo PNA revelou uma elevada taxa de não adesão;
- 3) não houve redução nos níveis séricos de potássio após a orientação de dieta hipocalêmica;
- 4) não se observou prejuízo, no estado nutricional, nos pacientes que aderiram à dieta hipoprotéica;
- 5) pela análise da intenção de tratamento com a instituição de uma dieta hipoprotéica, conclui-se que houve redução significativa nos níveis séricos de uréia, sendo maior no grupo que aderiu ao tratamento. Não houve mudanças significativas nos parâmetros inflamatórios, lipídicos e no estado oxidativo;
- 6) a inflamação exerceu efeito negativo na evolução da função renal avaliada pelos níveis de uréia, creatinina e DCE estimada;
- 7) as correlações observadas indicam que o perfil lipídico esteve relacionado ao estado nutricional, aos fatores de progressão da DRC e à inflamação; a lipoperoxidação, aos níveis séricos de albumina.

REFERÊNCIAS

- 1 National Kidney Fundation. K/DOQI - Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Suplemento 1; 39(2):S46-S75.
- 2 Romão JR, João E. Diretrizes brasileiras de doença renal crônica - Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2004; 26(Suplemento 1):1-3.
- 3 Thomé F, Gonçalves LF, Manfro RC, Barros E. Doença Renal Crônica. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF (editores). Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul Ltda; 2006. p.381-404.
- 4 Beto JA. Which diet for which renal failure: Making sense of the options. J Am Diet Assoc. 1995; 95(8):898-903.
- 5 Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: Integrating clinical practice guidelines. J Am Diet Assoc. 2004; 104(3); 404-9.
- 6 Pecoits-Filho R. Diretrizes brasileiras de doença renal crônica – Diagnóstico da Doença Renal Crônica: avaliação da função renal. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2004; 26(Suplemento 1):4-5.
- 7 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16:31-41.
- 8 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Méd 1999; 130:461-70.
- 9 Schoolwerth AC, Engलगau MM, Hostetter TH, Rufo KH, Chianchiano D, McClellan WM, Warnock DG, Vinicor FV. Chronic Kidney Disease: A public health problem that needs a public health actions. Centers for disease control and prevention. 2006; 3(2):1-6.
- 10 U.S. Renal Data System, USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2006; Available from: URL: http://www.usrds.org/2006/pdf/02_incid_prev_06.pdf
- 11 Oliveira MB, Romão JR, João E, Zats R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. Kidney Int. 2005; 68(supl.97):82-6.

- 12 Passos VM, Barreto SM, Lima-Costa MF: Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: The Bambui Health and Ageing Study. *Braz. J Med Biol Res.* 2003; 36:393-401.
- 13 Ministério da Saúde/SE/Datasus - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA/SUS. Capturado em 2006 November 18. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2005/d22.def>
- 14 Brazilian epidemiological study on renal replacement therapy [Portuguese]. Brazilian Ministry of Health. Brasília, Brazil (2002).
- 15 Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:285-96.
- 16 Draibe AS, Ajzen H. Insuficiência Renal Crônica (IRC). In: Ajzen H; Schor N editores. *Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP: Nefrologia.* São Paulo: Manole; 2005. Cap. 15.
- 17 Cuppari L, Avesani CM, Menodnça C, Martini L, Monte JC. Doenças Renais. In: Cuppari L, editor. *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto.* São Paulo: Manole; 2002. Cap. 9.
- 18 Abensur H. Anemia da doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2004; 26(Suplemento 1) (3): 26-8.
- 19 Locatelli F, Pisoni R, Akizawa T, Cruz J, Deoreo P, Lameire N et al. Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(Suplemento 2):27-33.
- 20 Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Eng J Med* 1982; 307:652-59.
- 21 Lentine K, Wrone E. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13:333-36.
- 22 Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal disease? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(7):953-60.
- 23 Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patients. *Blood Purif.* 2001; 19(1):53-61.
- 24 Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B, Bergstrom J, Noronha I, Abensur H. Revisão: Desnutrição, inflamação e aterosclerose (Síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2002; 24(3): 136-46.

- 25 Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int.* 1999; 55(5):1945-51.
- 26 Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, Lindholm B, Heimbürger O. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(7):1266-74.
- 27 Suliman ME, Qureshi AR, Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Barany P, Heimbürger O, Anderstam B, Rodriguez Ayala E, Divino Filho JC, Alvestrand A, Lindholm B. Inflammation contributes to low plasma amino acid concentrations in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(2):342-9.
- 28 Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(3):469-76.
- 29 Aparicio M, Chauveau P, Combe C. Low protein diets and outcome of renal patients. *J Nephrol.* 2001; 14:433-39.
- 30 Bastos M, Carmo W, Abrita R, Almeida E, Mafra D, Costa D, Gonçalves J, Oliveira L, Santos F, Paula R. Doença renal crônica: problemas e soluções. *Jornal Brasileiro de Nefrologia.* 2004; 26(4): 202-15.
- 31 Mandayam S, Mitch WE. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2006 Feb; 11(1):53-7.
- 32 Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002;15(5):329-37.
- 33 Yao Q, Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol.* 2004 Sep;56(3):237-48.
- 34 Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(8):1956-60.
- 35 Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergstrom J. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 1:S28-36.
- 36 Tall A. C-Reactive protein reassessed. *N Engl J Med.* 2004; 350:1450-2.
- 37 Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105:1135-43.
- 38 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003; 107:499-511.

- 39 Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Qureshi AR, Hayashi SY, Manfro RC, Pachaly MA, Renner L, Stenvinkel P, Lindholm B, Riella MC. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2803-9.
- 40 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336:973-9.
- 41 Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998; 98:731-3.
- 42 Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999:237-42.
- 43 Danesh, J Whincup P, Walker M, et al. Low-grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and up-dated meta-analyses. *Br Med J*. 2000; 321:199-204.
- 44 Pai JK, Pischon T, M Jing, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004; 351:2599-610.
- 45 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, Interleukin-6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286:327-34.
- 46 Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients-is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(4):454-7.
- 47 Locatelli F, Kanaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging treat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(7):1271:80.
- 48 Ross R. Atherosclerosis – An inflamatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
- 49 Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequence. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(7):1549-57.
- 50 Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Kinzler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004; 65(3):1009-16.
- 51 Pryor WA. Oxy-radicals and related species: deformation, lifetimes and reactions. *Annu Rev Physiol*. 1986; 48:657-67.
- 52 Handelman GJ. Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. *Blood Purif*. 2000;18(4):343-9.

- 53 Canaud B, Cristol J, Morena M, Leray-Moragues H, Bosc J, Valssenat F. Inbalance of oxidants and antioxidants in hemodialysis patients. *Blood Purif* 1999; 17(2-3):99-106.
- 54 Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Hemostase*. 1993; 23 Suppl 1:118-26.
- 55 Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2001; 78:S108-13.
- 56 Himmelfarb J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: Which is the chicken and which is the egg? *Kidney Int*. 2001; 59(2):407-14.
- 57 Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW. Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(6):1408-13.
- 58 National Kidney Foundation. K/DOQI - Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Diseases*. 2000; 35(6):S17-S104 Suplemento 2.
- 59 Cuppari L, Avesani CM, Santos NSJ, Kamimura MA. Nutrição na Insuficiência Renal Crônica. Ajzen H; Schor N, editores. *Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP: Nefrologia*. São Paulo: Manole; 2005. Cap. 16.
- 60 Riella MC, Martins MC. Nutrição na progressão da Insuficiência renal crônica. In: Riella MC, Martins C, editors. *Nutrição e o Rim*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.91-102.
- 61 Kopple, et al. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1986 Mar; 29(3): 734-42.
- 62 Johnson DW. Dietary protein restriction as a treatment for slowing chronic kidney disease progression: The case against. *Nephrology*. 2006; 11:58-62.
- 63 Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1315-25.
- 64 Jacob et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2002 Apr 15; 220(8):1163-70.
- 65 Goodship THJ, Mitch WE, Hoerr RA, Stenman TI, Young VR. Adaptation to low-protein diets in renal failure: Leucine turnover and nitrogen balance. *J Am Soc Nephrol*. 1990; 1:66-75.
- 66 MDRD Study Group: The modification of diets in renal disease Study: Design, methods and results from the Feasibility Study. *Am J Kidney Diseases*. 1992; 20:18-33.

- 67 Bergesio F, Monzani G, Guasparini A, Ciuti R, Gallucci M, Cristofano C, Castrignano E, Cupisti A, Barsotti G, Marcucci R, Abbate R, Bandini S, Gallo M, Tosi PL, Salvadori M. Cardiovascular risk factors in severe chronic renal failure: the role of dietary treatment. *Clin Nephrol.* 2005; 64(2):103-12.
- 68 Lim VS, Flanigan MJ. Protein intake in patients with renal failure: comments on the current NKF-DOQI guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Semin Dial.* 2001; May-Jun; 14(3):150-2.
- 69 Klahr et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Mar 31; 330(13):877-84.
- 70 Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2426-39.
- 71 Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 62:220-28.
- 72 Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD001892.
- 73 Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):954-61.
- 74 Pizzato AC, Barros EJJ. Dietary calcium intake among patients with urinary calculi. *Nutr Res.* 2003; 23:1651-60.
- 75 Kusumota L, Rodrigues R, Marques S. Idosos com insuficiência renal crônica: alterações do estado de saúde. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2004; 12(3):525-32.
- 76 Fuchs FD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF (editores). *Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento.* 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2006. p.242-66.
- 77 Sesso R, Ferraz M. Avaliação crítica do sevelamer no tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal crônica. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2003; 49(1): 103-8.
- 78 Andress DL. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2005; 18(4):315-21.
- 79 Noordzij M, Korevvar J, Boeschoten E, Dekker F, Bos W, Krediet R. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: Association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(5):925-32.

- 80 Escostehuy CC. Estudos de intervenção. In: Medronho RA et al., editors. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2003. Cap 10. p.151-60.
- 81 Martins MC. Protocolo de Procedimentos Nutricionais. In: Riella MC, Martins C, editors. *Nutrição e o Rim*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.311-344.
- 82 Food and Agriculture Organization/ World Health Organization. *Physical Status: The use and interpretation of antropometry*. Geneva, WHO, 1995 (WHO offset publication, 854).
- 83 Martini L. Influência dos fatores dietéticos sobre a massa óssea de pacientes litíasicos. São Paulo. Tese (Doutorado em Nutrição) - Escola Paulista de Medicina, 1998.
- 84 UNITED STATES OF AMERICA – Human Nutrition Information Service. Department of Agriculture. *Composition of Foods. Raw, processed, prepared foods*. Agriculture Handbook, 8. series 1-16. 1976-1986. (Revised).
- 85 Pinheiro ABV, Lacersa EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. *Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Produção Independente; 1996. 75p.
- 86 Franco G. *Tabela de Composição Química dos Alimentos*. 9ª ed. São Paulo: Atheneu; 1996. 307p.
- 87 Xavier R, Albuquerque GC, Barros E. *Laboratório na prática clínica: consulta rápida*. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. 702p.
- 88 Bromont C, Marie C, Bralet J. Increased lipid peroxidation in vulnerable brain regions after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1989 20:918-24.
- 89 Gusow K, Szabelski M, Rzeska A, Karolczak J, Sulowska H, Wiczak W. Photophysical properties of tyrosine at low pH range. *Chem Phys Lett*. 2002;362:519.
- 90 Bondy SC. Evaluation of free radical-initiated oxidant events within the nervous system. In: Perez-Polo JR, editor. *Methods in Neuroscience*, 30. San Diego: Academic Press, Inc. 1996:243.
- 91 Grady D, Cummings SR, Hulley SB. Delineando um experimento: Ensaios Clínicos II. In: Hulley et al. *Delineando a Pesquisa clínica*. 2ª ed. São Paulo: Artmed; p.181-201. 2003.
- 92 Altman D. Clinical Trials. In: Altman D, editor. *Practical Statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1994. Cap. 15. p. 441-476.
- 93 Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos (Resolução 196/96). *Diário Oficial da União*. Brasil. Conselho de Saúde. Out. 16.1996.

- 94 Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Cederholm T, Stenvinkel P. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1222-9.
- 95 Matsuzawa N. Studies on the relationship between serum albumin concentration and lipid peroxidation in the erythrocyte membrane of maintenance hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2001; 43(2): 55-62 [Abstract]
- 96 Silva MM da, Martins MC, Riella MC. Nutrição e Nefropatia diabética. In: Riella MC, Martins C (editors). *Nutrição e o Rim.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.167-76.
- 97 Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68(2):766-72.
- 98 Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, Tracy RP, Jacobs DR, for the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 16; [Epub ahead of print] [Abstract]
- 99 Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M, Tagle R, Gonzalez F, Quiroga T, Caceres MS, Leighton F, Pereira J. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2001; 60(5):1844-50.
- 100 Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 2003; 107:87-92
- 101 Bolton CH, Downs LG, Victory JG, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial transplant.* 2001; 16:1189-1197.
- 102 Wanner C, Krane V. Uremia-specific alterations in lipid metabolism. *Blood Purif.* 2002; 20(5):451-3.
- 103 Lin J, Frank BH, Rimm EB, Rifai N, Curhan GC. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int.* 2006; 69(2):336-342.
- 104 Palmieri VO, Grattagliano I, Portincasa P, Palasciano G. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2006; 136(12): 3022-6.

APÊNDICES

APÊNDICE A

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nome:		Pront.:	
Data de nascimento: / /		Idade: anos	Sexo: F / M
Cor:	Profissão:		
Endereço:			
Cidade:			Fone:
Medicações em uso:			

CAUSAS DA IRC

- () HAS
 () DM
 () GNC
 () Rins policísticos
 () Litíase renal
 () Obstrutivas
 () Nefrite túbulo intersticial crônica
 () Indeterminadas
 () Outras: _____

COMORBIDADES

- () HAS
 () DM
 () Cardiopatia isquêmica
 () ICC
 () Doença vascular periférica
 () Neoplasias
 () DPOC
 () Dislipidemia
 () Outras: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Altura: cm	Peso ideal: - kg
-------------------------------	--------------------------------------------------------

	PA (kg)	IMC	Classificação
Início			
6ª semanas (final dieta 1)			
12ª semanas (final dieta 2)			

OBSERVAÇÕES:

REGISTRO ALIMENTAR (24h)

	MOMENTO BASAL	APÓS DIETA HIOPROTÉICA	APÓS DIETA NORMOPROTÉICA
Calorias			
kcal/dia			
kcal/kg PI/dia			
Proteínas			
g/dia			
% VCT			
g/kg PI/dia			
Lipídios			
g/dia			
% VCT			
Carboidratos			
g/dia			
% VCT			
Proteína AVB			
g/dia			
PAVB (%)			
Cálcio (mg/dia)			
Potássio (mg/dia)			

EXAMES LABORATORIAIS:

	Início	6 semanas (final da dieta 1)	12 semanas (final da dieta 2)
DCE			
Creatinina			
Uréia			
PCR			
Fibrinogênio			
Albumina			
Potássio			
Colesterol Total			
Ldl- Colesterol			
Hdl- Colesterol			
Triglicerídios			
Glicose			
Uréia Urinária			
Tirosina			
Triptofano			
DCF			
Lipoperoxidação			

APÊNDICE B

FLUXOGRAMA DA PESQUISA

Ambulatório



Se paciente concordar em participar: Termo de CI



Agendar consulta

Explicar Inquérito Alimentar 24h

Avaliar: peso e altura (para elaboração da dieta)

Orientar Jejum para exames

Orientar coleta de urina d 24 horas



Randomização para escolha da primeira dieta: Dieta hipo ou normoprotéica



1ª Consulta:

- Preencher protocolo de pesquisa
- Realizar Avaliação Antropométrica, Inquérito Alimentar de 24 h (dia anterior)
- Receber urina 24h do dia anterior
- Explicar esquema dietoterápico por 6 semanas
- **Coleta de sangue 1:** 1 seringa de 10 mL, sendo:
 - 5mL: laboratório bioquímica
 - 5mL: estoque de material no laboratório do PPG: Nefrologia
 - Centrifugar sangue/ Pipetar apenas o soro e estocar rotulados)
- Reagendar próxima consulta em 6 semanas
- Explicar Inquérito Alimentar 24h do dia anterior a próxima consulta
- Orientar Jejum para exames e coleta de urina de 24 h do dia anterior a próxima consulta



2ª Consulta:

- Realizar Av. Antropométrica, Inquérito Alimentar de 24 h (dia anterior)
- Receber urina 24 H do dia anterior
- **Coleta de sangue 2:** 1 seringa de 10 mL (idem 1ª consulta)
- Explicar **NOVO** esquema dietoterápico por + 6 semanas
- Reagendar próxima consulta em 6 semanas
- Explicar Inquérito Alimentar 24h de um dia anterior a próxima consulta
- Orientar Jejum para exames e coleta de urina d 24 horas do dia anterior a próxima consulta



3ª Consulta:

- Realizar Avaliação Antropométrica, Inquérito Alimentar de 24 h (dia anterior)
- Receber urina 24 H do dia anterior
- **Coleta de sangue 3:** 1 seringa de 10 mL (idem 1ª consulta)
- Orientar quanto ao retorno da pesquisa/ conclusões (ex. carta, telefone, consulta)

APÊNDICE D**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

Estamos realizando uma pesquisa sobre o efeito da dieta hipoprotéica sobre a inflamação em pacientes com insuficiência renal crônica pré-diálise. Ela está sendo conduzida pela nutricionista Alessandra Campani Pizzato (fone: 9227.5794) e pelo Dr. Roberto Manfro (fone: 3316.8425) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. Esta pesquisa tem por objetivo verificar o papel da dieta hipoprotéica na progressão da inflamação em pacientes com insuficiência renal crônica pré-diálise. Se optares por participar, terás que realizar, durante seis semanas, uma dieta com baixo teor de proteínas, seguido de mais seis semanas com uma dieta normal em proteínas. Serão realizados exames laboratoriais de sangue e urina no início, no meio (6 semanas) e no final da pesquisa (12 semanas). Os dados coletados serão utilizados apenas para esta pesquisa, e o seu nome não será revelado publicamente na apresentação dos dados. O (a) Senhor (a) poderá, a qualquer momento, retirar o seu termo de consentimento em participar do estudo sem que isto cause qualquer prejuízo ao seu tratamento.

Ass. do participante

Ass. do pesquisador executor

Porto Alegre, de

2004