



Restrição Proteica e de Fósforo em Doentes Renais - Efeitos na função endotelial

Protein and Phosphorous Restriction in patients with Kidney Disease - Effects on
endothelial function

Luís Filipe Ferreira Cristino

Orientado por: Professora Doutora Maria Flora Correia

Coorientado por: Prof. Doutor Bruno Miguel Oliveira

Prof.^a Doutora Janete Quelhas Santos

Trabalho de Investigação

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2018

RESUMO

INTRODUÇÃO: A elevada ingestão proteica e de fósforo, em doentes renais relacionam-se com a diminuição da função endotelial e com o aumento do risco cardiovascular. Este estudo pretendeu avaliar os efeitos da restrição proteica e de fósforo em biomarcadores de risco cardiovascular e na função endotelial em doentes renais. **METODOLOGIA:** Neste estudo intervencional prospetivo foram avaliados 15 doentes renais antes e depois da implementação de uma dieta com restrição proteica (0,8g/kg pRef) e de fósforo (700mg). Os valores do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23), parathormona-1 (PTH), o índice de hiperémia reativa (RHI), assim como o fósforo excretado na urina (uPi) foram avaliados. Posteriormente, a amostra foi dividida em dois grupos de acordo com a depuração da creatinina (CrCl), $CrCl \geq 45 \text{ml/min}$ (n=7) e $CrCl < 45 \text{ml/min}$ (n=8), e avaliada separadamente. **RESULTADOS:** Após a dieta, observou-se um decréscimo médio, sem significado estatístico, do FGF-23, da PTH, do uPi e da CrCl, e um aumento médio do RHI ($p=0,05$). Verificaram-se diferenças entre os dois grupos relativamente à CrCl ($p=0,001$), à PTH ($p=0,033$), ao FGF-23 ($p=0,035$) e ao uPi ($p=0,001$). Observou-se ainda diminuição do uPi ($p=0,030$) e do CrCl ($p=0,006$) no grupo de doentes com melhor função renal, nomeadamente nos doentes obesos hiperfiltradores, e um aumento do RHI ($p=0,014$) no grupo de doentes com pior função. **CONCLUSÕES:** A dieta instituída conduziu a melhorias a nível da função endotelial, e à diminuição da concentração de biomarcadores de risco cardiovascular em estádios mais avançados de insuficiência renal. Levou ainda à diminuição do estado de hiperfiltração glomerular em alguns doentes renais.

Palavras-Chave: Fósforo, Doença Renal, Função Endotelial, FGF-23, PTH

ABSTRACT

INTRODUCTION: High protein and phosphate intake, in renal patients is related to decreased endothelial function and increased cardiovascular diseases risk. The aim of this study is to evaluate the effects of protein restriction and phosphorous on cardiovascular risk biomarkers and endothelial function in renal patients.

METHODS: In this prospective interventional study, 15 kidney patients were evaluated before and after the implementation of a diet with protein and phosphorus restriction (0,8 g/kg pRef and 700 mg, respectively). The values of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), parathormone-1 (PTH), reactive hyperemia index (RHI) as well as phosphorus excreted in the urine (uPi) were evaluated. Then, the sample was divided into two groups, according to the creatinine clearance (CrCl), $CrCl \geq 45$ mL/min (n=7) and $CrCl < 45$ mL/min (n=8), and were evaluated separately.

RESULTS: After the diet, we observed a non-statistical decrease in FGF-23, PTH, uPi and CrCl, and a mean increase in RHI ($p=0,05$). We found differences between the two groups regarding CrCl ($p=0,001$), PTH ($p=0,033$), FGF-23 ($p=0,035$) and uPi ($p=0,001$). There was also a decrease in uPi ($p=0,030$) and CrCl ($p=0,006$) in patients with better renal function, and an increase in RHI ($p=0,014$) in the group of patients with worse renal function. **CONCLUSIONS:** The established diet led to improvements in endothelial function, through the increase of RHI, and a decrease in the CVD biomarkers concentration in advanced stages of renal failure. It also led to a decrease in the status of glomerular hyperfiltration in some renal patients.

Key Words: Phosphate, Kidney Disease, Endothelial Function, FGF-23, PTH

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

- 1,25(OH)2D** 1,25-dihidroxicolecalciferol
- 25(OH)vit. D** 25-hidroxi-vitamina D
- CHSJ** Centro Hospitalar de São João, E.P.E
- CrCI** Depuração da Creatinina
- cHDL** Lipoproteína de Alta Densidade
- cLDL** Lipoproteína de Baixa Densidade
- DCV** Doenças Cardiovasculares
- DE** Disfunção endotelial
- dp** Desvio-Padrão
- DRC** Doença Renal Crónica
- ELISA** *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- eTFG** Taxa de Filtração Glomerular Estimada
- FGF-23** Fator de Crescimento Fibroblástico 23
- IMC** Índice de Massa Corporal
- IRC** Insuficiência Renal Crónica
- KDIGO** *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
- LPD** Dieta Pobre em Proteínas
- pRef** Peso de Referência
- PTH** Parathormona-1
- RHI** Índice de Hiperemia Reativa
- TCAP** Tabela de Composição de Alimentos Portuguesa
- TFG** Taxa de Filtração Glomerular
- uPi** Fósforo Excretado na Urina
- USDA** *United States Department of Agriculture*
- VET** Valor Energético Total
- VLPD** Dieta muito Pobre em Proteínas

Sumário

Resumo	i
Abstract.....	ii
Lista de siglas e acrónimos.....	iii
Índice de tabelas.....	v
Índice de anexos.....	v
Introdução.....	1
Metodologia	4
Participantes.....	5
Procedimento	5
Caracterização da dieta instituída	6
Análise do registo alimentar – diário de 3 dias	7
Análise estatística.....	7
Resultados.....	8
Caracterização da dieta da amostra.....	8
Efeitos da dieta implementada	9
Discussão e conclusões	12
Referências.....	16
Agradecimentos.....	19
Anexos.....	20

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre o registo alimentar (pré-intervenção) e a dieta instituída.....	8
Tabela 2. Efeitos da dieta implementada na antropometria, nos parâmetros bioquímicos e na função endotelial da amostra total.	9
Tabela 3. Efeitos da Dieta nos dois grupos.....	11

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A - Parecer da Comissão de Ética.....	21
Anexo B - Intervalos de Referência	23
Anexo C - Caracterização Clínica e Bioquímica da Amostra	25
Anexo D - Efeitos da dieta no FGF-23, na PTH, no RHI, no fósforo excretado na urina e na TFG, na amostra total e nos dois grupos.	27

INTRODUÇÃO

A doença renal crónica (DRC) é um problema crescente de saúde pública com implicações clínicas, sociais e psicossociais significativas^(1, 2). Estima-se que cerca de 8% a 16% da população mundial em idade adulta apresente esta patologia, com potencial crescimento nas próximas décadas, possivelmente devido ao aumento da esperança média de vida e ainda do aumento da obesidade e do número de casos de Diabetes Mellitus⁽²⁾. A nível global, Portugal apresenta-se como um dos países com maiores taxas de incidência e prevalência de insuficiência renal terminal⁽²⁾.

Comumente, define-se a DRC como uma anomalia estrutural ou funcional do rim que persista por um período igual ou superior a 3 meses. O diagnóstico é feito através da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) quando esta é inferior a 60mL/min/1,73m², e/ou quando existe excreção urinária de albumina de forma persistente (albuminúria > 30mg/24h ou razão albuminúria/creatinúria de 30mg/g), ou ainda pela presença de lesões renais^(3, 4). Tendo em consideração esta classificação, a abordagem nutricional deverá tornar-se mais cuidada quando a TFG é inferior a 45ml/min/1,73m²⁽⁵⁾.

A intervenção nutricional tem como finalidade preservar a função renal e prevenir complicações associadas à progressão da doença renal, aumentando o número de anos de vida e melhorando a qualidade de vida destes doentes⁽¹⁾. As recomendações nutricionais atuais baseiam-se essencialmente no ajuste do valor energético total (VET), no controlo e restrição da ingestão de proteína, fósforo, potássio e sódio, e ainda no controlo da ingestão de líquidos. Estas são adaptadas ao estágio da doença^(1, 3, 6) e a outras situações clínicas, como a obesidade⁽⁵⁾.

Com a diminuição da TFG, e conseqüente progressão da DRC, aumenta a probabilidade de ocorrerem eventos cardiovasculares^(7, 8), sendo estes uma das

principais causas de morbidade e mortalidade nestes doentes⁽⁹⁾. No entanto, as estratégias para diminuir o risco de eventos cardiovasculares na população em geral têm-se mostrado insuficientes quando aplicadas nesta população⁽⁸⁾.

Os componentes capazes de provocar alterações no metabolismo mineral ósseo, como o fósforo, a parathormona-1 (PTH), o fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF-23), têm vindo a ser associados como fatores independentes para o risco de surgirem doenças cardiovasculares (DCV) em doentes renais^(7, 10). A manutenção do nível de fósforo sérico é dependente da absorção intestinal do fósforo ingerido (~65%, no intestino proximal), da reabsorção e excreção renal, e do fluxo entre o meio extracelular e intracelular ósseo⁽¹¹⁾. A absorção intestinal é feita por difusão paracelular e por transporte celular mediado (via cotransporte NaPi-2b). A taxa de absorção intestinal aumenta com o aumento da ingestão de fósforo e é estimulada pelo 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)2D)⁽¹²⁾. O fósforo é livremente filtrado a nível glomerular, sendo reabsorvido por cotransporte dependente de sódio (NaPi-2a e NaPi-2c) na fração tubular proximal do nefrónio. Esta reabsorção é diminuída pela PTH e pelo FGF-23, em resposta à hiperfosfatemia, através da alteração da intensidade e do número de transportadores nas células epiteliais da fração tubular proximal^(11, 13), assim como pela capacidade do FGF-23 inibir a formação renal do 1,25(OH)2D^(14, 15). A elevação plasmática do fósforo é reconhecida como fator para a DCV, em doentes com IRC e na população em geral⁽¹⁶⁾, e aumenta a progressão da doença renal⁽¹⁷⁾.

A PTH é secretada pelas glândulas paratireoides e atua sobre o osso para estimular a reabsorção óssea, e assim libertar cálcio e fósforo para o sangue, estimulando simultaneamente a libertação de FGF-23 nos osteócitos⁽¹⁸⁾. O FGF-23 é uma hormona fosfatúrica e é regulada por diversos fatores, nomeadamente

pelo aumento da ingestão de fósforo⁽¹⁷⁾. As ações do FGF-23 sobre o metabolismo mineral ósseo são mediadas obrigatoriamente por cofatores específicos, Klotho, sendo este complexo o responsável pelas ações descritas anteriormente⁽¹⁴⁾. Diversos estudos têm demonstrado que um aumento sérico de FGF-23 é um bom biomarcador de calcificação vascular e de disfunção endotelial (DE) em doentes com IRC, mesmo com níveis séricos de fósforo normais^(15, 19), estando implicado na hipertrofia ventricular esquerda⁽²⁰⁾. Alguns estudos têm vindo a reportar que a restrição dietética de fósforo pode diminuir os níveis de FGF-23 ^(12, 20-24).

A disfunção endotelial (DE) é descrita como um dos principais mecanismos fisiopatológicos que mais precocemente contribuem para a associação entre DCV e DRC. ⁽²⁵⁾ Estudos mostram que a calcificação vascular em pacientes com DRC é mais prevalente, extensa e grave em comparação com outras populações, sendo uma consequência das alterações do metabolismo mineral ósseo e de ativação de processos de osteogénese nas células musculares lisas⁽²⁶⁾. O aumento do *stress* oxidativo e a diminuição da produção de óxido nítrico nas células endoteliais, via fosforilação inibitória da sintetase do óxido nítrico, aparentam ser um possível mecanismo envolvido na disfunção endotelial provocado pelo fósforo ingerido⁽²⁷⁾.

Outro fator que está intimamente associado com a DE é a obesidade. A sua prevalência triplicou em todo mundo entre 1973 e 2016⁽²⁸⁾, e paralelamente ocorreu o aumento da prevalência da DRC⁽²⁹⁾. Evidências emergentes indicam que a obesidade contribui significativamente para o desenvolvimento e progressão de DRC, mesmo na ausência de diabetes ^(29, 30). A hiperfiltração glomerular (TFG>140ml/min/1,73m² ^(31, 32)), associada a processos inflamatórios, é apontada por muitos autores como um dos mecanismos fisiopatológicos pela qual a obesidade se associa com a insuficiência renal^(30, 31) e com o risco de desenvolver

DCV⁽³³⁾. Esta doença renal resulta de um aumento da pressão intraglomerular causada pela vasodilatação da arteríola aferente, ou pela vasoconstrição da arteríola eferente mediada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tendo como consequência o aumento da TFG⁽³¹⁾, sendo este um dos mecanismos que leva à insuficiência renal⁽³²⁾. Estudos tem vindo a sugerir que uma diminuição na dieta de sódio e de proteína, assim como restrição energética na obesidade, diminuem a pressão intraglomerular, podendo modificar esta condição renal^(31, 34).

A restrição da ingestão de fósforo tem vindo a ser sugerida como forma de atenuar a calcificação arterial, diminuindo a disfunção endotelial, e a hipertrofia ventricular esquerda em doentes com DRC ^(35, 36). No entanto, são escassos os estudos em que avaliam prospectivamente o efeito da restrição dietética de proteína e de fósforo na função endotelial e nos biomarcadores referidos.

Este estudo surge da colaboração num projeto de doutoramento em medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, tendo como investigadora principal a Dr^a. Ana Cerqueira. Pretende-se avaliar as alterações da função endotelial, através de Tecnologia Não-invasiva da Tonometria Arterial Periférica e de biomarcadores (PTH e FGF-23), em doentes renais, após a implementação de uma dieta com restrição proteica e de fósforo.

METODOLOGIA

O presente estudo é um estudo intervencional prospetivo e foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar de São João, E.P.E (CHSJ), do Porto, Portugal, (**Anexo A**), e foram respeitados os princípios da Declaração de Helsínquia. O consentimento informado escrito foi obtido de todos os doentes.

PARTICIPANTES

Foram recrutados e avaliados doentes com diagnóstico clínico de doença renal, seguidos em consulta de nefrologia no CHSJ, no período de Setembro a Dezembro de 2017. Doentes com hipofosfatemia, infeções agudas, necrose tubular aguda, hospitalizações recentes, em tratamento substitutivo ou em uso de quelantes de fósforo, foram excluídos aquando da seleção.

PROCEDIMENTO

Numa consulta inicial foram recolhidas informações demográficas, clínicas e dados relativos aos hábitos alimentares (história alimentar, alergias e intolerâncias alimentares) por entrevista, e foi avaliada a antropometria, nomeadamente o peso (kg) e a estatura (cm), que foram utilizados para o cálculo do peso teórico de referência (pRef), realizado com base na média aritmética das fórmulas da *Metropolitan Life Insurance* ⁽³⁷⁾ e *Butheau*. Procedeu-se também à entrega de um protocolo para registo alimentar, diário de 3 dias, no qual o doente registou nesse período tudo o que ingeriu, quantificando através de pesagem com balança fornecida. Do terceiro para o quarto dia, o doente iniciou a recolha de urina durante 24h para posterior quantificação de fósforo, creatinina e cálcio, efetuada no laboratório local usando procedimentos padrão. Nesta primeira fase, procedeu-se ainda à avaliação da função endotelial, recorrendo-se a Tecnologia Não-invasiva da Tonometria Arterial Periférica (Endo-PAT 2000®, Itamar-Medical, Caesarea, Israel ⁽³⁸⁾), através da medição do Índice de Hiperemia Reativa (RHI) e da rigidez arterial, após oclusão arterial, durante 5 minutos, seguida pelo estado de hiperemia reativa. Sendo que, valores de RHI superiores a 1,67 correspondem a função endotelial normal. Com o doente em jejum, foi ainda recolhido sangue para

posterior quantificação plasmática do FGF-23 intacto (*Immutopics Human FGF-23 (intact) ELISA kit, Quidel®*) e para análises bioquímicas de hemoglobina, albumina, colesterol total, cHDL e cLDL, triglicerídeos, glicose, creatinina, ureia, cálcio, fósforo, 25(OH)vit. D, PTH, ferro, ferritina, sódio, potássio, e cloretos, realizadas no laboratório local usando procedimentos padrão. Os intervalos de referência encontram-se no **Anexo B**. Nesta fase do estudo foi instituída uma dieta com restrição proteica e de fósforo durante 14 dias. Ao 14.º dia, o doente procedeu novamente à recolha da urina durante 24h para nova avaliação bioquímica de fósforo, creatinina e cálcio. No dia consecutivo ao término da dieta, o doente regressou ao centro hospitalar, em jejum, onde voltou a recolher sangue para análises dos mesmos parâmetros bioquímicos avaliados no estudo. Repetiu-se ainda o exame de avaliação da função endotelial, ENDO-PAT 2000®.

A depuração da creatinina (CrCl) foi calculada usando a creatinina sérica e a creatinina excretada na urina de 24h nos dois momentos de avaliação.

CARACTERIZAÇÃO DA DIETA INSTITUÍDA

A dieta instituída foi entregue e explicada em ambiente de ambulatório. As necessidades energéticas foram ajustadas ao pRef de cada doente, assim como ao fator de atividade de ~30kcal/kg do pRef (quando idade ≥ 60 anos) ou de ~35kcal/kg do pRef (quando idade < 60 anos). Estas foram distribuídas por macronutrientes, sendo que 0,8g/kg do pRef correspondeu ao conteúdo proteico, com 50% de proteínas de alto valor biológico, e fixou-se a componente lipídica em 35% do VET, sendo a restante percentagem correspondente ao conteúdo em hidratos de carbono. No que diz respeito ao sódio, o valor estabelecido foi ≤ 2000 mg/dia. Esta distribuição foi elaborada de acordo com as recomendações nutricionais internacionais para doentes com Insuficiência Renal Crónica,

provenientes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 (KDIGO)*⁽³⁾. Relativamente ao fósforo e ao potássio, o objetivo foi um aporte de 700mg e de 2500mg, respetivamente, com uma tolerância de 100mg.

ANÁLISE DO REGISTO ALIMENTAR – DIÁRIO DE 3 DIAS

Para a conversão dos alimentos em nutrientes usou-se o programa *Food Processor Plus*® (ESHA Research, Salem, Oregon), utilizando-se a codificação adaptada pelo Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, com informação nutricional proveniente de tabelas de composição de alimentos do *United States Department of Agriculture (USDA)* e da Tabela de Composição de Alimentos Portuguesa (TCAP). Foram analisadas as médias dos 3 dias relativas ao VET (kcal), proteína (g), hidratos de carbono (g), gordura (g), potássio (mg), fósforo (mg) e sódio (mg).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso ao programa *IBM® SPSS™ Statistics* versão 24 para *MacOS*. A análise da estatística descritiva consistiu no cálculo de médias e desvios-padrão (dp) das variáveis cardinais e as frequências absolutas e relativas das variáveis nominais. A distribuição da normalidade das variáveis cardinais foi avaliada através do teste de *Shapiro-Wilk*. Para comparar as médias de pares de variáveis cardinais realizou-se o teste *t-Student* para amostras emparelhadas com distribuição próxima da normal, e o teste de *Wilcoxon* para comparar ordens médias de variáveis cardinais emparelhadas com distribuição diferente da normal. Para avaliar as correlações entre variáveis cardinais com distribuição próxima da normal usou-se o coeficiente de correlação de *Pearson* (r), e o coeficiente de correlação de *Spearman* (ρ) para avaliar a correlações entre variáveis cardinais com distribuição diferente da normal.

Rejeitou-se a hipótese nula quando o nível de significância crítico para a sua rejeição (p) foi inferior a 0,05.

RESULTADOS

A amostra total foi constituída por 15 doentes, dos quais 10 eram do sexo masculino e 5 do sexo feminino, com uma média de idades de 59 anos ($dp=14,9$). O IMC médio foi de $33,0 \text{ kg/m}^2$ ($dp=7,0$), com um mínimo de $25,0 \text{ kg/m}^2$ e um máximo de $51,3 \text{ Kg/m}^2$. Todos apresentavam pelo menos um fator de risco para DRC, sendo a hipertensão arterial, a diabetes *Mellitus* e a dislipidemia os fatores com maior predominância. A caracterização clínica inicial da amostra encontra-se descrita no **Anexo C, tabela 1**. Apenas foi possível obter o RHI em 12 doentes.

CARACTERIZAÇÃO DA DIETA DA AMOSTRA

Na **Tabela 1** encontra-se descrita a quantificação nutricional média efetuada através da análise dos registos alimentares de três dias assim como da dieta instituída. Verifica-se um consumo energético médio diário de 1989 kcal ($dp=359$), e no que se refere a macronutrientes e a micronutrientes existe um consumo proteico de 81g/dia ($dp=25$) e de fósforo e potássio de 1122mg ($dp=256$) e 2706mg ($dp=781$) por dia, respetivamente.

Tabela 1. Comparação entre o registo alimentar (pré-intervenção) e a dieta instituída.

	Registo Alimentar (dp)	Dieta Implementada (dp)	p
Energia (kcal)	1989 (359)	1986 (264)	0,952
Hidratos de Carbono (g)	204 (67)	253 (56)	<u>0,022</u>
Proteína (g)	81 (25)	51 (6)	<u><0,001</u>
Proteína (g/kg)	0,94 (0,32)	0,80 (0,03)	0,221
Gordura (g)	84 (24)	94 (70)	0,683
Fósforo (mg)	1122 (256)	750 (37)	<u><0,001</u>
Potássio (mg)	2706 (781)	2549 (36)	0,462
Sódio (mg)	1558 (439)	1830 (217)	0,073

Os resultados estão apresentados da seguinte forma: média (desvio-padrão).

Como consequência da intervenção alimentar nestes doentes, as médias do consumo de proteína e de fósforo, quantificadas através do registo alimentar, apresentam diferenças estatisticamente significativas quando comparadas com as

médias de proteína e de fósforo da dieta instituída ($p < 0,001$). Observa-se ainda diferenças estatisticamente significativas relativamente aos hidratos de carbono ($p = 0,022$).

EFEITOS DA DIETA IMPLEMENTADA

Após a implementação da dieta verifica-se um decréscimo médio do peso e do índice de massa corporal (IMC) com significado estatístico ($p = 0,023$). Observa-se ainda mudanças a nível da CrCl, ureia, PTH, FGF-23, creatina excretada na urina e fósforo excretado na urina, existindo uma diminuição média de todos estes parâmetros embora sem significado estatístico. A duração da dieta instituída não provocou alterações séricas no fósforo, na creatinina, no sódio e no potássio. No que se refere à função endotelial, verifica-se um aumento do RHI relativamente ao basal ($p = 0,05$) e uma diminuição da Rigidez Arterial ($p = 0,199$), embora sem significado estatístico. Observa-se que maiores valores de fósforo ingerido estão associados a maiores valores de fósforo excretado na urina de 24h ($r = 0,555$; $p = 0,04$), e não estão associados com o valor de fósforo sérico ($r = -0,370$; $p = 0,19$).

Na **Tabela 2** encontram-se os efeitos da dieta na amostra total.

Tabela 2. Efeitos da dieta implementada na antropometria, nos parâmetros bioquímicos e na função endotelial da amostra total.

	Basal (dp)	Após Intervenção (dp)	p
Antropometria			
Peso (kg)	88,4 (23,1)	86,8 (23,8)	<u>0,023</u>
IMC (kg/m ²)	33,0 (7,1)	32,4 (7,2)	<u>0,023</u>
CrCl (mL/min)	75,2 (70,1)	64,7 (54,0)	0,100
Bioquímica			
Hemoglobina (g/dL)	13,4 (1,9)	13,3 (2,1)	0,787
Albumina (g/L)	40,9 (3,8)	41,4 (3,4)	0,340
Ureia (mg/dL)	86,8 (60,8)	78,7 (43,9)	0,442
Creatinina (mg/dL)	2,05 (1,31)	2,05 (1,32)	0,932
Cálcio (meq/dL)	4,73 (0,24)	4,62 (0,65)	0,812
Fósforo (mg/dL)	3,57 (0,63)	3,48 (0,57)	0,520
Sódio (meq/dL)	141,5 (3,0)	141,6 (2,4)	0,927
Potássio (meq/dL)	4,27 (0,33)	4,14 (0,45)	0,153
25(OH)Vit. D (ng/mL)	25,1 (12,9)		
PTH (pg/mL)	92,5 (59,6)	86,8 (39,8)	0,910
FGF-23 (pg/mL)	294,5 (582,8)	213,5 (339,1)	0,730
Urina – Creatinina (mg/L)	669,1 (301,2)	638,7 (343,7)	0,495
Urina – Fósforo (mg/24h)	701,0 (296,1)	593,8 (247,7)	0,098
RHI	1,71 (0,41)	2,09 (0,60)	0,050
Rigidez Arterial	22,7 (20,5)	20,8 (21,7)	0,199

A análise bioquímica completa encontra-se na tabela do **Anexo C, tabela 2**. Os resultados estão apresentados da seguinte forma: média (desvio-padrão).

Na análise basal verifica-se que maiores valores de CrCl estão associados a maiores valores de excreção urinária de fósforo ($\rho=0,814$; $p<0,001$) e a menores valores de fósforo sérico ($\rho=-0,730$; $p=0,002$). Observou-se também que maiores valores de FGF-23 estão associados a menores valores de excreção urinária de cálcio ($\rho=-0,748$; $p=0,020$), de CrCl ($\rho=-0,657$; $p=0,011$), de excreção urinária de fósforo ($\rho=-0,635$; $p=0,015$) e de fósforo sérico ($\rho=-0,628$; $p=0,016$). Verifica-se ainda que para maiores valores de PTH estão associados menores valores de CrCl ($\rho=-0,661$; $p=0,007$), e de excreção urinária de cálcio ($\rho=-0,640$; $p=0,046$), e a maiores valores de fósforo sérico ($\rho=0,590$; $p=0,021$). Por último, maiores valores de Rigidez Arterial estão associados a maiores valores de cálcio sérico ($\rho=0,683$; $p=0,005$).

Após a intervenção dietética verifica-se, em geral, associações semelhantes às descritas anteriormente. Maiores valores de CrCl estão associados a maiores valores de excreção urinária de fósforo ($\rho=0,727$; $p=0,003$), e a menores valores séricos de FGF-23 ($\rho=-0,587$; $p=0,027$). Observa-se ainda que maiores valores de FGF-23 estão associados a menores valores de excreção urinária de fósforo ($\rho=-0,646$; $p=0,017$). Por fim, verifica-se que maiores valores de PTH estão associados a menores valores de CrCl ($\rho=-0,596$; $p=0,019$), e de rigidez arterial ($r=-0,526$; $p=0,044$), e a maiores valores de fósforo sérico ($r=0,565$; $p=0,028$). Não foram encontradas correlações com significado estatístico entre o RHI e os demais biomarcadores nas duas avaliações.

Como verificam-se CrCl muito distintas na avaliação inicial, compreendidas entre 13,1 mL/min e 232,8 mL/min, criaram-se dois grupos: o grupo I ($n=7$) ($\text{CrCl} \geq 45$ mL/min) e o grupo II ($n=8$) ($\text{CrCl} < 45$ mL/min). Encontram-se ainda diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente à idade ($p=0,047$), à

ureia ($p=0,005$), à creatinina sérica ($p=0,001$), ao fósforo sérico ($p=0,003$), à PTH ($p=0,033$), ao FGF-23 ($p=0,035$) e ao fósforo excretado na urina ($p=0,001$). Na **Tabela 3** apresentam-se os efeitos da dieta nos dois grupos.

Os níveis séricos de PTH e FGF-23 diminuíram no grupo II, e aumentaram no grupo I, embora sem significado estatístico. Em relação à excreção urinária de fósforo existiu um decréscimo significativo no grupo I ($p=0,030$) e um aumento sem significado estatístico no grupo II ($p=0,499$). Infere-se ainda um aumento do RHI nos dois grupos, sendo este aumento significativamente maior no grupo II ($p=0,014$). Em relação à CrCl, esta aumentou no grupo II e diminuiu significativamente no grupo I ($p=0,006$) (Anexo D, gráfico E).

Por fim, não se verifica alterações significativas na ureia, creatinina e fósforo plasmáticos nos dois grupos.

Tabela 3. Efeitos da Dieta nos dois grupos.

	Grupo I ≥45 mL/min (n=7)			Grupo II <45 mL/min (n=8)		
	Basal	Pós-Dieta	p	Basal	Pós-Dieta	p
Idade	51,3 (12,4)			66,3 (13,9)		
IMC (kg/m²)	35,4 (7,4)	34,8 (8,0)	0,310	30,9 (6,5)	30,2 (6,0)	<u>0,039</u>
Plasma						
Ureia (mg/dL)	50,9 (21,8)	51,7 (31,8)	0,915	118,3 (67,5)	102,4 (40,2)	0,263
Creatinina (mg/dL)	1,13 (0,47)	1,20 (0,52)	0,310	2,85 (1,30)	2,79 (1,38)	0,484
Fósforo (mg/dL)	3,11 (0,38)	3,23 (0,53)	0,535	3,96 (0,53)	3,70 (0,53)	0,207
PTH (pg/mL)	58,6 (21,3)	74,0 (33,1)	0,101	122,3 (67,4)	97,9 (43,8)	0,182
FGF-23 (pg/mL)	35,2 (25,8)	55,4 (54,0)	0,091	553,7 (760,6)	371,6 (433,6)	0,499
Urina						
Creatinina (mg/L)	793,7 (275,0)	756,0 (445,8)	0,310	560,1 (295,8)	536,0 (200,1)	0,484
Fósforo (mg/24h)	941,3 (210,7)	724,8 (159,4)	<u>0,030</u>	490,8 (170,3)	495,5 (264,6)	0,499
CrCl (mL/min)	129,4 (64,5)	103,4 (57,4)	<u>0,006</u>	27,7 (12,7)	30,9 (14,2)	0,263
RHI	1,74 (0,22)	1,77 (0,30)	0,902	1,86 (0,20)	2,52 (0,27)	<u>0,014</u>
Rigidez Arterial	14,7 (10,8)	17,3 (20,8)	0,812	29,6 (24,9)	23,9 (23,4)	0,598

Os resultados estão apresentados da seguinte forma: média (desvio-padrão).

As alterações na concentração plasmática do FGF-23 e da PTH, na excreção urinária de fósforo, na CrCl e no RHI encontram-se representadas graficamente no

Anexo D.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

São escassos os estudos que avaliam a implementação de uma dieta com restrição proteica e de fósforo, em humanos, com a associação entre a função endotelial e os principais biomarcadores do metabolismo ósseo (PTH, FGF-23 e fósforo). *Goto et al* ⁽²⁰⁾, avaliaram o impacto da restrição dietética de fósforo (10-15mg/kg/dia), através de uma dieta de baixo valor proteico (0,6-0,8 g/kg/dia), em doentes com insuficiência renal crónica, durante 4 a 6 dias, divididos em dois grupos de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG), estando 15 doentes em estádios iniciais e 20 em estádios avançados. Em ambos os grupos o valor sérico de FGF-23 diminuiu significativamente, ao contrário da PTH em que o valor apenas diminuiu significativamente nos doentes em estádios avançados. No nosso estudo a PTH e o FGF-23 diminuíram apenas no grupo com menor CrCl, embora ambas as diminuições sem significado estatístico. *Isakova et al.*⁽¹²⁾, num estudo sobre os efeitos da restrição de fósforo com e sem o uso de quelantes de fósforo, verificou que níveis basais mais altos de FGF-23 estão associados a um maior decréscimo após a dieta, o mesmo foi verificado no nosso estudo, sugerindo que a intervenção feita é mais suscetível de reduzir os valores de FGF-23 em pacientes que apresentem maiores valores basais.

Relativamente ao fósforo excretado na urina, *Goto et al* ⁽²⁰⁾ verificou uma diminuição significativa em ambos os grupos, tendo sido esta diminuição maior no grupo com doentes em estádios iniciais, não existindo alterações significativas na eTFG em ambos os grupos após a dieta. No nosso estudo, observamos uma diminuição significativa da excreção urinária de fósforo nos doentes que apresentavam melhor função renal, assim como uma diminuição significativa da CrCl neste mesmo grupo. O mesmo não se verificou no outro grupo.

Contrariamente ao estudo de *Goto et al.*⁽²⁰⁾, e à semelhança do estudo de *Yoda et al.*⁽¹⁸⁾, não observamos diminuição do fósforo sérico na amostra total. Uma hipótese para não verificar-se qualquer variação sérica no nosso estudo, e no de *Yoda et al.*, poderá ser o facto de todos os doentes apresentarem valores semelhantes, e dentro dos intervalos de referência, de fósforo sérico. No estudo de *Goto et al.* os doentes apresentavam valores iniciais de fósforo sérico superiores.

Relativamente à CrCl, encontramos diferenças estatisticamente significativas no grupo I. Neste grupo encontram-se doentes obesos com CrCl, na avaliação inicial, correspondentes a estados de hiperfiltração glomerular, descrito na literatura como o primeiro fenótipo de desenvolvimento de DRC em indivíduos com IMC \geq 30 kg/m² ⁽³¹⁾. Após a implementação da dieta, o valor da CrCl diminuiu significativamente. Este resultado é corroborado por outros estudos, em que a restrição energética, proteica e de sódio⁽³⁹⁾ diminuíram significativamente a TFG. Esta diminuição também foi observada em doentes submetidos a cirurgia bariátrica⁽⁴⁰⁾. Ezequiel et al.⁽⁴¹⁾, após a implementação de uma dieta hipoenergética em doentes obesos durante doze semanas verificou que os que perderam pelo menos 5% de peso corporal diminuíram significativamente a CrCl. Esta melhoria poderá ser explicada através da diminuição da pressão intraglomerular, consequente da diminuição da ingestão proteica e de sódio ⁽³¹⁾, ou em parte, pela diminuição de adipocitocinas capazes de desenvolver disfunção e dano glomerular^(33, 42). A perda de peso nos restantes doentes também poderá ter contribuído para a melhoria da função endotelial, uma vez que o excesso de peso está classicamente associado a um maior risco de aterosclerose e de eventos cardiovasculares^(43, 44).

Di Iorio et al.⁽²¹⁾ através de um estudo de *crossover* com 32 pacientes com diagnóstico de DRC, alocados aleatoriamente em 2 grupos, compararam o efeito na redução do FGF-23 de uma dieta pobre em proteínas (LPD) (0,6g/kg/dia) com uma dieta muito pobre em proteínas (VLPD) (0,3g/kg/dia) suplementada com α -cetoácidos, e conseqüentemente pobre em fósforo (350-420mg/dia). Foi avaliado o FGF-23, o fósforo sérico e urinário no início do estudo e no final de cada período, e verificaram uma redução superior destes parâmetros na VLPD. Quando examinada a metodologia deste estudo, verifica-se que a VLPD apresenta exclusivamente proteína de origem vegetal. Sabe-se que, dietas vegetarianas *per se* estão associadas a níveis mais baixos de fósforo sérico e urinário e com a diminuição significativa dos níveis de FGF-23, mesmo com concentrações equivalentes de proteína e fósforo de uma dieta omnívora^(17, 45). Dois dos problemas que afastam o uso das VLPD na prática clínica são a viabilidade e segurança da baixa ingestão de proteínas, normalmente associadas a menor adesão à terapêutica e a um maior risco de desnutrição proteico-energética^(5, 46, 47). A dieta implementada no nosso estudo teve um aporte proteico de 0,8g/kg/dia^(3, 5), de acordo com as recomendações, e demonstrou resultados sobreponíveis aos do estudo de *Di Iorio et al*, embora sem significado estatístico. Deste modo, o aporte proteico de 0,8g/kg/dia na prática clínica poderá ser suficiente para originar diminuição dos níveis séricos de FGF-23.

Yamamoto et al.⁽³⁶⁾, mostrou que uma elevada ingestão de fósforo através da dieta (1017 mg/dia nas mulheres, 1167mg/dia nos homens) está associado ao risco de desenvolver hipertrofia ventricular esquerda em mulheres, mas não em homens. Também na nossa amostra se verificou uma ingestão de fósforo superior às recomendações⁽⁵⁾.

Embora os marcadores estudados estejam associados com a disfunção endotelial, e conseqüentemente com o desenvolvimento de DCV em doentes renais, não foi encontrada qualquer associação significativa com o RHI. No entanto, a dieta implementada neste estudo trouxe melhorias significativas da função endotelial nos doentes com $\text{CrCl} < 45 \text{ mL/min}$.

Reconhecemos algumas limitações neste estudo. Primeiro, as dificuldades inerentes ao registo alimentar, como a tendência para mudanças nos hábitos alimentares (sub registo), as sobras serem consideradas como alimento ingerido, e ainda erros nas pesagens poderão ter influenciado os resultados da quantificação do mesmo. No entanto, o registo com pesagem é considerado o método de referência para avaliação da ingestão alimentar⁽⁴⁸⁾. Em segundo, a ausência, neste estudo, de alguns resultados significativos, como os encontrados noutros estudos, poderá dever-se ao baixo tamanho amostral.

Este estudo demonstra que a dieta instituída conduziu a melhorias da função endotelial, através do aumento do RHI, e à diminuição da concentração de biomarcadores de DCV em doentes em estádios mais avançados de DRC. Esta intervenção também trouxe melhoria do estado de hiperfiltração glomerular a três doentes.

No entanto, serão necessários mais estudos, com maior número de doentes, para ser possível clarificar as vantagens do uso de uma dieta com restrição proteica e de fósforo na melhoria da função endotelial nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Chan M, Kelly J, Tapsell L. Dietary Modeling of Foods for Advanced CKD Based on General Healthy Eating Guidelines: What Should Be on the Plate? *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(3):436-50
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013; 382(9888):260-72
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In. *Kidney Int. Suppl.*; 2013. 3, p. 1-150.
4. Kirsztajn GM, Salgado Filho N, Draibe SA, Pádua Netto MVd, Thomé FS, Souza E, et al. Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefro.* 2014; 36(1):63-73
5. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(18):1765-76
6. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(1):S66-S70
7. Endre ZH, Walker RJ. Biomarkers of Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. Academic Press. 2017:485-511
8. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(10):1913-22.
9. Jovanovich A, Chonchol M. Chronic kidney disease: Reductions in FGF-23 levels associated with improved outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11(10):572-3
10. Group KDIGOKC-MW. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; 113:1-130
11. Roberte M. Berne, Matthew N. Levy. Principles of physiology. Mosby, 2009, 3:621-638.
12. Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G, Smith K, Vargas G, Houston J, et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(6):1009-18.
13. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(6):1088-100.
14. Muras K, Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. Diabetes Modifies Effect of High-Phosphate Diet on Fibroblast Growth Factor-23 in Chronic Kidney Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):E1901-E08
15. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res.* 2012; 318(9):1040-8.
16. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 82(7):737-47.
17. Chang A, Anderson C. Dietary Phosphorus Intake and the Kidney. *Annu Rev Nutr.* 2017; 37:321-46
18. Yoda K, Imanishi Y, Yoda M, Mishima T, Ichii M, Yamada S, et al. Impaired response of FGF-23 to oral phosphate in patients with type 2 diabetes: a possible mechanism of atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11):E2036-43
19. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Buttler RM, Heijboer AC, Blankenstein MA, ter Wee PM. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(2):383-9.
20. Goto S, Nakai K, Kono K, Yonekura Y, Ito J, Fujii H, et al. Dietary phosphorus restriction by a standard low-protein diet decreased serum fibroblast growth factor 23 levels in patients with early and advanced stage chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18(6):925-31

21. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(4):581-7
22. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(8):3144-9
23. Sigrist M, Tang M, Beaulieu M, Espino-Hernandez G, Er L, Djurdjev O, et al. Responsiveness of FGF-23 and mineral metabolism to altered dietary phosphate intake in chronic kidney disease (CKD): results of a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(1):161-9
24. Burnett SM, Gunawardene SC, Bringham FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(8):1187-96
25. Moody WE, Edwards NC, Madhani M, Chue CD, Steeds RP, Ferro CJ, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis*. 2012; 223(1):86-94
26. National Kidney Foundation. *Vascular Dysfunction, Atherosclerosis, and Vascular Calcification: Insights and Implications in Chronic Kidney Disease*. 2010.
27. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(7):1504-12.
28. World Health Organisation. *Obesity and overweight*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>; 2017. Acedido em 21 de dezembro de 2017.
29. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294(4):F685-96
30. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, Bovet P, Renaud C, Burnier M, et al. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(2):303-12
31. Ognja A, Forni Ognja V, Bochud M, Guessous I, Paccaud F, Burnier M, et al. Association between obesity and glomerular hyperfiltration: the confounding effect of smoking and sodium and protein intakes. *Eur J Nutr*. 2016; 55(3):1089-97
32. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(3):382-9.
33. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszczak W, et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int*. 2007; 71(8):816-21
34. Cirillo M, Lombardi C, Chiricone D, De Santo NG, Zanchetti A, Bilancio G. Protein intake and kidney function in the middle-age population: contrast between cross-sectional and longitudinal data. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(9):1733-40
35. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(7):2116-24
36. Yamamoto KT, Robinson-Cohen C, de Oliveira MC, Kostina A, Nettleton JA, Ix JH, et al. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass. *Kidney Int*. 2013; 83(4):707-14.
37. Foundation MLI. *Metropolitan Height and Weight Tables*. *Statistical Bulletin*. 1983; 64(1):3-9. DOI
38. Axtell AL, Gomari FA, Cooke JP. Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000. *J Vis Exp*. 2010; (44).
39. Ezequiel D, Chaoubah M, Paula Rd. Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol* 2012; 34(1):36-42
40. Navaneethan SD, Yehnert H. Bariatric surgery and progression of chronic kidney disease. *Surg Obes Relat Dis*. 2009; 5(6):662-5
41. Ezequiel D, Costa M, Chaoubah A, Paula R. Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol*. 2011; 34(1):36-42

42. Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabetes*. 2014; 5(3):357-63.
43. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(10):1565-74.
44. McGill HC. Obesity Accelerates the Progression of Coronary Atherosclerosis in Young Men. *Circulation*. 2002; 105(23):2712-18
45. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(2):257-64.
46. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(6):1163-77.
47. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013; 23(2):77-90
48. General principles for the collection of national food consumption data in the view of a pan-European dietary survey. *EFSA Journal*. 2009; 7(12)

AGRADECIMENTOS

Obrigado,

A todos os doentes que por livre vontade aceitaram participar neste estudo.

À minha orientadora.

Aos meus coorientadores.

À Dr.^a Ana Cerqueira.

Aos meus colegas de estágio.

Ao Antero, à Beatriz, à Shamila e à Tânia.

ANEXOS

Anexo A - Parecer da Comissão de Ética

Exmo. Senhor
 Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do
 Centro Hospitalar de S. João – EPE

Assunto: Pedido de autorização à participação de 2 novos investigadores em Projeto de Investigação em curso.

Nome do Investigador Principal: Ana Alexandra Briga Cerqueira

Título do Projeto de investigação: “Pesquisa de novos biomarcadores de disfunção endotelial com importância clínica na doença renal crónica”

Venho por este meio solicitar a Vossa Ex^a a autorização participação de 2 novos investigadores no projeto de investigação supracitado, que foi autorizado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHSJ a 24 de Novembro de 2014. Os investigadores convidados são:

- Professora Doutora Maria Flora Carvalho Correia, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto;
- Dr. Luís Filipe Cristino, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto;

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 6 de Setembro de 2017

*Para o senhor
 Presidente da Comissão de Ética
 2017.10.13
 Dr. António Filipe Almeida
 Presidente da Comissão de Ética*

13.10.2017

*Concordo, e proponho
 a sua aprovação pela
 Comissão de Ética do CHSJ.*

*John Preto
 Cirurgia Geral
 35084*

A INVESTIGADORA PRINCIPAL

[Assinatura]

Anexo B - Intervalos de Referência

Parâmetro (unidade)	Intervalo de Referência
Sangue	
Hemoglobina (g/dL)	[13,0;18,0]
Albumina (g/L)	[38,0;51,0]
Colesterol Total (mg/dL)	<200
Colesterol HDL (mg/dL)	>60
Colesterol LDL (mg/dL)	<130
Triglicerídeos (mg/dL)	<150
Glicose (mg/DL)	[75;110]
Ureia (mg/dL)	[10;50]
Creatinina (mg/dL)	[0,67;1,17]
Cálcio (meq/L)	[4,05;5,20]
Fósforo Inorgânico (mg/dL)	[2,7;4,5]
Ferro (µg/dL)	[53;167]
Ferritina (ng/mL)	[20;250]
Sódio (meq/L)	[135;147]
Potássio (meq/L)	[3,5;5,1]
Cloretos (meq/L)	[101;109]
25(OH)Vit. D (ng/mL)	>30
Parathormona-1 (pg/mL)	[10;65]
FGF-23 (pg/mL)	NA
Urina de 24h	
Cálcio (meq/24h)	[5,0;15,0]
Fósforo (mg/24h)	[300;1300]
Sódio (meq/24h)	[40;220]
Creatinina (mg/24h)	[800;2000]
Função Endotelial	
Índice de Hiperemia Reativa	> 1,67 Função normal ≤ 1,67 Disfunção

NA: Não Aplicável; FGF-23: Fator de Crescimento Fibroblástico 23;

Anexo C - Caracterização Clínica e Bioquímica da Amostra

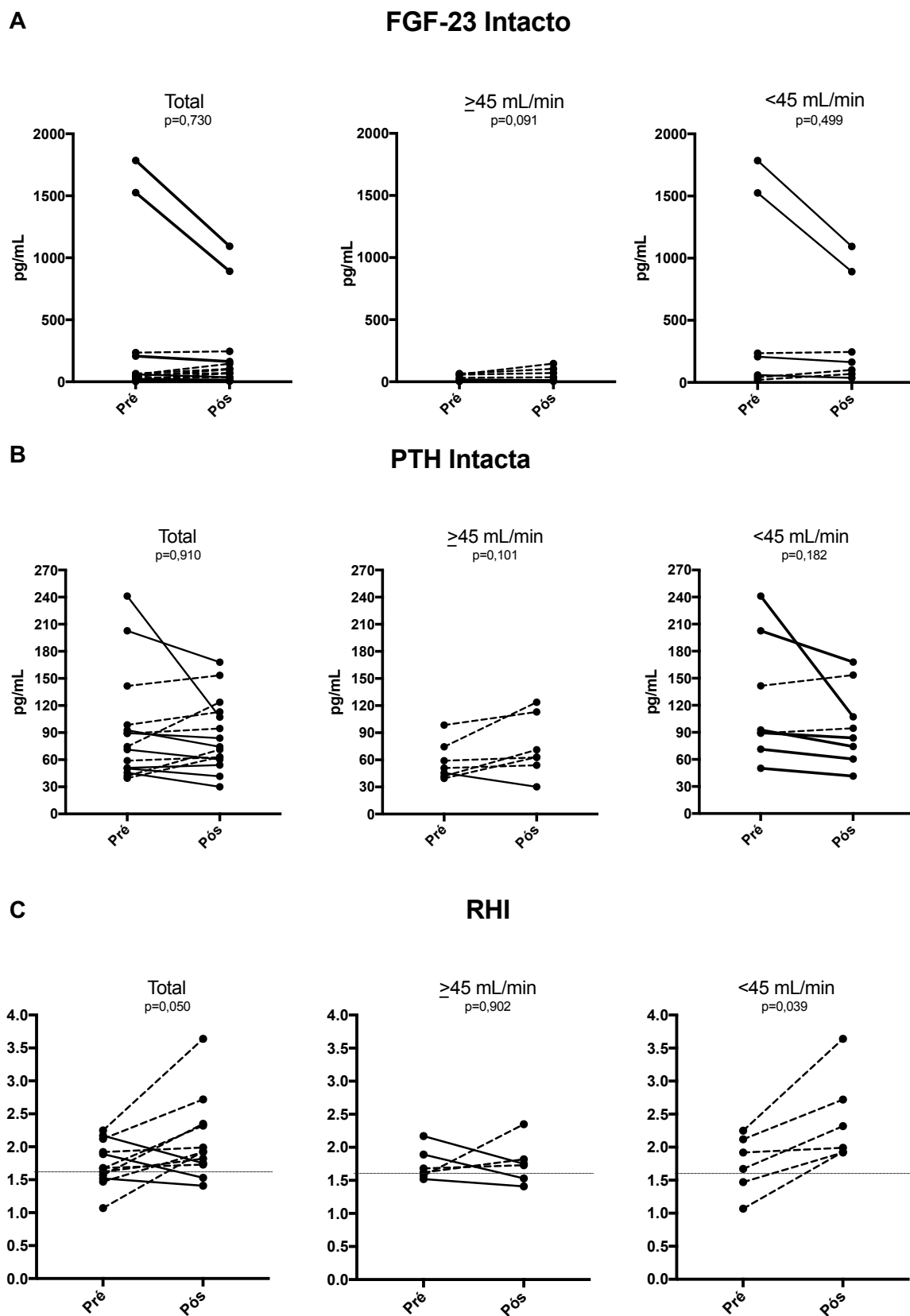
TABELA 1. Caracterização Clínica da Amostra

	Valor
Idade (anos)	59 (dp=14,9)
Sexo (n=15)	
Masculino	10
Feminino	5
Antropometria	
Peso (kg)	88,4 (dp=23,1)
Estatura (cm)	163 (dp=9,0)
IMC (kg/m ²)*	33,0 (dp=7,0)
Etiologia da Doença	
Nefropatia Diabética	4
Glomerulopatia	4
Doença Tubulo-intersticial	1
Doença Vascular	2
Outra	3
Fatores de Risco	
Diabetes Mellitus	7
Hipertensão Arterial	10
Dislipidemia	9
Tabagismo	2
Pressão Arterial	
Sistólica	136 (dp=15)
Diastólica	76 (dp=12)

TABELA 2. Efeitos da dieta com restrição proteica e de fósforo na antropometria, nos parâmetros bioquímicos e na função endotelial da amostra total (completa).

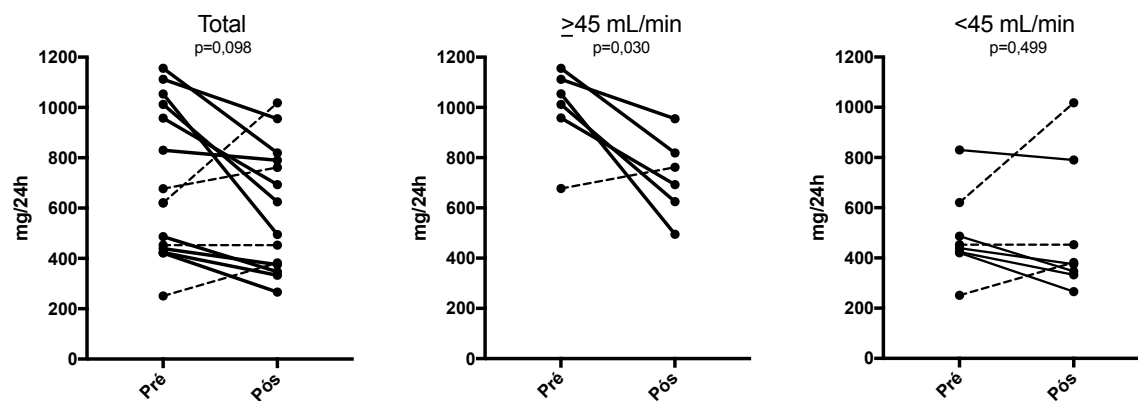
	Basal (dp)	Após Intervenção (dp)	p
Antropometria			
Peso (kg)	88,4 (23,1)	86,8 (23,8)	<u>0,023</u>
IMC (kg/m ²)	33,0 (7,1)	32,4 (7,2)	<u>0,023</u>
CrCl (mL/min)	75,2 (70,1)	64,7 (54,0)	0,100
Bioquímica			
Hemoglobina (g/dL)	13,4 (1,9)	13,3 (2,1)	0,787
Albumina (g/L)	40,9 (3,8)	41,4 (3,4)	0,340
Glicose (mg/dL)	103,5 (31,5)	96,1 (15,5)	0,236
cTotal (mg/dL)	171,8 (40,2)	159,1 (40,5)	0,078
cHDL (mg/dL)	47,9 (14,3)	43,6 (13,8)	<u>0,024</u>
cLDL (mg/dL)	98,5 (33,7)	94 (28,7)	0,477
Triglicérides (mg/dL)	138,7 (62,6)	126,9 (64,9)	0,443
Ureia (mg/dL)	86,8 (60,8)	78,7 (43,9)	0,442
Creatinina (mg/dL)	2,05 (1,31)	2,05 (1,32)	0,932
Cálcio (mEq/dL)	4,73 (0,24)	4,62 (0,65)	0,812
Fósforo (mg/dL)	3,57 (0,63)	3,48 (0,57)	0,520
Ferro (µg/dL)	68,0 (26,4)	79,5 (34,7)	0,294
Ferritina (ng/mL)	179,5 (129,2)	193,7 (125,6)	0,078
Sódio (mEq/dL)	141,5 (3,0)	141,6 (2,4)	0,927
Potássio (mEq/dL)	4,27 (0,33)	4,14 (0,45)	0,153
Cloretos (mEq/dL)	104,7 (3,0)	104,5 (3,7)	0,698
25(OH)Vit. D (ng/mL)	25,1 (12,9)		
PTH (pg/mL)	92,5 (59,6)	86,8 (39,8)	0,910
FGF-23 (pg/mL)	294,5 (582,8)	213,5 (339,1)	0,730
Urina – Cálcio (mEq/24h)	5,45 (3,10)	5,55 (5,43)	0,959
Urina – Creatinina (mg/L)	669,1 (301,2)	638,7 (343,7)	0,495
Urina – Fósforo (mg/24h)	701,0 (296,1)	593,8 (247,7)	0,098
RHI	1,71 (0,41)	2,09 (0,60)	0,050
Rigidez Arterial	22,7 (20,5)	20,8 (21,7)	0,199

Anexo D - Efeitos da dieta no FGF-23, na PTH, no RHI, no fósforo excretado na urina e na TFG, na amostra total e nos dois grupos.



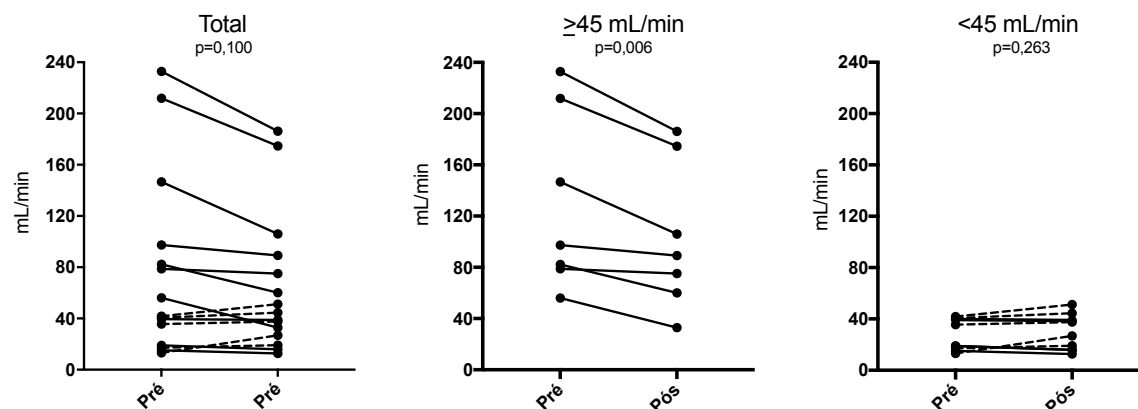
D

Fósforo Excretado (urina de 24h)



E

CrCl



Nota: as linhas sólidas indicam casos em que existiu um decréscimo nos parâmetros do pré-dieta para o pós-dieta, e as linhas a tracejado indicam um aumento.