

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

**NOVOS MEDIADORES DE MALNUTRIÇÃO
NA INSUFICIÊNCIA RENAL**

Cátia Pinho Borges

5º ano

Porto 2002

Índice:



Lista de Abreviaturas

Resumo	pág.1
Introdução	pág.2
1. Mecanismos de malnutrição na insuficiência renal	pág.4
1.1. O papel da anorexia	pág.4
1.2. Distúrbios metabólicos e hormonais	pág.7
1.3. A acumulação de toxinas urémicas	pág.9
1.4. A malnutrição nos doentes em hemodiálise	pág.9
1.4.1. Perda de nutrientes durante a diálise	pág.10
1.4.2. Dose de diálise	pág.11
1.5. Comorbilidades	pág.12
2. Novos mediadores de malnutrição: as citocinas	pág.13
2.1. A resposta inflamatória	pág.13
2.1.1. A activação da resposta inflamatória na insuficiência renal	pág.16
2.1.1.1. O papel da insuficiência renal "per se"	pág.17
2.1.1.2. A contribuição da diálise na resposta inflamatória	pág.18
2.1.1.3. Doença renal, comorbilidades e imunidade	pág.21
2.2. Malnutrição e citocinas - que relação?	pág.22
2.2.1 O catabolismo proteico	pág.23
2.2.1.1. Sistema proteolítico ubiquitina-proteossoma	pág.23
2.2.1.2. A degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada	pág.24
2.2.1.3. A insulino-resistência	pág.25
2.2.1.4. Alteração do eixo hormona de crescimento/ factor de	pág. 26

crescimento insulín-like

2.2.2. A lipólise	pág.27
2.2.3. A resposta hepática de fase aguda	pág.28
2.2.4. Hipermetabolismo	pág.28
2.2.5. Anemia	pág.29
2.2.5.1. Supressão da eritropoiese	pág.30
2.2.5.2. Alteração do metabolismo do ferro	pág.30
2.2.6. Anorexia	pág.31
3. Terapêutica nutricional – que possibilidades?	pág.34
3.1. A geração da imunomodulação	pág.35
3.1.1. Os ácidos gordos da série ómega-3	pág.35
3.1.2. A vitamina D	pág.37
3.1.3. A Carnitina – potencial imunomodulador?	pág.39
4. A combinação da nutrição com outras terapêuticas médicas	pág.40
4.1. A hormona de crescimento e o factor de crescimento insulín-like	pág.41
4.2. A eritropoetina	pág.42
5. Análise crítica	pág.43
6. Conclusão	pág.46
7. Bibliografia	pág.48
8. Anexos	pág.56



Lista de Abreviaturas

A.A.	Aminoácidos
AGEs	Produtos finais de glicolisação
AN	Anorexia
BPI	Factor de permeabilidade bacteriana
CCK	Colecistocinina
DP	Diálise Peritoneal
GER	Gastos energéticos em repouso
GH	Hormona de Crescimento
GM-CSF	Factor estimulador das colónias dos macrófagos-granulócitos
HD	Hemodiálise
IFN	Interferão
IgA	Imunoglobulina A
IGF-1	Factor de crescimento "insulin-like"-1
IGFBP	Proteínas transportadoras do IGF
IL	Interleucina
IR	Insuficiência renal
IRC	Insuficiência renal crónica
IRT	Insuficiência renal terminal
LBP	Proteína transportadora do lipopolissacarídeo
LPS	Lipopolissacarídeo
LHA	Área lateral do hipotálamo
LIF	"Leukemia inhibitory factor"
MAC	Complexo de ataque à membrana
MCP	Proteína quimotáctica dos monócitos

MIP	“Macrophage inflammatory protein”
MPE	Malnutrição proteico-energética
MyoD	Factor de diferenciação miogénica
NFκβ	Factor de transcrição κβ
NK	“Natural killer”
NO	Óxido Nítrico
NPY	Neuropeptídeo Y
PCR	Proteína-C reactiva
PTH	Paratormona
rHGH	Hormona de crescimento recombinante
SNC	Sistema Nervoso Central
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina
TGF	Factor de crescimento e diferenciação
VMN	Núcleo ventromedial

Resumo:

Apesar dos avanços da terapêutica médica, a taxa de morbidade e mortalidade nos doentes com IR permanece muito elevada, sendo a malnutrição proteico-energética um dos principais factores contribuintes para o mau prognóstico destes doentes.

A perda das funções fisiológicas do rim, associada a alterações metabólicas e hormonais que promovem a anorexia e o catabolismo proteico, a perda de nutrientes durante o tratamento dialítico e a activação da resposta inflamatória contribuem para a deterioração do estado nutricional. Estudos recentes têm salientado a importância da resposta inflamatória no desenvolvimento da malnutrição. A acumulação de AGEs, fenómenos de bioincompatibilidade e as várias comorbilidades que acompanham a IR despertam o sistema imune e a libertação de vários mediadores pró-inflamatórios como a IL-1, IL-6 e o TNF- α . Estas citocinas promovem uma série de reacções metabólicas, aumentam o catabolismo proteico, a lipólise, os gastos energéticos basais e conduzem à anorexia e depleção de massa muscular e massa gorda.

A instituição atempada de uma terapêutica nutricional adequada, adaptada às necessidades específicas destes doentes, considerando os seus gastos energéticos e requisitos em macro e micronutrientes pode contribuir para a reversão da malnutrição e melhoria do prognóstico do doente renal.

Introdução

O rim tem um papel fundamental na manutenção da homeostasia interna, desempenhando três funções essenciais: excretora, metabólica de síntese e degradação, e endócrina. Quando existe uma perda da função renal assiste-se a um comprometimento de todas essas funções alterando o equilíbrio homeostático, o que se repercute no estado nutricional do doente (1).

Vários estudos demonstram que existe uma elevada prevalência de malnutrição proteico-energética nos doentes com insuficiência renal crónica particularmente naqueles que fazem hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal (DP), podendo variar entre 16 a 54% (2). Observa-se uma diminuição do peso corporal, alteração da composição corporal com perda de massa muscular e gordura subcutânea, perda de massa óssea com redução da estatura e níveis de albumina, pré-albumina e transferrina abaixo dos valores de referência (1).

A malnutrição proteico-energética (MPE) tem sido associada ao aumento de morbilidade e mortalidade dos doentes com insuficiência renal terminal (IRT). A sua etiologia é complexa e multifactorial. Dos potenciais mediadores da MPE na IRT destacam-se a anorexia, de etiologias várias, a leptina e as alterações metabólicas associadas à IRT e a activação da resposta inflamatória sistémica (2). A activação crónica da resposta inflamatória sistémica é um factor comum a muitas doenças terminais além da IRT. Nos últimos anos tem-se procurado relacionar esta activação com a malnutrição. Apesar de vários estudos apresentarem resultados contraditórios crê-se que a produção de factores inflamatórios esteja aumentada nos doentes com IRT e que estes tenham um papel preponderante no desenvolvimento da malnutrição (3).

Este trabalho tem como objectivo, ao fazer uma revisão actual dos principais factores presentes na insuficiência renal que interferem e alteram o estado nutricional, esclarecer particularmente o papel das citocinas, como mediadores da malnutrição, e propor novas possibilidades de terapêutica na intervenção nutricional quando está presente uma activação crónica da resposta inflamatória, visando a melhor oportunidade de tratamento.

1. Mecanismos de malnutrição na insuficiência renal

A malnutrição, nos doentes renais, encontra-se associada a uma aumento de morbidade e mortalidade, no entanto ela raramente é relatada como causa directa de morte nesta população (4). A depleção de massa magra que acompanha a doença renal contribui para uma difícil recuperação, diminuição da capacidade de cicatrização e aumento da susceptibilidade a infecções que pode contribuir para a mortalidade e a morbidade dos doentes urémicos (5).

A malnutrição não se limita a uma fase da IR, está presente mesmo antes do início da terapêutica de substituição da função renal tornando-se mais evidente quando a taxa de filtração glomerular diminui além dos 10 ml/min/1.73 m², no entanto é mais prevalente nos doentes em hemodiálise ou em diálise peritoneal (1,4).

A malnutrição proteico-energética é de etiologia multifactorial. Os principais factores desencadeantes são a anorexia (AN), as desordens metabólicas, a perda de nutrientes para o fluido de diálise nos doentes em HD e DP, a medicação e comorbilidades várias (2,6,7).

1.1. O papel da anorexia

Existe uma relação entre o grau da IR e a restrição voluntária de proteínas e energia. Os doentes com IRC têm tendência para diminuir espontaneamente a ingestão de nutrientes à medida que a função renal se vai deteriorando (4). Pouco ainda se sabe acerca dos mecanismos que intervêm na supressão do apetite na IR, no entanto, tem sido observado que alguns compostos que potencialmente inibem o apetite encontram-se elevados nestes doentes (5). Vários estudos demonstram que as concentrações plasmáticas de leptina se encontram elevadas

nos doentes com IRC, principalmente devido à diminuição da sua eliminação pelo rim. No entanto, apenas existem evidências indirectas que a hiperleptidemia na uremia esteja envolvida na supressão do apetite. Os níveis plasmáticos de insulina também se encontram elevados nestes doentes, podendo exercer um efeito sinérgico conjuntamente com a leptina. O papel da insulina não está claramente definido, uma vez que, na IRC existe uma resistência periférica à acção da insulina e desconhece-se se essa resistência envolve o sistema nervoso central (SNC) (8).

Os factores que regulam a saciedade também se encontram alterados na IRC. Tem-se verificado um aumento dos níveis plasmáticos de glicagina e colecistocinina (CCK) nos doentes urémicos e diminuição dos níveis neuropeptídeo Y (NPY) nos doentes em HD (8, 9). A CCK é um peptídeo gastrointestinal libertado pelas células duodenais na digestão, que estimula a contracção da vesícula biliar, a secreção enzimática e diminui a motilidade gástrica (9). Associada à glicagina exerce um efeito anorexiantes pela sua acção nos receptores periféricos e do SNC (8,9). O NPY está envolvido nos mecanismos da fome e da sede assim como na regulação da motilidade e secreção intestinal. É um potente estimulador do apetite e também diminui o dispêndio energético. A leptina e a insulina parecem exercer uma contrarregulação negativa na produção de NPY (8). Aguilera e col. (1998) descreveram alterações dos níveis plasmáticos de NPY nos doentes em HD; 22% dos doentes por eles estudados tinham níveis inferiores ao normal enquanto que 12% dos doentes tinham níveis plasmáticos mais elevados. Vários modelos animais sugerem que a área esplénica e o rim são produtores de NPY, e esta disparidade de resultados talvez possa dever-se a diferenças na etiologia da insuficiência renal (9).

Na uremia, o perfil plasmático de aminoácidos (A.A.) pode influenciar o comportamento alimentar uma vez que, estes podem actuar como neurotransmissores (8). Na insuficiência renal verifica-se uma alteração das concentrações plasmáticas de aminoácidos, verificando-se uma diminuição da concentração de aminoácidos ramificados, de tirosina e da concentração total de triptofano (10). Estas alterações podem repercutir-se ao nível do sistema nervoso central e contribuir para uma supressão do apetite (8).

O óxido nítrico (NO) é um estimulador do apetite. A redução da ingestão alimentar aumenta a síntese de NO e diminui os níveis de serotonina no cérebro dos ratos. As toxinas urémicas inibem a sintetase do NO *in vitro*. Um desses compostos é a dimetil-L-arginina, no entanto, as concentrações deste inibidor no plasma de doentes urémicos parecem ser inferiores às necessárias para despoletar os mesmos efeitos biológicos *in vitro*. Nos doentes em HD há um aumento de produção de NO que parece estimular o apetite, nos doentes com IRC, o papel do NO é inconclusivo, havendo resultados contraditórios no que se refere à sua produção (8).

Recentemente tem-se relacionado a activação da resposta inflamatória com malnutrição proteico-energética nos doentes com IRC (10,11). As citocinas libertadas neste processo podem induzir uma supressão do apetite através de vários mecanismos (13-16). O papel da resposta inflamatória e das citocinas na malnutrição será discutido mais adiante neste trabalho.

As alterações na ingestão proteico-energética também se podem dever a alterações da palatibilidade. A deficiência de zinco contribui para essas alterações, mas, distúrbios no esvaziamento gástrico, instituição de dietas insípidas com restrição de sal e de outros electrólitos, as toxinas urémicas, o mal-estar pós-diálise

com náuseas, vômitos e instabilidade cardiovascular podem afectar directamente o apetite (12). Factores psicossociais e socio-económicos, como a solidão, a depressão, a ignorância e a pobreza, além do consumo abusivo de álcool podem ser ainda causa de anorexia nos doentes em HD (4).

Nos doentes em DP, a absorção de glicose do fluído de diálise contribui para o desenvolvimento precoce de uma sensação de saciedade o que predispõe estes doentes para a anorexia (14).

1.2. Distúrbios metabólicos e hormonais

As alterações metabólicas que ocorrem com o comprometimento da função renal como a acidose metabólica, a insulino-resistência, o hiperparatiroidismo secundário às alterações do metabolismo fosfocálcico, a diminuição da produção de hormonas tiroideias, a deficiência de vitamina D activa também contribuem para o aparecimento da malnutrição proteico-energética (4).

A acidose metabólica que muitas vezes acompanha a perda de função renal promove a malnutrição pelo aumento do catabolismo proteico por um processo dependente dos glicocorticóides (4,18-20). Existe um aumento da degradação dos A.A. ramificados e da degradação das proteínas no músculo assim como uma supressão da síntese da albumina (4,17). A proteólise muscular é estimulada por uma via dependente do ATP, envolvendo a ubiquitina e proteossomas (4,14,18). A acidose também aumenta a insulino-resistência inibindo os efeitos da insulina na utilização dos aminoácidos e da glicose (20). Verifica-se um comprometimento da utilização do azoto, assim como uma aceleração da perda de massa magra nos doentes com uremia. A correcção da acidose melhora o balanço azotado, reduz a proteólise muscular e a oxidação da leucina (19,20).

Além da acidose a insulino-resistência também contribui para a malnutrição. Na IR existe um certo grau de intolerância à glicose sendo devida à resistência à acção da insulina nos tecidos periféricos (10). Pensa-se que a principal causa seja um defeito na resposta do pós-receptor da insulina nos tecidos, no entanto, a acidose metabólica, a deficiência de calcitriol e a PTH também parecem contribuir para a insulino-resistência (4, 10). A insulina é uma potente hormona anabólica que inibe a degradação e estimula a síntese proteica (20,21). Apesar disso, não está ainda esclarecido em que grau a insulino-resistência afecta o metabolismo proteico na IRC (4).

O aumento de PTH secundário às alterações do metabolismo fosfocálcico na IR, tem sido associado com o aumento do catabolismo proteico. A PTH é, em parte responsável pela insulino-resistência devido à inibição da produção de insulina pelas células β do pâncreas, contribuindo indirectamente para o aumento do catabolismo e, além disso, tem uma acção directa no tecido muscular aumentando a mobilização de A.A. (4, 10).

Nos doentes urémicos existe uma alteração do perfil hormonal tiroideio, caracterizando-se por uma diminuição da concentração de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Estas alterações encontram-se na malnutrição crónica associadas a outras doenças e sugere-se que sejam uma resposta desajustada a uma diminuição da ingestão energética num esforço em preservar o balanço energético (4).

Para além destas alterações, a deficiência de 1,25-dihidroxicolecalciferol na IR provocada por diminuição da hidroxilação renal e hiperparatiroidismo alteram o metabolismo do cálcio. O metabolito 25-hidroxicolecalciferol estimula a síntese proteica *in vitro* e a deficiência de vitamina D activa pode causar miopatia proximal e catabolismo proteico (1,2).

1.3. A acumulação de toxinas urémicas

Além destes aspectos a insuficiência renal acompanha-se de uma acumulação, tóxica, de numerosos produtos metabólicos, alguns deles já identificados como bioactivos podendo exercer quer acções catabólicas quer anti-anabólicas. Bergström e col. (1994) sugerem que a acumulação de substâncias de baixo peso molecular (<5 KDa), isoladas do ultrafiltrado do plasma de doentes urémicos e de urina de indivíduos saudáveis, possam contribuir para a anorexia presente na uremia uma vez que, quando injectadas em ratos não urémicos induzem a supressão do apetite (2,4). Há ainda uma corrente científica que levanta a hipótese de que a acumulação de toxinas derivadas de compostos exógenos possam promover a malnutrição. Estes compostos podem ser provenientes da ingestão alimentar e, nos doentes em diálise, do banho de hemodiálise contaminado. Uma das substâncias em causa parece ser o alumínio que ao acumular-se nos doentes renais, pode causar debilidade, anemia microcítica, doença óssea, encefalopatia e até mesmo a morte (1,2).

1.4. A malnutrição nos doentes em diálise

Muitos dos factores que contribuem para a malnutrição na fase anterior à diálise continuam presentes durante o período de tratamento substitutivo, independentemente da modalidade optada. No entanto, a prevalência de malnutrição é mais elevada nos doentes em DP (4). O transplante renal apesar de ser, presentemente, a terapêutica que proporciona um melhor estado nutricional, este estado não atinge o ideal. A principal causa desta condição é a terapêutica farmacológica crónica e, por vezes, em doses elevadas. Os corticosteróides contemplados em

quase todos os esquemas de terapêutica estão associados a um aumento do catabolismo proteico e diminuição da concentração de proteínas viscerais (4).

1.4.1. Perdas de nutrientes durante a diálise

A diálise é considerada um processo que promove o catabolismo uma vez que existem perdas de proteínas e aminoácidos, tanto durante a HD como DP (18-25). As perdas de A.A. durante a hemodiálise variam entre 2 e 8g de A.A. livres, e 2 a 5g de peptídeos livres durante cada tratamento. As perdas de A.A. aumentam ligeiramente com a utilização de membranas de alto fluxo e, em cerca de 30%, com a reutilização. As perdas de albumina aumentam com a utilização de membranas de polissulfona reutilizadas (22). Modificações nas concentrações plasmáticas de aminoácidos sugerem que os doentes catabolizam cerca de 25 a 30g de proteínas corporais para compensar estas perdas (4,6,14,25). Durante a DP existem perdas de A.A. livres de 1 a 3.5g e de 3 a 15g de proteínas diariamente. Grande parte destas perdas é constituída por albumina além de A.A. e imunoglobulinas. Durante episódios de peritonite estas perdas aumentam cerca de 50-100% e permanecem elevadas durante várias semanas depois de instalada a infecção, além disso, a ingestão proteica diminui significativamente durante esta fase (26). Esta perda contínua e inevitável de nutrientes predispõe o doente em diálise para um balanço azotado negativo, especialmente quando se acompanha de uma ingestão proteica e energética inadequada (4,12,19,23). Além das perdas proteicas, durante uma sessão de HD com solutos sem glicose assistem-se a perdas que podem atingir as 25g glicose (10). Embora estas perdas possam parecer de menor importância nos indivíduos que se alimentam adequadamente uma vez que são compensadas através dos hidratos de carbono dos alimentos ou

da mobilização das reservas hepáticas pela glicogenólise, durante o jejum podem ser significativas conduzindo à mobilização de A.A. das reservas musculares e transformação através da gliconeogénese (10,19).

Além das perdas de aminoácidos e glicose, nos doentes em HD e DP, existem perdas de vitaminas hidrossolúveis para o fluído de diálise que, aliadas quer a uma ingestão insuficiente quer a alterações na sua síntese e metabolismo, podem contribuir para o mau estado nutricional (10,12).

Nesta população, associada às perdas nutricionais aumentadas e ao gasto energético basal aumentado, há um gasto energético ainda suplementar nos dias da diálise que predispõem à malnutrição (4,10,14,20).

1.4.2. Dose de diálise

Um dos factores relevantes que afecta o estado nutricional destes doentes é a dose de diálise. Há uma correlação significativa entre a dose de diálise (Kt/V), a remoção de compostos de baixo peso molecular e a ingestão proteica, particularmente nos doentes com uma dose de diálise inadequada. Baseados na hipótese que a supressão do apetite se possa dever em parte à acumulação de toxinas urémicas, estudos em doentes hemodialisados e em DP demonstraram que, à medida que a dose de diálise aumenta a ingestão proteica aumenta (19,20,24,25). No entanto, outros investigadores não estabelecem uma correlação entre estas variáveis, toxinas urémicas, dose de diálise e ingestão proteica, nos doentes considerados adequadamente dialisados (20,24). Bergström e col. demonstraram, num grupo de 151 doentes em HD com um $Kt/V < 1$ que o aumento da dose de diálise se reflectia num aumento da ingestão proteica. Esse mesmo grupo de doentes foi novamente estudado dois anos mais tarde, já com um Kt/V adequado e

não houve correlação entre Kt/V e ingestão proteica. Assim, parece que, em doentes bem dialisados, o nível de ingestão proteica é independente da dose de diálise, no entanto se um doente apresentar um Kt/V tão baixo que possa levar à manifestação de sintomas urémicos, o aumento da dose diálise deve fazê-lo beneficiar de aumento do apetite e do aporte de nutrientes (19).

1.5. Comorbilidades

A presença de outras doenças conjuntamente com a IRC pode também contribuir para o desenvolvimento de malnutrição (2,4). Doentes com IR secundária a diabetes têm uma maior incidência de malnutrição comparativamente com doentes não diabéticos. Isto deve-se ao facto destes doentes serem mais propensos a alterações noutros sistemas de órgãos nomeadamente gastrointestinais, com gastroparesia, náuseas, vómitos e insuficiência pancreática exócrina. A elevada prevalência de síndrome nefrótica e das complicações a ela associadas são ainda causas de malnutrição (4).

A depressão, muitas vezes presente, associa-se também com a anorexia na IRT. Além disso, a polipragmasia típica nestes doentes, particularmente os sedativos, os quelantes do fósforo e os suplementos de ferro estão indirectamente associados à depressão e à anorexia, e directamente associados à malnutrição por complicações gastrointestinais (4). O estatuto socio-económico, a falta de mobilidade e a idade dos doentes são outros factores que podem contribuir para o desenvolvimento de malnutrição na IR (4).

2. Novos mediadores de malnutrição: as citocinas

2.1. A resposta inflamatória

A activação do sistema imune pode ocorrer por duas vias que se distinguem pela rapidez e especificidade da reacção, denominando-se de resposta inata e resposta adaptativa que, na prática, interagem entre si. A imunidade inata compreende as barreiras físicas, químicas e microbiológicas e envolve os elementos do sistema imunológico que proporcionam uma defesa imediata como os neutrófilos, os monócitos, os macrófagos, o sistema do complemento, as citocinas e proteínas de fase aguda. A imunidade adaptativa consiste em reacções antigénio-específicas que envolvem os linfócitos B e T. Enquanto que a resposta inata é imediata mas inespecífica a resposta adaptativa é específica mas não é imediata (Fig.1-Anexos) (27).

Após a estimulação do sistema imune quer por uma variedade de agentes desde microorganismos, a complexos antigénio-anticorpo, quer por processos patológicos como distúrbios inflamatórios, cansaço, trauma ou doenças crónicas várias, desencadeia-se uma resposta complexa e coordenada que envolve tanto a imunidade inata como a adaptativa. Esta resposta vai produzir uma série de efeitos fisiológicos, imunológicos e sistémicos que não se limitam ao local ou locais de inflamação mas podem envolver outros órgãos (3,16,27,28). Esta resposta denomina-se resposta inflamatória de fase aguda e está presente quer nos processos inflamatórios agudos quer crónicos. A resposta inflamatória de fase aguda caracteriza-se por um lado, pela alteração das concentrações plasmáticas de várias proteínas, proteínas de fase aguda, verificando-se uma diminuição dos níveis de albumina, pré-albumina, transferrina entre outras proteínas reactivas de fase aguda negativas, e um aumento dos níveis de proteína C-reactiva e substância

amilóide A, proteínas reactivas de fase aguda positivas (Quadro 1) e por outro, por alterações comportamentais, fisiológicas, bioquímicas e nutricionais (Quadro 2) (28).

Quadro 1: Proteínas de fase aguda	
Proteínas de fase aguda positivas:	
Sistema do complementos	
<ul style="list-style-type: none"> • C₃ • C₄ • C₉ • Factor B • Inibidor de C₁ • C₄ "binding protein" • "Manose-Binding" lectina 	
Sistema da coagulação e fibrinolítico	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinogénio • Plasminogénio • Factor activador do plasminogénio • Urocínase • Proteína S • Vitronectina • Inibidor 1 do activador do plasminogénio 	
Antiproteases	
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor da protease α1 • Antiquimotripsina α1 • Inibidor pancreático da secreção da tripsina • Inibidores da Inter-α-tripsina 	
Proteínas transportadoras	
<ul style="list-style-type: none"> • Ceruloplasmina • Haptoglobina • Hemopexina 	
Compostos participantes na resposta inflamatória	
<ul style="list-style-type: none"> • Fosfolípase C • Proteína de ligação ao lipopolissacarídeo • Antagonista do receptor da IL-1 • Factor estimulante dos granulócitos 	
Outras:	
<ul style="list-style-type: none"> • Proteína C-reactiva • Substância amilóide A • Glicoproteína α1-ácida • Fibronectina • Ferritina • Angiotensinogénio 	
Proteínas de fase aguda negativas:	
<ul style="list-style-type: none"> • Albumina • Transferrina • Transtirretina • Glicoproteína α1-HS • α-fetoproteína • Globulina de ligação à tiroxina • IGF-1 • Factor XII 	

Adaptado de: Epstein FH. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New Eng J Med.* 1999; 11:448-454.

Quadro 2: Distúrbios induzidos pela resposta da fase aguda
<p>Alterações do sistema endócrino:</p> <ul style="list-style-type: none"> • febre, sonolência e anorexia • aumento da secreção de hormona libertadora da corticotropina e cortisol • aumento da secreção de arginina e vasopressina • diminuição da produção de factor de crescimento insuli-like I • aumento da secreção de catecolaminas <p>Alterações hematopoiéticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anemia • leucocitose • trombocitose <p>Alterações metabólicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • perda de massa muscular e balanço azotado negativo • diminuição da gliconeogénese • osteoporose • aumento da lipogénese hepática • aumento da lipólise no tecido adiposo • diminuição da actividade da lipoproteína lípase no músculo e tecido adiposo • caquexia <p>Alterações hepáticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da metalotionina, sintetase do óxido nítrico, hemo-oxigenase, superóxido dismutase do manganésio e inibidor da metaloproteinase-1 <p>Alteração dos constituintes plasmáticos não proteicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipozinemia, hipoferremia e hipercupremia • Aumento das concentrações plasmáticas de retinol e glutatona

Adaptado de: Epstein FH. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New Eng J Med.* 1999; 11:448-454.

Esta resposta de fase aguda é mediada por citocinas, polipeptídeos, de baixo peso molecular (8-80 KDa) com capacidade de actuar em baixas concentrações, de modo autócrino ou parácrino, via receptores celulares específicos (11,27-34). Estas citocinas constituem uma rede complexa de sinais imunológicos e não imunológicos que regulam a resposta, função, crescimento e diferenciação das células do sistema circulatório assim como das células dos tecidos e sistema imune (31,32). A acção das citocinas é redundante e pleiotrópica, uma vez que a mesma citocina pode exercer diferentes funções e expressar receptores em várias células (32).

As citocinas são agrupadas de acordo com as suas funções, no entanto não existe uma classificação perfeita uma vez que a mesma citocina pode pertencer a

vários grupos. Assim, de um modo empírico as citocinas classificam-se da seguinte forma:

- Imunorreguladoras: envolvidas na activação, crescimento e diferenciação dos linfócitos e monócitos e incluem entre outras a IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ e TGF- β ;
- Pró-inflamatórias: produzidas pelas células mononucleares em resposta aos agentes infecciosos e compreendem, entre outras, a IL-1, TNF- α , IL-6 e a família das quimoquinas das citocinas inflamatórias como a IL-8, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP e MIP- β ;
- Reguladoras do crescimento e diferenciação dos leucócitos imaturos como por exemplo a IL-3, IL-7, GM-CSF (32).

A activação da resposta inflamatória inicia uma cascata de produção de citocinas com a libertação de interleucina-1 (IL-1) e factor de necrose tumoral (TNF) pelos monócitos e macrófagos, que conseqüentemente, activam a produção de outros mediadores inflamatórios: IL-2, IL-6 e IL-8 (28). Estas citocinas vão modular a expressão genética que resulta na activação celular, crescimento, diferenciação e expressão de moléculas funcionais na superfície celular e regulação da função celular (32).

2.1.1. Activação da resposta inflamatória na insuficiência renal

Segundo a Sociedade de Cuidados Agudos em Medicina, existe uma activação da resposta inflamatória sistémica quando estão presentes dois dos seguintes critérios: temperatura corporal superior a 38° C ou inferior a 36° C, frequência cardíaca superior a 90 pulsações por minuto, contagem total de linfócitos no sangue periférico superior a 12 000 ou inferior a 4 000 células/L ou excedendo os 10% de

neutrófilos, frequência respiratória superior a 20 inspirações/ minuto e pressão parcial de dióxido de carbono inferior a 32mmHg (13).

Há evidências recentes que existe uma activação crónica da resposta inflamatória sistémica nos doentes renais crónicos terminais sem terapêutica substitutiva da função renal e em HD e DP, traduzida por uma elevação dos marcadores inflamatórios em circulação no sangue (19,35,36). Em cerca de 30 a 50% dos doentes pré-diálise, hemodialisados e em diálise peritoneal observa-se um aumento dos níveis plasmáticos de proteína C-reactiva (PCR) que pode ser devido quer à IR por si quer ser consequência do tratamento dialítico substitutivo da função renal ou não ter relação específica com nenhum deles (35,37,38).

2.1.1.1. O papel da insuficiência renal “per se”

Apesar de não ter sido demonstrada uma relação directa, tem sido sugerido que o stress oxidativo e a glicosilação proteica podem desempenhar um papel na activação da resposta inflamatória (35).

A glicosilação conduz a uma modificação estrutural das proteínas. Neste processo a glicose reage, por uma via enzimática não reversível, com grupos de aminoácidos livres das proteínas resultando numa base de Schiff que, ao sofrer um rearranjo estrutural, forma os compostos de Amadori (35,39). Estes compostos sofrem uma desidratação, ciclização e oxidação formando os produtos finais de glicosilação (AGEs), uma família de compostos biológica e quimicamente activos que se interrelacionam (13,39). O rim desempenha um papel importante no metabolismo dos AGEs, filtrando-os através glomérulo proporcionando a sua reabsorção e metabolização no túbulo proximal. A acumulação destes produtos está presente nos insuficientes renais em diálise ou não, sendo o processo de

diálise ineficaz na sua remoção (13,35). Estudos realizados por Miyata e col. sugerem que o stress oxidativo associado à uremia possa ser responsável pela formação de AGEs (13). Os níveis dos produtos resultantes da oxidação aumentam à medida que a taxa de filtração glomerular diminui e estão intimamente relacionados com os níveis de AGEs (35). O aumento do stress oxidativo provoca a oxidação dos lipídeos resultando na formação de radicais livres. Os AGEs e os produtos finais de oxidação lipídica aumentam a permeabilidade vascular, os factores da coagulação, a migração dos monócitos, e a produção de IL-6 pelos monócitos (13). Parece existir uma relação cíclica entre a inflamação e os AGEs uma vez que estes estimulam o processo inflamatório e a inflamação, por si só, estimula a produção de AGEs (13,35).

2.1.1.2. A contribuição da diálise na resposta inflamatória

A inflamação crónica nos doentes em HD reflecte-se num aumento dos níveis plasmáticos de proteína C-reactiva (PCR) e de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6, TNF, IL-12 e é desencadeada quer pela bioincompatibilidade das membranas de diálise quer pelo contacto do sangue com as endotoxinas (16,33,36).

Durante a HD o sangue ao contactar com uma superfície estranha, a membrana de diálise, pode conduzir à activação da resposta inflamatória (40-44), activação do complemento e das células mononucleares com libertação de uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, radicais livres de oxigénio e óxido nítrico (NO). Assim, a HD desequilibra os vários sistemas homeostáticos e gera uma série de fenómenos secundários ao processo de diálise denominados fenómenos de bioincompatibilidade (40). O contacto do sangue com as membranas bioincompatíveis de cuprofano activa a via alterna do complemento com for-

mação de duas anafiloxinas, C3a e C5a, que estimulam a produção e libertação de citocinas pelos monócitos e neutrófilos (40-43). No entanto, alguns estudos sugerem que esta activação acontece mesmo quando a diálise se realiza com membranas biocompatíveis, o que nos leva a pensar que este é apenas um factor dentre uma série de factores contribuintes. Verificou-se em estudos *in vitro* um aumento de IL-1 β e de substância amilóide-A, uma proteína de fase aguda, durante 240 minutos de diálise quer com filtro de cuprofano, acetato de celulose ou polimetilmetacrilato, sendo os dois últimos filtros biocompatíveis (13,40). Betz e col. demonstraram que os monócitos podem ser activados por contacto/adesão do sangue com a membrana na ausência de factores do complemento. Esta adesão, mediada por moléculas de L- fucose pode ser amplificada por exposição ao complexo terminal do complemento (MAC) (42). O número de reutilizações e tipo de técnica de lavagem dos filtros de diálise podem modificar a resposta inflamatória (35). A esterilização repetitiva dos filtros de diálise tem diferentes impactos na biocompatibilidade (43). A capacidade das membranas de celulose para activar o complemento e os leucócitos é drasticamente reduzida com o uso de um método de reutilização que implique um produto esterilizante que fixe as proteínas plasmáticas à membrana de celulose. A adsorção das proteínas forma uma superfície protectora que reveste as estruturas químicas responsáveis pela activação do complemento. Este efeito não se verifica quando a esterilização é feita com branqueamento que resulta na destruição da camada proteica protectora. No entanto, o processo de reutilização aumenta as perdas proteicas e a exposição a produtos pirogénicos, aumentando o risco de inflamação (43). Hoje em dia, no nosso país a questão da reutilização dos filtros já não se coloca.

A ocorrência de reacções pirogénicas durante e/ou após o tratamento dialítico tem sido relacionada com a passagem de endotoxinas, ou dos seus fragmentos, do banho de diálise para o sangue (42,45). A adopção mais recentemente do banho de diálise com bicarbonato de sódio em detrimento do banho de acetato, promove o crescimento bacteriano. As bactérias que mais frequentemente estão na origem da contaminação são as Gram negativo, com o predomínio da *Pseudomonas spp.* Quando estas bactérias morrem ou sofrem danos na sua parede celular libertam o componente polissacarídeo da parede celular (LPS). O LPS intacto tem um peso molecular que varia entre os 100 e 900 KDa, sendo demasiado grande para atravessar as membranas de diálise. No entanto há fragmentos do LPS com propriedades pirogénicas que podem variar entre 1 a 5 KDa e assim atravessar a membrana de diálise (42,44). Depois de entrarem em circulação os fragmentos de LPS ligam-se a duas proteínas distintas, à proteína transportadora do lipopolissacarídeo (LBP), produzida pelo fígado, ou ao factor potenciador da permeabilidade bacteriana (BPI). O complexo LBP-endotoxina liga-se ao receptor CD14, na superfície celular dos monócitos, activando a libertação de IL-1 e TNF. Nos doentes em diálise com diminuição da expressão de CD14, observa-se um aumento desta expressão após a activação dos monócitos pelo complexo LBP-endotoxina. O BPI é produzido pela estimulação dos neutrófilos, liga-se a um dos fragmentos do LPS evitando a formação do complexo LPS-LBP e activação dos monócitos (42). Além dos fragmentos LPS de bactérias Gram negativo foram também ainda detectados fragmentos de endotoxina A no banho de diálise contaminado com *Pseudomonas aeruginosa*. A endotoxina A, comparativamente ao LPS, tem menor capacidade pirogénica e não contribui significativamente para a actividade pirogénica total do banho contaminado. Além destas substâncias, es-

tão presentes outros produtos bacterianos não relacionados com o LPS ou com a exotoxina A, mas com a capacidade de atravessar a membrana de diálise e induzir a produção de citocinas (44). A resposta pirogénica varia não só com o tipo mas também com o tamanho da membrana utilizada. Sundaram e col. avaliaram a capacidade das diferentes membranas influenciarem a relação LBP/BPI. A utilização de membranas de celulose não modificada provocava menor libertação de BPI do que a utilização das membranas de polissulfato e de triacetato de celulose. Este resultado sugere que as membranas de celulose oferecem uma menor protecção das endotoxinas (42,44). O tamanho dos poros da membrana de diálise varia entre 5 KDa nas membranas de baixo fluxo e entre 25 a 30 KDa nas de alto fluxo sendo, as de baixo fluxo menos permeáveis às substâncias pirogénicas (44).

Apesar da melhoria das condições de preparação do banho de diálise ter diminuído significativamente a ocorrência de reacções febris, a activação dos monócitos com conseqüente produção de citocinas está ainda presente durante o tratamento dialítico (42).

2.1.1.3. Doença renal, comorbilidades e imunidade

A população de doentes em hemodiálise tem um risco aumentado de infecção, quer por questões patológicas associadas, nomeadamente diabetes mellitus, doenças inflamatórias crónicas, entre outras, quer pela etiologia da insuficiência renal crónica, quer pela intervenção cirúrgica muitas vezes recorrente, para construção de acesso vascular para HD, por fístula arterio-venosa ou catéter venoso central, ou para DP, com um comprometimento da imunidade celular e humoral (11,35,37). Apesar de vários estudos demonstrarem activação da resposta inflamatória na IR os resultados são ainda inconsistentes. Muitos dos doentes dialisa-

dos não manifestam activação da resposta inflamatória, outros, apesar da elevação dos factores inflamatórios não têm critérios clínicos que caracterizem a resposta inflamatória sistémica (13,23). Estas incongruências podem resultar de uma incorrecta avaliação dos níveis plasmáticos de citocinas uma vez que vários factores podem interferir na sua medição. As citocinas podem ligar-se a receptores solúveis ou a antagonistas dos receptores e ser inibidas por várias substâncias como autoanticorpos e outras proteínas inibidoras. Nos doentes renais a produção de citocinas pode ser apenas pontual e não resultar em níveis plasmáticos mensuráveis (16,33,42,45). Além destas permanece a questão da uniformização das técnicas para medir os níveis de citocinas, pois a diversidade pode conduzir a erros na interpretação dos resultados (16,45).

2.2. Malnutrição e citocinas – que relação?

A malnutrição na IR pode dividir-se em dois tipos. O primeiro, caracterizado pela ausência de resposta inflamatória, níveis plasmáticos de albumina normais ou ligeiramente abaixo dos valores de referência, catabolismo proteico diminuído, ingestão alimentar diminuída, gasto energético de repouso normal e aumento do stress oxidativo. Está associado à uremia por si só, à inactividade física e/ou a factores psicossociais podendo ser revertido utilizando uma terapêutica nutricional e dialítica adequada (7,23, 26). O segundo tipo caracterizado pela activação da resposta inflamatória, níveis plasmáticos de albumina inferiores aos valores de referência, aumento do catabolismo proteico e do metabolismo basal, anorexia e aumento marcado do stress oxidativo. Muitas vezes está associado à presença de comorbilidades (7,23,26). A resposta inflamatória geralmente é auto-reguladora, cessando quando o agente despoletador é neutralizado e os danos são repara-

dos. No entanto, esta resposta pode tornar-se crónica em algumas condições como o cancro, a infecção crónica e a uremia (46). Durante este processo inflamatório assiste-se à libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e o TNF- α que podem contribuir para a deterioração do estado nutricional (47,48).

2.2.1. O catabolismo proteico

Durante a inflamação há redução de proteínas do músculo esquelético, tecido conjuntivo e vísceras que pode resultar quer da estimulação da sua degradação quer da inibição da sua síntese. Este aumento do catabolismo é provocado pelo aumento de vários agentes como o TNF- α , IL-1 β e IL-6, entre outros, e diminuição da concentração das hormonas anabólicas como a hormona de crescimento (GH), o factor de crescimento "insulin-like-1" e insulina. O catabolismo proteico induz a libertação de A.A. que vão ser utilizados quer como substracto energético através gliconeogénese quer na conversão hepática em novas proteínas. Este aumento do *turnover* proteico traduz-se numa depleção de massa muscular que se correlaciona com um aumento de mortalidade e morbilidade (49-51).

2.2.1.1. Sistema proteolítico ubiquitina-proteossoma

A libertação de citocinas durante a resposta inflamatória crónica na IR pode estimular a degradação muscular através da activação da via ubiquitina-proteossoma, contribuindo assim para o catabolismo proteico (52,53). Numa primeira fase identificam-se as proteínas a serem degradadas. Neste processo o terminal carboxilo da ubiquitina é activado pela enzima E₁ numa reacção dependente do ATP, e convertido num tiol-éster. A ubiquitina activada é transferida por

E_1 para E_2 , uma família de proteínas transportadoras, e o grupo carboxilo da ubiquitina é conjugado pela enzima ligase da ubiquitina-proteína (E_3) com o grupo ϵ -amino do resíduo de lisina da proteína a ser degradada (Fig. 2-Anexos). Ao complexo proteína-ubiquitina ligam-se outras moléculas de ubiquitina formando uma cadeia de cinco ou mais moléculas de ubiquitina-proteína. Esta cadeia é reconhecida pela unidade 26S do proteossoma onde é degradada em pequenos peptídeos (52,53). O sistema ubiquitina-proteossoma está presente em praticamente todas as células musculares e é utilizado diariamente para degradar proteínas. Em condições catabólicas, como na insuficiência renal, há um aumento do ARNm que aumenta a tradução da ubiquitina induzindo um aumento da sua atividade proteolítica (50).

Na IR, o aumento da concentração de citocinas como IL-1, TNF e IL-6 induzido pelo estado inflamatório crónico pode promover também a expressão do ARNm que codifica a ubiquitina potenciando a degradação proteica (52,53). No entanto, o TNF- α é o principal promotor da perda de massa muscular, além de activar o sistema ubiquitina-proteossoma acelerando o catabolismo muscular, causa disfunção da contracção muscular e interrompe a miogénese. O TNF- α activa o "transcription factor- κ B" (NF κ B) que suprime a transcrição do ARNm do factor de diferenciação miogénica (MyoD), um factor essencial para a diferenciação e reparação do músculo esquelético (54).

2.2.1.2. A degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada

Os A.A. de cadeia ramificada são A.A. essenciais ao organismo. A leucina, por exemplo, e o seu cetoácido α -cetoisocaproato, regulam o metabolismo proteico muscular (18). O IL-1 e o TNF- α , libertados durante a resposta inflamatória tam-

bém podem induzir o catabolismo muscular através da estimulação da desidrogenase dos cetoácidos ramificados, o que induz um aumento da oxidação dos A.A. ramificados e resulta na perda de massa muscular (52,55).

2.2.1.3. A insulino-resistência

Na IR existe uma resistência à acção da insulina causada essencialmente por uma deficiência da resposta pós-receptor da insulina nos tecidos (4,10). Sendo a insulina uma potente hormona anabólica que inibe a degradação e estimula a síntese proteica, a insulino-resistência pode contribuir para o aumento do catabolismo proteico (20,21,54).

O estado inflamatório crónico que se verifica na IR pode estar implicado na etiologia da insulino-resistência. As citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , a IL-1, a IL-6, entre outras, interferem com a expressão do receptor da insulina IRS-1 aumentando a sua fosforilação, o que, por sua vez, inibe a actividade da cinase do receptor da insulina. Este processo impede que a translocação dos receptores da glicose para a superfície celular se processe normalmente (56). Além disso, estas citocinas aumentam a formação de lipídeos intracelulares como a ceramida e os gangliosídeos que inibem a acção da insulina e conseqüentemente o transporte da glicose para a célula (56). Por último, o aumento da produção de óxido nítrico durante o estado inflamatório crónico está também associado à inibição da acção da insulina no músculo esquelético dos ratos e à diminuição da expressão dos receptores da glicose (56).

Além de aumentarem o catabolismo proteico, os marcadores inflamatórios provocam diminuição da actividade voluntária sempre que a doença que está na origem do estímulo inflamatório implicar repouso. A diminuição da actividade mus-

cular por um período prolongado provoca fraqueza e atrofia muscular devidas à degradação proteica e balanço azotado negativo (16).

2.2.1.4. Alteração do eixo hormona de crescimento (GH)/ factor de crescimento insulin-like (IGF-1):

O eixo GH/IGF-1 é o principal sistema de regulação do crescimento durante a infância e a adolescência e é essencial na manutenção da composição corporal normal dos adultos. Exerce várias acções anabólicas com aumento da síntese proteica, aumento da mobilização de gordura e da gliconeogénese. Na IRC existem alterações deste eixo (14,57). Apesar das concentrações plasmáticas da hormona de crescimento aumentarem durante a progressão da insuficiência renal observa-se uma resistência celular à sua acção. Em condições experimentais, na uremia, há uma diminuição do ARNm que codifica o receptor hepático da hormona de crescimento assim como do ARNm que codifica o IGF-1 levando a uma diminuição do efeito anabólico destas hormonas (14). A actividade do IGF-1 é regulada por um conjunto de proteínas que se lhe ligam, denominadas proteínas transportadoras do IGF (IGFBP), que o protegem da degradação pelo sistema vascular e regulam a sua acção nos tecidos alvo (51,58,59). As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, a IL-1 e o TNF- α , que estão aumentadas na IR, diminuem a produção hepática de IGF-1. A IL-1 e o TNF- α alteram o padrão de ligação do IGF às proteínas reguladoras conduzindo quer à promoção da sua actividade quer à diminuição da mesma. Fan e col. descrevem que infusões de TNF em ratos de laboratório diminuem as concentrações plasmáticas de IGF-1, de IGFBP, e reduzem os níveis de IGF-1 no fígado e glândula pituitária (49). Kaizu e col. demonstraram que os doentes em HD com níveis mais elevados de IL-6 têm

níveis de IGF-1 inferiores, comparativamente aos doentes com uma menor expressão do IL-6 (57). A IL-1 β e o TNF- α promovem também uma diminuição da expressão dos receptores da hormona de crescimento nos hepatócitos e consequentemente da resposta à hormona de crescimento e sua actividade (28).

2.2.2. A Lipólise

Apesar de O'Sullivan e col. (2002) publicarem estudos que não evidenciaram alterações significativas da gordura corporal dos doentes com IRC sem terapêutica de substituição da função renal quando comparados com indivíduos saudáveis (60), nos doentes em HD verifica-se uma redução das pregas cutâneas traduzindo-se numa depleção de massa gorda (61-63). A libertação de citocinas durante a resposta inflamatória crónica na IR pode, em parte, contribuir para esta depleção.

O TNF- α , a IL-6 e interferão γ (IFN- γ) e "leukemia inhibitory factor" (LIF) provocam inibição da lipoproteína lípase (LPL) (48,64). O potencial inibitório depende do tipo de citocina implicado. O LIF é 2 a 10 vezes mais potente que o TNF- α e a IL-6 é 100 vezes menos potente que o LIF, no entanto, é o TNF- α , que tem maior capacidade de aumentar a lipólise sendo duas vezes superior à do LIF (11, 48). Além de contribuir para a depleção de massa gorda, esta inibição da LPL pode ainda estar implicada no aumento dos triglicéridos plasmáticos, muitas vezes presente nos doentes com IR (65). O TNF- α além de diminuir a actividade da LPL também inibe a diferenciação dos adipócitos e induz a sua apoptose em culturas de células de rato *in vitro* (54).

2.2.3. A resposta hepática de fase aguda

Na resposta inflamatória de fase aguda há aumento da síntese, entre outras, de proteína C-reativa e ácido siálico e supressão da síntese de albumina, transferrina, hemoglobina e IGF-1 (47,57,66,67). As citocinas intervêm também na regulação da síntese hepática das proteínas durante a resposta inflamatória. Os principais mediadores inflamatórios são a IL-1, IL-6 e o TNF- α . A IL-6 em particular, e os membros da superfamília IL-6 desempenham um papel fundamental na síntese hepática de proteínas de fase aguda (49). *In vitro*, estas três famílias de citocinas, IL-1, IL-6 e TNF- α , diminuem a síntese de albumina e aumentam a síntese de proteínas de fase aguda (11). Bologna e col. e Kaizu e col. demonstraram que a IL-6 e o TNF- α contribuem para a hipoalbuminemia nos doentes em HD, verificando uma correlação entre os níveis elevados destas citocinas e a diminuição da albumina e transferrina plasmáticas (57,66). Em condições inflamatórias demonstrou-se em experiências animais *in vitro* e *in vivo*, que a IL-1 e a IL-6 diminuem a síntese hepática do ARNm que codifica a albumina (57,66). No que se refere à transferrina não se conhece o mecanismo que explica a sua relação com as interleucinas.

2.2.4. Hipermetabolismo

Um dos efeitos da activação crónica da resposta inflamatória é o hipermetabolismo. Na maioria dos estados inflamatórios crónicos, como na insuficiência cardíaca congestiva, na artrite reumatóide e em quase todas as neoplasias há um aumento dos gastos energéticos em repouso (GER), tal como nos doentes com IRT em programa regular de diálise (14,16). Pensa-se que as citocinas possam induzir a termogénese e o aumento do metabolismo oxidativo contribuindo para um

aumento dos GER (54). Apesar deste mecanismo não estar completamente esclarecido, há uma associação entre as citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) e o aumento do GER, podendo aumentar o risco de um balanço energético negativo nos doentes em diálise (16).

As recomendações energéticas para um doente em diálise em estado inflamatório poderão ser superiores às de uma situação estável e o aporte energético terá de ser adequado à situação específica (7,14).

2.2.5. Anemia:

Os doentes com IR manifestam geralmente anemia normocrômica normocítica que contribui para a sintomatologia urémica. A anemia provoca fadiga e redução da capacidade de realizar exercícios físicos, que por seu turno podem contribuir para a perda de massa muscular e desnutrição (68). A diminuição da eritropoiese, que está na origem da anemia na IR, poderá ser devida quer aos efeitos das toxinas urémicas na medula óssea, quer à diminuição da síntese de eritropoietina pelo rim ou, menos frequentemente, à presença de inibidores da acção da eritropoietina (69). Uma percentagem significativa destes doentes tem resistência à eritropoietina exógena, mesmo na ausência de outras comorbilidades, como deficiência de ferro, hiperparatiroidismo, ou excesso de alumínio. O aumento da produção de citocinas nos doentes urémicos também pode contribuir para a diminuição da resposta à eritropoietina exógena (40). Parece existir uma relação entre as citocinas pró-inflamatórias e a anemia, particularmente em conjunto com condições patológicas (40). Foram propostos vários mecanismos para explicar a relação entre as citocinas e a anemia; desde a supressão da eritropoiese na medula

óssea, à diminuição da produção renal de eritropoietina (EPO) e a alterações do metabolismo do ferro, facilitadas por hemorragias digestivas (70,71).

2.2.5.1. Supressão da eritropoiese

A IL-1, o TNF- α e o IFN- γ inibem a eritropoiese, a IL-1 e a IL-6 antagonizam a capacidade da eritropoietina em estimular a proliferação da medula óssea *in vitro*, o que leva os investigadores a pensar em que talvez seja este o principal mecanismo de indução da anemia nos doentes com inflamação crónica (70,71). No entanto, os resultados são contraditórios. Schooley e col. (1987) demonstraram que não existem evidências desta supressão em ratos não urémicos quando injectados duas vezes ao dia com uma injeção intraperitoneal de IL-6. Pojda e col. (1990) demonstraram que injeções diárias de IL-6 em ratos não urémicos aumentavam o número de células progenitoras na medula óssea. Outras citocinas como a IL-12 e o IGF-1 aumentam a proliferação de células progenitoras da medula óssea enquanto que a IL-3 aumenta a eritropoiese potenciando a diferenciação de células-mãe em células da linha eritróide. Assim, parece que a acção na eritropoiese resulta do equilíbrio e inter-relação de diferentes citocinas, e não apenas dos níveis e actividade de citocinas pró-inflamatórias (70).

2.2.5.2. Alteração no metabolismo do ferro

As citocinas pró-inflamatórias podem estar implicadas num aumento das hemorragias da parede intestinal contribuindo assim para a anemia. Um estudo realizado por Jogen-Lavrencic e col. (1996) demonstrou que, em ratos não urémicos, injeções intraperitoneais de IL-6 provocavam hemorragias intestinais significativas, comparativamente aos controlos, originando anemia. O TNF- α também

pode estar envolvido na deterioração da parede intestinal e desempenha um papel preponderante na patologia gástrica quando induzida por fármacos anti-inflamatórios não esteróides. Estudos *in vivo* demonstraram que injeções endovenosas de rh-TNF α podem provocar diarreia osmótica, síndrome défice vascular e necrose das vilosidades, bem como resposta inflamatória aguda com hemorragia do cego (70).

Um outro factor que pode contribuir para a anemia é a diminuição da concentração plasmática de transferrina e ferro provocada pela resposta inflamatória de fase aguda e pela hemorragia. A diminuição dos níveis de ferro resulta da estimulação da sua recaptção pelos hepatócitos e pelo sistema reticuloendotelial que, por sua vez, estimula a síntese de ferritina tipicamente elevada na IR (70,72). Outro mecanismo presente na inflamação, também contributivo para a anemia, é a diminuição da absorção gastrointestinal do ferro alimentar (70).

2.2.6. Anorexia:

O apetite é regulado por uma rede complexa de mecanismos neurológicos periféricos e centrais (15). A acção das citocinas, libertadas durante a resposta inflamatória, no sistema gastrointestinal e no sistema nervoso central (SNC) altera esses mecanismos neurológicos podendo causar anorexia (16,30,46,73,74). As citocinas, ao nível do sistema gastrointestinal, diminuem a motilidade e o esvaziamento gástrico, modificam a secreção ácida e a motilidade intestinal. Infusões experimentais de TNF- α , por exemplo, reduzem a velocidade do esvaziamento gástrico e o peristaltismo e também induzem a libertação de factores reguladores do apetite como a colecistocinina, a glicagina, insulina e a leptina (15,28,55). As citocinas também podem assim inibir o apetite de forma directa, através meca-

nismos neuronais, ou indirecta pela modulação dos neurotransmissores, no SNC (15). Pela via directa, as citocinas influenciam a modulação dos neurónios reguladores do apetite que são sensíveis à glicose. A resposta dos neurónios às citocinas é estimulatória relativamente ao apetite quando ocorre nos neurónios sensíveis à glicose do núcleo ventromedial (VMN) e inibitória quando ocorre nos neurónios sensíveis à glicose da área lateral do hipotálamo (LHA). Portanto, as citocinas estimulam os neurónios do VMN e inibem os da LHA. A IL-1 β quando administrada ao cérebro em doses suprapatofisiológicas inibe o apetite levando a uma redução do volume e duração das refeições. Tanto a IL-1 β como as outras citocinas induzem várias alterações neurofisiológicas como da alteração a condução iónica neuronal, nomeadamente do transporte de cálcio, sódio e potássio (15). Pela via indirecta, as citocinas intervêm também na modulação dos neurotransmissores e neuropeptídeos hipotalâmicos. A IL-1 β estimula a libertação de serotonina e histamina inibindo o apetite, promove a libertação do factor libertador da corticotropina, um potente anorexizante, e bloqueia o efeito do neuropeptídeo Y(15). Aguilera e col. tentaram relacionar o papel de marcadores anorexizantes, como o TNF- α , com a anorexia e a malnutrição nos doentes em DP, puderam concluir que cerca de 97.6% destes doentes tinham concentrações plasmáticas de TNF- α elevadas, sendo essas concentrações superiores nos doentes que manifestavam anorexia comparativamente aos outros. Foi também encontrada, por estes autores, uma correlação linear negativa entre o NPY e o TNF- α (9). A IL-1 e o TNF- α também interferem no *turnover* do triptofano e da serotonina. Foi sugerido num trabalho de Aguilera e col. (1998) a possibilidade destas citocinas intervirem na anorexia induzida pela serotonina no indivíduo urémico. Foi por eles questionada a interferência das citocinas no mecanismo que regula as concentra-

ções plasmáticas de triptofano quer no aumento a libertação de serotonina no SNC (9).

A produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, a IL-6 e o TNF- α tem sido associada ao aumento da produção de leptina, que, por sua vez, pode contribuir para a anorexia. A leptina é uma proteína expressa pelo gene OB e que está relacionada com o comportamento alimentar e o balanço energético. Pensa-se que a leptina seja o principal regulador periférico do peso corporal (75,76). A leptina induz a supressão do apetite diminuindo os níveis de NPY no hipotálamo e, provavelmente, um aumento da actividade do sistema nervoso simpático (77). Tem sido referida a presença de hiperleptinemia nos doentes urémicos ocasionada quer pela provável diminuição da depuração de leptina quer pela sobreprodução, pensando-se que possa estar na origem da malnutrição nos doentes em diálise (77). Foi recentemente observada, nos doentes com IR avançada, uma associação entre o aumento da PCR (> a 2.3 mg/dl), uma proteína de fase aguda, e o aumento da expressão do gene OB no tecido adiposo abdominal subcutâneo (75), o que nos leva a especular que doentes renais com inflamação crónica e PCR aumentada podem ter aumento da leptinemia e conseqüentemente uma redução do apetite. Heibürger e col. também observaram níveis de leptina mais elevados nos doentes em HD com níveis de PCR > 1.0 mg/dl comparativamente aos doentes com PCR normal (75). Stenvinkel e col. relataram um aumento significativo das concentrações de leptina plasmática nos doentes em DP com PCR acima do normal (75). Citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , aumentam a libertação de leptina sugerindo a possibilidade da inflamação influenciar a produção de leptina nos doentes em diálise. No entanto, Kato e col., em estudos com doentes em HD, não encontraram relação entre os níveis de leptina plasmáticos e as concentrações de TNF- α e IL-6 (75) o que revela a controvérsia do assunto em

trações de TNF- α e IL-6 (75) o que revela a controvérsia do assunto em causa e faz-nos reflectir nas técnicas utilizadas para a avaliação das citocinas e na necessidade de uniformização.

3. Terapêutica nutricional – que possibilidades?

Há uma elevada prevalência de malnutrição nos doentes com IRT, que contribui para maior morbidade e mortalidade desta população. São vários os factores que predis põem estes doentes à malnutrição sendo a activação crónica da resposta inflamatória não só mais um deles como o factor desencadeante (19). As citocinas libertadas durante a resposta de fase aguda provocam alteração do eixo GH/IGF-1, insulino-resistência e degradação de A.A. de cadeia ramificada, perda de massa muscular, depleção de massa gorda, alteração do perfil de proteínas plasmáticas com hipercatabolismo e anorexia (13,27,48).

Ao tratar estes doentes, o objectivo principal é manter ou melhorar o estado nutricional optimizando a terapêutica nutricional. Através da manipulação correcta dos nutrientes devem prevenir-se ou tratar-se as alterações metabólicas que acompanham a insuficiência renal, deve frenar-se o hipermetabolismo, de forma que sejam fornecidos todos os macro e micronutrientes e asseguradas as necessidades energéticas diárias.

Mais recentemente, a supressão médica da resposta inflamatória crónica e a indução do anabolismo proteico são novas armas que auxiliam a terapêutica nutricional e das quais os profissionais devem munir-se.

3.1 A geração da imunomodulação:

A regulação do sistema imune é extremamente complexa e só agora se começam a desvendar os processos pelos quais o sistema imune coordena a resposta do nosso organismo à invasão por elementos estranhos. Imunomodulação designa quer supressão quer aumento da expressão da resposta imune. A supressão pode ser essencial em casos de uma activação crónica da resposta inflamatória, enquanto que a estimulação pode ser requerida para aumentar a resistência a um processo patológico (78,79). Apesar de desde algum tempo se compreender a influência dos processos patológicos no estado nutricional, só recentemente se começa a perceber em que medida a alteração do estado nutricional pode influenciar a patogénese da doença (80).

A nutrição desempenha um papel primordial na modulação da resposta imune, tendo sido identificados vários macro e micronutrientes imunomoduladores, como a arginina, a glutamina, a glicina, os nucleótidos, os ácidos gordos ómega-3 e várias vitaminas como a A, D, E e C (79,81,82). A manipulação do conteúdo nutricional pode ter efeitos específicos em alguns componentes do sistema imune, no entanto, na complexidade da imunonutrição estão uma série de factores que se comportam como variáveis (83). A maior parte dos défices nutricionais, quer sejam específicos quer generalizados, provocam supressão do sistema imune, visto que o sistema imune requer os mesmos substractos e energia que os outros para desenvolverem as outras actividades fisiológicas (83). A malnutrição proteico-energética altera a imunocompetência e aumenta a susceptibilidade a infecções, uma vez que, conduz a atrofia do tecido linfóide, diminuição do número de linfócitos e da resposta humoral e celular (81,83). No entanto, a malnutrição pode ser consequência da activação crónica do sistema imune, pois, apesar da resposta

inflamatória ser um componente essencial do sistema imune, a sua activação crónica tem como consequência a depleção tecidual (84,85).

Assim, a utilização de nutrientes imunomoduladores na terapêutica nutricional nos doentes urémicos que apresentam uma activação crónica da resposta inflamatória pode ser de suma importância na prevenção e/ou reversão da malnutrição induzida pelo estado inflamatório.

3.1.1. Os ácidos gordos da série ómega-3

Uma alimentação rica em ácidos gordos ómega-3 (ω -3) está associada à supressão da resposta imune. Os ácidos gordos ω -3 diminuem a produção de citocinas e a resposta aos eicosanóides. A terapêutica com ω -3 já é utilizada em vários estados inflamatórios crónicos similares à IRT, como a artrite reumatóide e enteropatia inflamatória mas também na nefropatia por IgA (3,86,87). Os ácidos gordos têm a capacidade de modular o sistema imune desde a diminuição da proliferação dos linfócitos, diminuição da síntese de citocinas, à modificação da actividade das células "natural killer" (NK), entre outros. Os ácidos gordos podem ser incorporados na membrana plasmática, alterando a composição da parede celular. Esta alteração pode ocasionar uma modificação no perfil dos fosfolípidos da membrana plasmática dos monócitos/macrófagos e das células polimorfonucleares. Os ácidos gordos podem também afectar o sistema imune de forma indirecta ao interferir com a produção de outras substâncias como os eicosanóides (87). A ingestão de ácidos gordos ω -3 pode suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e o TNF- α (86-89). Caughey e col. (1996) demonstraram que a ingestão do ácido gordo α -linoleico diminuía em 30% a produção de IL1- β e TNF- α , enquanto que a ingestão de EPA resultava numa diminuição de

70-80% (88). Desconhece-se ao certo o mecanismo pelo qual os ácidos gordos ω -3 inibem a produção de citocinas, no entanto, pensa-se que a regulação seja a nível da transcrição do ARNm que codifica as citocinas ou da produção de eicosanóides (87-89). A ingestão destes ácidos gordos inibe a síntese de tromboxano A_2 , pelas plaquetas e células mononucleares, e de prostaglandina E_2 (88). Apesar de não existirem estudos que demonstrem a eficácia dos ácidos gordos ω -3 na supressão da resposta inflamatória crónica presente nos doentes com IRT existem evidências da sua eficácia em outros estados inflamatórios crónicos. Tais observações vêm suscitar a necessidade de se realizarem estudos de modo a apurar os benefícios da utilização destes ácidos gordos na terapêutica nutricional destes doentes.

3.1.2. Vitamina D:

A perda da função renal acompanha-se de perda de funções metabólicas do rim. Dentre outras, ocorrem alterações no metabolismo da vitamina D por redução ou ausência de síntese renal do seu metabolito activo, alterações no metabolismo fosfocálcico e hiperparatiroidismo secundário (1,2). Os mecanismos pelos quais a deficiência de calcitriol contribui para a alteração do metabolismo fosfo-cálcico e desenvolvimento do hiperparatiroidismo secundário são a base para a utilização de suplementos de calcitriol no curso da IRC (90). No entanto, a vitamina D não está apenas envolvida na regulação deste metabolismo, exerce também outras funções metabólicas nomeadamente de imunomodulação, inibição do crescimento e indução de diferenciação celulares (91, 92).

O papel da vitamina D no sistema imune ainda não está bem esclarecido, observando-se tanto efeitos estimuladores como inibidores da resposta imune (83).

Animais e humanos com deficiência de vitamina D têm risco aumentado de infecção, pensa-se que por deficiências na função dos macrófagos. A actividade e diferenciação dos macrófagos, assim como a actividade das células NK, aumentam com a exposição ao di-hidroxicalciferol. Paradoxalmente, esse efeito estimulador da resposta inespecífica contrasta com a inibição do sistema imune antigénio-específico (91). Esta inibição da resposta imune específica provoca diminuição da expressão dos genes HLA da classe II e inibe produção de IL-1, IL-6 e TNF- α (91). O calcitriol diminui a produção destas citocinas pelos monócitos e/ou macrófagos, os principais intervenientes no processo inflamatório (92). A 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ inibe a secreção pré-estimulada de IL-6 em células mononucleares humanas *in vitro*, assim como a proliferação dos timócitos (91). Além disso, quando Tsukamoto e col. (1996) examinaram a produção de IL-1 β e TNF- α por células mononucleares de doentes IRT, antes e após a administração oral de calcitriol, verificaram que o calcitriol suprimia a secreção destas citocinas (92). No entanto os resultados são ainda controversos. Riancho e col. (1993) observaram que nos doentes em HD o calcitriol aumentava temporariamente os níveis de IL-6 e IL-1 enquanto que reduzia a secreção de TNF- α pelas células mononucleares (92).

A forma activa de vitamina D parece ter vários efeitos imunomoduladores na população de linfócitos, macrófagos, células NK e na produção de citocinas, podendo a terapêutica com calcitriol na IRT ter interesse não só na prevenção do hiperparatiroidismo secundário, mas também na supressão da resposta inflamatória crónica e eventualmente na modulação da produção de citocinas associadas à malnutrição.

3.1.3. A carnitina - potencial imunomodulador?

A carnitina é uma molécula hidrossolúvel que poderá ter origem alimentar, carnitina pré-formada (75%) ou síntese orgânica (cérebro, rins e fígado) a partir de dois aminoácidos essenciais, a lisina e a metionina. A maior parte da carnitina é armazenada no músculo esquelético e cardíaco (93-94). A alimentação poderá fornecer cerca de 2-12 $\mu\text{mol/kg/dia}$ de cartinina e o organismo sintetizar diariamente cerca de 1.2 $\mu\text{mol/kg}$ (94). A carnitina desempenha papel fundamental na β -oxidação de ácidos gordos de cadeia longa sendo necessária para transportar estes lipídeos através da membrana mitocondrial (94). Intervém também na remoção dos grupos acil da matriz mitocondrial uma vez que estes compostos isolados não atravessam a membrana interna da mitocôndria (93,94). A transferência do grupo acil para a carnitina, formando acilcarnitina liberta a coenzima A e preserva o grupo acil activado para futuro metabolismo (93). A acilcarnitina também é responsável pelo transporte do grupo acil de célula para célula e funciona como uma reserva de energia (94).

Nos doentes com IRC, sem tratamento de substitutivo da função renal a concentração plasmática de acilcarnitina aumenta à medida que diminui a taxa de filtração glomerular proporcionando um desequilíbrio entre a concentração de acilcarnitina e a fracção livre de cartinina; no entanto, não existe um défice comprovado de carnitina (93,94). Contrariamente, os doentes em HD e DP têm uma deficiência relativa de carnitina que se manifesta por diminuição das concentrações plasmáticas da fracção livre e redução das reservas musculares. Esta deficiência pode dever-se quer à redução da sua produção endógena renal quer à perda significativa para o banho de diálise observando-se uma redução até 70% em relação aos valores pré-diálise (94-96). A depleção de carnitina pode propoci-

onar várias alterações metabólicas a nível celular, no metabolismo dos ácidos gordos e resultar na acumulação de compostos acil (94). Estas alterações podem conduzir a várias manifestações clínicas, nos doentes em HD como fraqueza muscular e miopatia, astenia, câibras e hipotensão pós-dialítica (93-95).

Estudos recentes sugerem a possibilidade da L-carnitina modular a resposta imune uma vez que os monócitos contêm uma quantidade significativa de carnitina importante na composição e estabilidade da membrana celular (96,97). Thomas e col. (1999), num estudo realizado em 17 doentes em HD não observaram diferenças significativas na actividade fagocitária dos leucócitos no grupo que recebeu suplementação de L- carnitina comparativamente ao grupo em que foi administrado placebo (96).

Apesar do papel da carnitina na modulação da resposta imune não estar esclarecido e Guarnieri e col. referirem que a carnitina não deverá ser administrada a doentes com níveis elevados de proteínas C-reativa (94) a sua suplementação poderá ter vantagem não na reversão da resposta inflamatória crónica mas na melhoria de sintomas como a astenia, fraqueza muscular e anemia que não respondem às terapêuticas convencionais (98). O perfil plasmático de carnitina livre e acilcarnitina podem ser considerados como guias para a suplementação e uma relação acilcarnitina/ carnitina livre > 0.6 pode indicar necessidade de suplementação. A dose sugerida é de cerca de 20 mg/kg por via endovenosa após cada sessão de HD (94,95).

4. A combinação da nutrição com outras terapêuticas médicas:

A conjugação da terapêutica nutricional e de outros meios médicos de forma a promover o anabolismo, proporcionar balanço azotado positivo e restituir a massa

magra contribuirá para um aumento da eficácia da actuação nutricional e melhoria do bem-estar do doente.

A optimização da terapêutica nutricional contribui para o melhor do prognóstico dos doentes com IRT. No entanto, por vezes não é suficiente para reverter por completo o estado catabólico. A administração a estes doentes de agentes anabólicos, como a GH e IGF-1 pode contribuir para o aumento da síntese proteica e diminuição da actividade dos sistemas proteolíticos (99). Além dos agentes anabólicos, a terapêutica com eritropoetina proporciona melhoria do estado nutricional e do bem-estar geral.

4.1. A hormona de crescimento e o factor de crescimento insulin-like

Na IR há uma resistência à acção de factores de crescimento endógenos, como a GH, a insulina e o IGF-1 (58,59,100-105). A activação da resposta inflamatória na IR provoca uma alteração no eixo GH/IGF-1 que contribui para essa resistência. A administração a doentes em HD e DP de hormona de crescimento recombinante (rhGH) e IGF-1 induz o anabolismo. Há vários estudos que descrevem um aumento da síntese e inibição da degradação proteica com melhoria do balanço azotado (58,100,101).

O mecanismo pelo qual a rhGH exerce efeitos anabólicos na massa muscular não está completamente esclarecido, e é ainda controverso se a rhGH actua apenas por estimulação do IGF-1 ou se exerce acções directas nos tecidos (59,101). A rhGH aumenta a síntese de proteínas no músculo e inibe as vias proteolíticas (101-105). Garibotto e col. (1997) demonstraram que a administração de rhGH a doentes malnutridos em HD aumentou significativamente o anabolismo e que a suspensão da administração de rhGH reverteu estas alterações (100). Alguns es-

todos sugerem a utilização da rhGH no tratamento de doentes renais malnutridos apesar da resistência à acção do rhGH e do IGF-1 na uremia, uma vez que poderá resultar na diminuição da produção de ureia e aumento da albumina e transferrina plasmáticas (101). A resistência à acção destas hormonas poderá ser ultrapassada utilizando doses suprafisiológicas (58,101).

A utilização da rhGH na promoção o crescimento de crianças com insuficiência renal já foi aprovada nos Estados Unidos. O IGF-1 é o agente responsável pela maior parte dos efeitos da hormona de crescimento, no entanto, a sua utilização como agente anabólico não foi ainda aprovada. Além disso, o seu perfil tóxico (dores nos maxilares, náuseas, hipoglicemias, arritmias) e a sua necessidade de administração diária, tornam o IGF-1 menos atractivo e desejável para o doente do que a rhGH que é administrada sensivelmente três vezes por semana nos doentes em HD (103).

Embora sejam necessários mais estudos, principalmente sobre o efeito a longo prazo da administração de rhGH e IGF-1, o seu uso, particularmente da rh-GH é um complemento promissor na melhoria do metabolismo proteico nesta população.

4.2. A eritropoietina

A maioria dos doentes com IRC e uma taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1.73 m² manifesta uma anemia normocrómica e normocítica que, quando não tratada, pode conduzir a várias alterações fisiológicas como, diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos, hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, alteração da acuidade mental e do processo cognitivo, atraso no cresci-

mento, entre outras (69). A principal causa de anemia nestes doentes é a diminuição da síntese renal de eritropoetina.

A terapêutica com eritropoetina parece melhorar o estado nutricional dos doentes em HD. A principal função deste composto é estimular a eritropoiese, intervindo na maturação dos glóbulos rubros; no entanto melhora também o perfil de aminoácidos plasmáticos. Este efeito lateral positivo pode ser o resultado de um aumento do aporte de oxigénio aos diferentes tecidos, nomeadamente o cerebral e muscular, os quais têm maior capacidade de captação de A.A. ramificados. A sua administração está também associada a melhoria da ingestão alimentar ao proporcionar aumento do apetite e do bem-estar (45).

5. Análise crítica:

Há uma elevada prevalência de malnutrição proteico-energética nos doentes com IRT, sendo esta mais evidente nos doentes em HD e DP. De etiologia complexa e multifactorial, a malnutrição provoca alterações da composição corporal com depleção de massa muscular e perda de gordura subcutânea contribuindo para um aumento de morbilidade e mortalidade.

As alterações metabólicas que acompanham a IR conduzem a uma série de desvios à fisiologia normal que, incorrectamente autocompensados, promovem a malnutrição. Além destas alterações que acompanham a progressão da IR, as terapêuticas substitutivas da função renal, da diálise ao transplante, apesar de reverterem parcial ou totalmente as alterações metabólicas da uremia, proporcionam, quando não devidamente contrariadas perdas nutricionais várias, de macronutrientes como proteínas, de fontes energéticas como carboidratos a micronutrientes, vitaminas, minerais e oligoelementos que assim se tornam essenciais.

Há alguns autores que classificam a malnutrição segundo a presença de resposta inflamatória. Existem evidências recentes de activação da resposta inflamatória nos doentes renais crónicos pré-diálise, em HD e DP, devida quer à IR por si quer consequência do tratamento substitutivo da função renal, ou não ter relação específica com nenhum deles. A acumulação de AGEs, os fenómenos de bioincompatibilidade das membranas de diálise, a contaminação do banho de diálise associada à elevada prevalência de condições comórbidas nesta população, são factores que podem despoletar a activação do sistema imune e a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α . Estas citocinas induzem uma série de alterações metabólicas que contribuem para o desenvolvimento e/ou o agravamento da malnutrição. A libertação de IL-1, IL-6 e TNF- α promove o catabolismo proteico através da activação do sistema proteolítico ubiquitina-proteossoma, inibição da diferenciação miogénica, aumento da degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada, inibição da acção de várias hormonas anabólicas como a insulina, IGF-1 e GH resultando em perda de proteínas do músculo esquelético e somático. As citocinas também promovem lipólise, diminuem a síntese hepática de proteínas de fase aguda negativas aumentam os gastos energéticos basais, associam-se à anorexia e conduzem à anemia. No entanto, apesar de vários estudos demonstrarem uma activação da resposta inflamatória na IR, os resultados são ainda contraditórios, uma vez que muitos dos doentes não apresentam elevação dos factores inflamatórios. A produção de citocinas poderá ser pontual e não resultar em níveis plasmáticos mensuráveis ou poderá estar relacionada com o tipo de comorbilidades associadas.

A terapêutica nutricional deve ser estipulada tendo em conta não só as alterações metabólicas inerentes à IR que modificam o metabolismo proteico, lipídico e

glicídico, mas também o tipo de terapêutica substitutiva da função renal e a possível modulação da resposta imune activada. Recentemente têm emergido novas linhas de terapêutica nutricional que visam a supressão da resposta inflamatória e promoção do anabolismo proteico. A utilização de nutrientes imunomoduladores na terapêutica destes doentes poderá revelar-se de suma importância na prevenção e/ou reversão da malnutrição despoletada pela activação imunológica ou não. Os ácidos gordos ω -3 têm sido utilizados na terapêutica da nefropatia por IgA suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias de tromboxano A_2 e de prostaglandina E_2 . No entanto, não se conhecem estudos que comprovem a sua eficácia na supressão da resposta inflamatória em doentes com IRT e correcção da malnutrição. Alguns investigadores têm também salientado a vitamina D como imunomodulador. A sua forma activa parece ter vários efeitos nos linfócitos, macrófagos e células NK, na produção de citocinas, podendo a terapêutica com calcitriol ter interesse na supressão da resposta inflamatória. A carnitina visto fazer parte dos monócitos, tem sido investigada também como potencial modulador da resposta imune. No entanto, embora não hajam evidências que suportem a administração de carnitina como modulador da resposta imune, a sua suplementação poderá trazer vantagem no melhoramento da astenia e aumento da sensibilidade à EPO.

A optimização da terapêutica nutricional para reversão do estado catabólico e da malnutrição culmina na aliança com outras terapêuticas médicas. A administração de factores anabólicos, como a rhGH, e de eritropoietina, contribuem para a melhoria do estado nutricional dos doentes com IRT. Assim, é necessário a conjugação dos meios técnicos e humanos de forma a atingir os objectivos comuns.

Conclusão:

Apesar dos avanços significativos nas últimas décadas da ciência médica e nutricional, a prevalência de malnutrição proteico-energética nos doentes com IRT permanece ainda excessivamente elevada contribuindo para o mau prognóstico desta população.

As alterações metabólicas e hormonais que acompanham a perda da função renal contribuem para a deterioração do estado nutricional e, recentemente, tem sido salientado o papel da resposta inflamatória no desenvolvimento da malnutrição. A acumulação de produtos metabólicos no doente pré-diálise, associada à interação do sangue com a membrana de diálise, e às patologias pré-existentes ou instaladas de novo, podem promover a activação crónica da resposta inflamatória. A libertação de mediadores inflamatórios, como a IL-1, a IL-6 e o TNF- α durante esta resposta provoca uma série de perturbações metabólicas com hipercatabolismo proteico, resistência às hormonas anabólicas, aumento do metabolismo basal e anorexia.

A implementação de uma terapêutica nutricional adequada reveste-se de suma importância para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida destes doentes. Assim, a terapêutica nutricional deve considerar não só os marcadores biológicos do estado nutricional resultantes da própria situação clínica, reflexo da ingestão nutricional e fruto de outros factores inerentes à terapêutica médica mas também despoletado pela resposta inflamatória. Por essa razão, torna-se essencial compreender o efeito dos nutrientes no sistema imune e o seu potencial como imunomoduladores. Há já vários estudos que incentivam o seu uso em doentes

cirúrgicos e são várias as fórmulas nutracêuticas disponíveis para uso por vias artificiais, parentéricas e entéricas, no mercado da nutrição em farmácia.

O uso destes imunomoduladores no doente renal, pela falta de consensualidade dos resultados dos trabalhos científicos realizados, não está ainda estabelecido. No entanto, de forma empírica, e através de alimentos, estes nutrientes devem ser considerados na prevenção e terapêutica do doente renal. No transplante, o seu uso acoplado à imunossupressão poderia proporcionar menor necessidade do fármaco em detrimento do nutriente.

Estamos perante um assunto vasto, de interesse máximo, exploração complexa e interpretação limitada que nos deve motivar no sentido da procura de mais conhecimento.

Bibliografia:

1. Koople JD. Renal Disorders and nutrition. Em: Modern Nutrition in Health and Disease. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999 p.1439-41.
2. Koople JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. J Nutr 1999 129: 247S-51S.
3. Bistran BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. Am J Kidney Dis 1998; 32 Suppl 4: 113-17.
4. Ikizler T, Alp H, Raymond M. Nutrition in end-stage renal disease. Kidney Int 1996; 50 (2): 343-57.
5. Guarnieri G e col. Mechanisms of Malnutrition in Uremia. Kid Int 1996; 52 Suppl 62:41- 4.
6. Zabetakis Paul M, FACP, R. Allen e col. Complications of Chronic Renal Insufficiency: Beyond Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 2000; 36 (6); Suppl 3:31-8.
7. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drücke TB e col. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. Nephrol Dial Transplant 2000 ;17 (4):563-72.
8. Bergström J. Regulation of appetite in chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1999; 25: 291-7.
9. Aguilera A, Codoceo R e col Anorexigen (TNF- α , cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients : their relationship with nutritional patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1476-83
10. Klahr S. Effects of Renal Insufficiency on Nutrient Metabolism and Endocrine Function. Em: Mitch WE, Klahr S editores. Handbook of Nutrition and the Kidney. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; capítulo 2 p. 24-41.
11. Kaysen GA. Inflammation nutritional state and outcome in end-stage renal disease. Min Electrolyte Metab 1999; 25:242-56.
12. Laville M, Fouque D. Nutritional aspects in hemodialysis. Kid Int 2000; 58 Suppl 76: 133-9
13. Don Br, Kaysen GA. Assessment of inflammation and nutrition in patients with end-stage renal disease. J Nephrol 2000; 249-59.

14. Ikizler TA, Himmelfarb J, Nutritional Complications in Chronic Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. Em: Lameire N, Metha RL editores. *Complications of Dialysis*. Marcel Dekker. 2000. p. 405-20.
15. Plata-Salamán CR. Cytokines and Feeding. *News Physiol Sci* 1998 13:298-304.
16. Ikzler TA. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Seminars in Dialysis* 2000; 13 (3): 169.
17. Mitch WE, Maroni BJ. Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (1): 176-79.
18. Mitch WE. Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 359-66.
19. Riella MC. Causas de Desnutrição na Insuficiência Renal Crônica em Nutrição e Rim. Em: Riella MC, Martins C, editores. *Nutrição e Rim*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2001. p 75-86.
20. Riella MC. Malnutrition in dialysis: Malnourishment or uremic inflammatory response? *Kid Int* 2000; 57:1211-32.
21. Lim, Victoria S, Koople, Joel D. Protein Metabolism in patients with chronic renal failure: Role of uremia and dialysis. *Kid Int* 2000: 1-10.
22. Loudon JD, Goodship THJ. Nutritional Requirements of the Hemodialysis Patients. Em: Mitch WE, Klahr S editores. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 118-25
23. Dombros NV. Pathogenesis and management of malnutrition in chronic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16 Suppl 6: 111-13.
24. Yeun JY, FACP, Kaysen GA. Factors Influencing Serum Albumin in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (6) Suppl 4:118-25.
25. Owen WF. Nutritional status and survival in end-stage renal disease patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1998; 24: 72-81.
26. Vychytil A, Hörl WH. Nutrition and Peritoneal Dialysis. Em: Mitch the Kidney. Philadelphia, and WE, Klahr S editores. *Handbook of Nutrition*: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 263-71.
27. Parkin Jacqueline, Cohen Bryony. An overview of the immune system. *The Lancet* 2001 357 June (2):1777-89

28. Gabay Cem, Kushner Irving. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Eng J Med* 1999 February 11:448-454
29. Dinarello Charles A. Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis? *Kid Int* 1992 41: 683-94.
30. Yeh Shing-Shing, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 183-97.
31. Cell-Mediated Immune Reactions. Em Roitt, Brostoff, Male, editors. *Immunology* 5th edition, Mosby, 1998. p.121-2.
32. Haynes BF, Fauci AS. Introduction to the Immune System. Em: Braundwald, Fauci, Kasper e col. ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York. McGraw-Hill; 2001. p. 1812-13
33. Tetta Ciro, David S, e col. Alterations of the cytokine network in hemodialysis. *J Nephrol*. 2001; 14 Suppl 4: 22- 9.
34. Bristrian Bruce R., Karen C, e col. Protein-Energy malnutrition in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 (1): 172-5.
35. Kaysen G. Microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-57.
36. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? *Kid Int* 2002; 61 Suppl 80:103-8.
37. Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif* 2001; 19: 143-51.
38. Stenvinkel P, Heimbürger O, e col., Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kid Int* 1999; 55 (5): 1899-911.
39. Raj DSC, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M. Advanced Glycation End Products: A Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (3): 365-80
40. Pertosa, Giovanni, Gradaliano, e col. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kid Int* 2000; 58 Suppl 76: 104-11.
41. Panichi, Vincenzo; Migliori, Massimiliano, e col. The link of biocompatibility of cytokine production. *Kid Int* 2000; 58 Suppl 76: 96-103.
42. Memoli B. Cytokine production in haemodialysis. *Blood Purif* 1999; 17: 149-58.

43. Pereira B, Cheung AK. Complications of Bioincompatibility of Hemodialysis Membranes. Em: Lameire N, Metha RL, editores. Complications of Dialysis. Marcel Dekker; 2000. p. 41-60.
44. Floege Jürgen, Lonnemann Gerhard. Complications related to water treatment, substitution fluids, and dialysate composition. Em: Lameire N, Metha RL, editores. Complications of Dialysis. Marcel Dekker; 2000. p. 29-38.
45. Wessels FJ, Moldawer Lyle. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Seminars in Dialysis* 2000; 13 (3): 172.
46. Lowrie EG. Chronic Inflammation and Clinical Outcome in Adult Hemodialysis Patients. *Kid Int.* 2002; 61 (S80): 94-
47. Lacson Eduardo, Owen W, e col. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Seminars in Dialysis* 2000; 13 (3): 164.
48. Beisel William R. Infection-induced malnutrition – from cholera to cytokines. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 813-19.
49. Moldawer LL, Copeland EM, Proinflammatory cytokines, nutritional support and the cachexia syndrome. *Cancer* 1997; 79: 1828-39.
50. Mitch WE, Price, S. Russ. Mechanisms activated by kidney disease and the loss of muscle mass. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (6): 1337-42.
51. Lang CH, Frost RA. Role of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding proteins in the catabolic response to injury and infection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:271-9.
52. Stenvinkel P, Heumbürger O, e col. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutrition, inflammation and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-60
53. Mitch W, Goldberg AL. Mechanims of Disease: Mechanisms of muscle wasting. *New Eng J Med* 1996; 335 (25): 1897-1905
54. Langhans W. Peripheral mechanisms involved with catabolism. *Curr Opn Clin Nutr Metabol Care* 2002; 5:419-26.
55. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interaction in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 19:53-61

56. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:377-83
57. Kaizu Yukiko, Kimura M, et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 93-100.
58. Fouque Denis. Growth Factors: future prospects in renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 27-33.
59. Rabkin R. Growth Factor Insensitivity in renal failure. *Renal Failure* 2001; 23:291-300
60. O'Sullivan A, MBBS, e col. Body Composition and Energy Metabolism in Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:369-75.
61. Marcén R, Teruel L, Cal MA, Gámez C e col. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997 vol. 12 (11): 2324-31.
62. Kopple JD. Effect of Nutrition on Morbidity and Mortality in Maintenance Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:1002-9.
63. Cusamano A, Lombardo M, Milano C, Navarro E, Turin M. Estado nutricional de pacientes en hemodialisis cronica. *Medicina* 1996; 56:643-9.
64. Tisdale MJ. Wasting in Cancer. *J Nutr* 1999; 129 Suppl: 243-6.
65. Abensur H, Martins C. Manejo das Dislipidemias na Insuficiência Renal Crônica. Em: Riella MC, Martins C, editores. *Nutrição e Rim*. Guanabara Koogan; 2001. p.127-8
66. Bologa RM, Levine DM, e col. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 107-114.
67. Manzno Alfonso M. Cueto. Hipoalbuminemia en diálisis. Es marcador de desnutrición o de inflamación? *La Revista de Investigación Clínica* 2001; 53 (2): 152-8
68. Martins C, Pecoits R, e col. *Nutrição e Diálise Peritoneal*. Em: Riella MC, Martins C. *Nutrição e Rim*. Guanabara Koogan; 2001. p.135
69. Skorecki K, Green J, Brenner B. Chronic Renal Failure. Em: Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition. MacGraw-Hill. New York; 2001. p.1557
70. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Blood Purif* 2001; 16 Suppl 7: 36-40

71. Panichi V, Migliori M, e col. Plasma C-reactive protein in haemodialysis. *Blood Purif* 1999; 17: 142-8.
72. Bistrian BR, Khaodhlar L. The systemic inflammatory response and its impact on iron nutrition in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (34), Suppl 2: 35-9.
73. Cederholm Tommy, Wretling B, e col. Enhanced generation of interleukins 1 β and 6 may contribute to cachexia of chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 876-82.
74. Bergström J, Lindholm Bengt. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 2000; 13:163
75. Kato A, Odamaki M. Association between circulating leptin and soluble receptors for tumor necrosis factor- α in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 2001; 56 (5):370-377
76. Kotler DP, Cachexia, *Annals of Internal Medicine* 2000; 133 (8): 622-34.
77. Aguilera A, e col. Uremic Anorexia: a Consequence of Persistently High Brain Serotonin Levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (6): 810-16.
78. WD Schoenherr, Jewell DE. Nutritional modification of inflammatory response. *Semin Vet Med Surg* 1997; 12(3):212-22 (abst)
79. Standen J, Bihari D. Immunonutrition: an update. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2000; 3:149-57
80. Kremer JM; n-3 Fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Suppl: 349-51.
81. Chandra KJ. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 suppl, 460S-463S.
82. Suchner U, Kuhn KS, Furst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000 Nov; vol. 59 (4), (abst).
83. Yoshida SH, Keen CL, e col. Nutrition and the immune system. *Em: Modern Nutrition in Health and Disease*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999. p.725-747.
84. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001 Aug; vol. 60 (3), (abst).
85. Grimble RF, Tappia PS. Modulation of pro-inflammatory cytokine biology by unsaturated fatty acids. *Z Ernährungswiss* 1998; 37 Suppl 1 (abst)
86. Pablo MA, Cienfuegos GA. Modulatory effects of dietary lipids on immune system function. *Immunology and Cell Biology* 2000; 78:31-39.

87. Hughes DA, Pinder AC. n-3 Polyunsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Suppl: 357-360.
88. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Suppl: 343-348.
89. Caughey GE, Mantzioris E, e col. The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 116-122.
90. Teixeira PS, Riella MC, *Metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D na insuficiência renal crónica*. Em: *Nutrição e Rim*. Riella MC, Martins C, Guanabara Koogan; 2001. p. 39-40.
91. Bertolini DL, Martins CT, Revisão: efeitos imunomoduladores da vitamina D. *J Bras Nefrol*, 2000; 22 (3):157-161.
92. Yonemura K, Fujimoto T, e col. Vitamin D deficiency is implicated in reduced serum albumin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000, vol. 36 (2):337-4.
93. Riella MC. *Metabolismo da carnitina da insuficiência renal*. Em: Riella MC, Martins C, editores. *Nutrição e o Rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 63-8.
94. Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine Metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4) Suppl 1:63-7.
95. Ahmad S. L-carnitine in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis* 2001 May-June; 14 (3): 209
96. Thomas S, Fischer FP, Mettang T, Pauli-Magnus C, Weber J, Kuhlmann U. Effects of L-carnitine on leukocyte and viability in hemodialysis patients: A double blind randomised trial. *Am J Kidney Dis* 1999 34 (4): 678-87.
97. Athanassakis I, Mouratidou M, Sakka P, Evangelidou A, Sipilioti M, Vassiliadis S. L-carnitine modifies the humoral immune response in mice after in vitro or in vivo treatment. *Int Immunopharmacol* 2001; Sep 1(9-10) : 1813-22 (abstr)
98. National Kidney Foundation. *K/DOQI Nutrition in Chronic Renal Failure*. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (6) Suppl 2: 17-104
99. Biolo G. Can we increase protein synthesis by anabolic factors? *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1) Suppl 2:115-18

100. Goldstein DJ, Callahan C. Strategies for nutritional intervention in patients with renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 82-91.
101. Garibotto G, Barreca A, e col. Effects of recombinant human growth hormone on muscle protein turnover in malnourished hemodialysis patients. *J Clin Invest* 1997; 99 (1): 97-105.
102. Ikizler TA, Wingard RL, Raymond HM. Interventions to treat malnutrition in dialysis patients: The role of the dose of dialysis, intradialytic parenteral nutrition and growth hormone. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:256-65.
103. Koople JD, Therapeutic Approaches to malnutrition in chronic dialysis patients: the different modalities of nutritional support. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 180-85.
104. Kotzmann H, Yilmaz N, Lercher P, Ridel M, Schmidt A, Shuster E e col. Differential effects of growth hormone therapy in malnourished hemodialysis patients. *Kid Int* 2001; 60:1578-85
105. Hirschber R, Adler S. Insulin-like growth factor system and the kidney: physiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:901-19

Anexos

Anexo 1

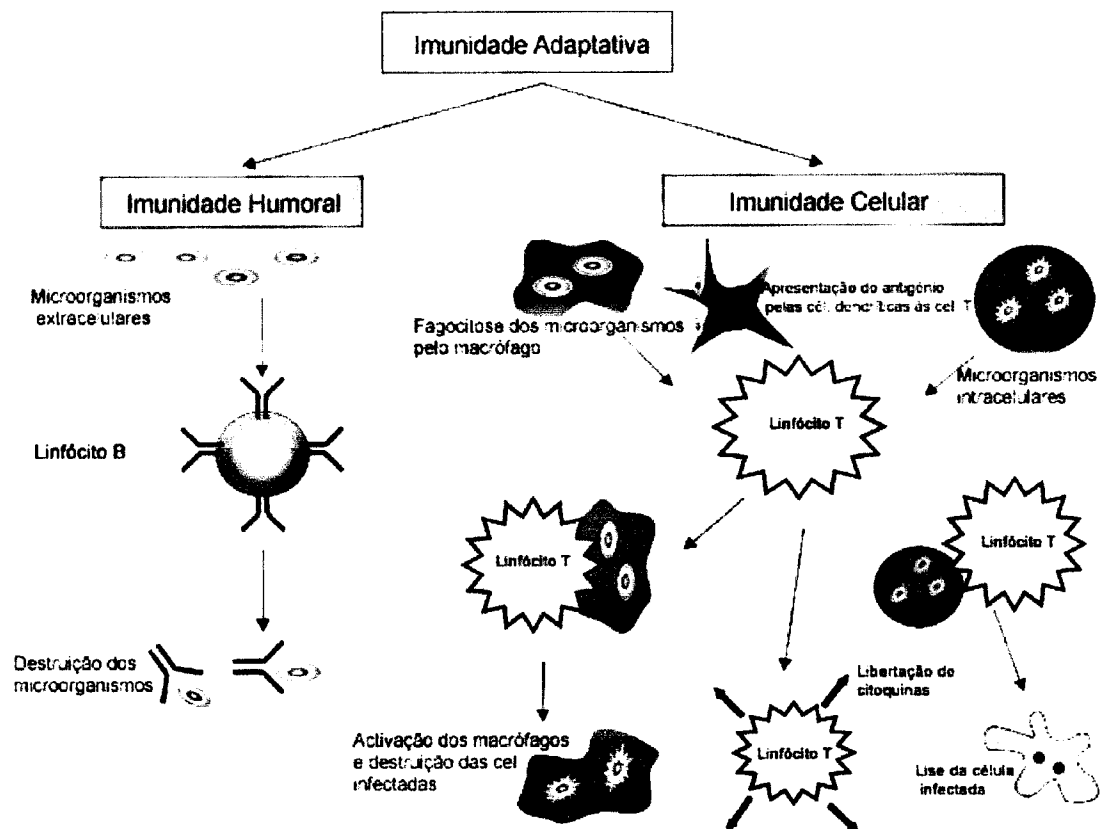


Fig. 1- Resposta imune adaptativa

Adaptado de: Rabb H. The T cell as a bridge between innate and adaptative immune systems: Implications for the Kidney. Kid Int 2002; 61:1935-1946

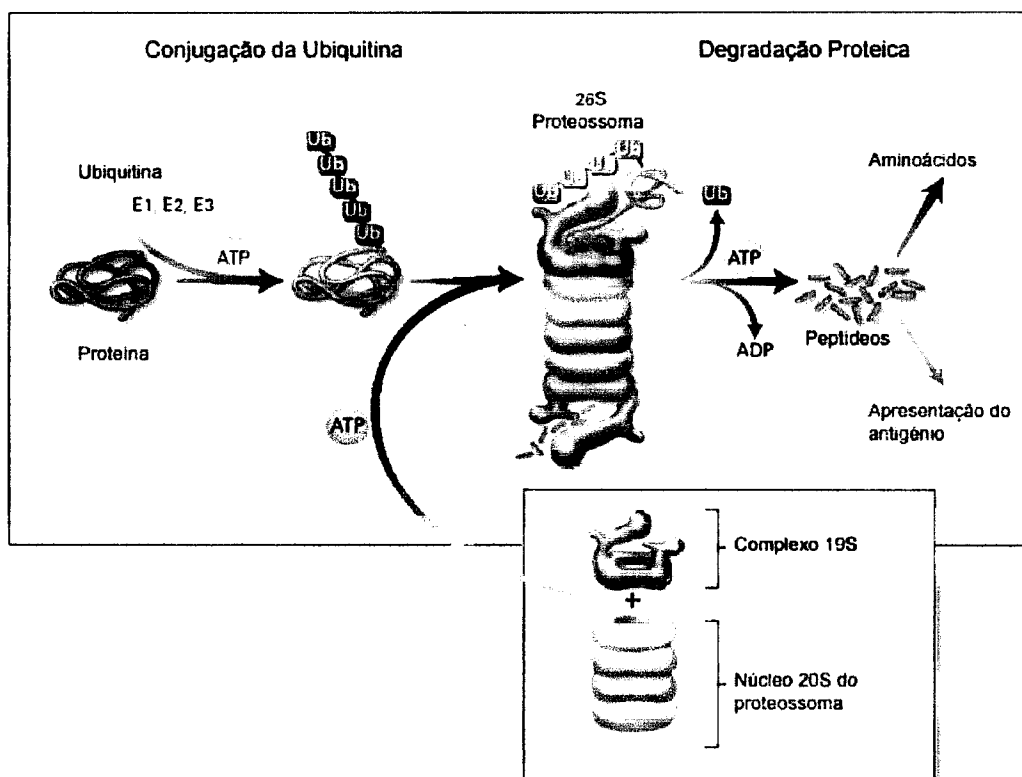


Fig. 2- Sistema Ubiquitina Protease-Proteossoma

Adaptado de: Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of Disease: Mechanisms of Muscle Wasting. N Eng J Med 1996 Dec 19; 335: 1897-1905