

**III Curso de Mestrado em Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências da
Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto**

**ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE ALGUNS INDICADORES DE ESTADO
NUTRICIONAL (E OUTROS PARÂMETROS ANALÍTICOS) COM A
PRESENÇA/AUSÊNCIA DE INTERNAMENTOS HOSPITALRES OU MORTE
NUMA POPULAÇÃO DE DOENTES HEMODIALISADOS**

**ASSOCIATION OF SOME INDICATORS OF NUTRITIONAL STATUS (AND
OTHERS ANALYTIC PARAMETERS) WITH THE PRESENCE/ABSENCE OF
HOSPITAL ADMISSIONS OR DEATH IN A POPULATION OF
HEMODILALYSED PATIENTS**

Tese de mestrado da aluna: Rita Isabel Pinheiro de Areia Gueiral

Orientadora: Professora Doutora Flora Correia

Local e Ano: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade
do Porto, 2009

ÍNDICE

ÍNDICE	1
LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO	7
MÉTODOS	17
RESULTADOS.....	22
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

IRC – Insuficiência Renal Crónica

NKF – National Kidney Foundation

K/DOKI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

RR - Risco Relativo

nPCR – Normalized protein catabolic rate (Taxa de catabolismo proteico normalizada)

DEXA - Dual X-Ray absorptiometry

IMC – Índice de Massa Corporal; Body Mass Index (BMI)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNA – Protein nitrogen appearance

PCR – Protein catabolic rate (taxa de catabolismo proteico)

TRU – Taxa de redução de ureia; Urea reduction rate (URR)

GLM – General Linear Model (modelo linear generalizado)

FAV – Fístula arterio-venosa

CVC – Cateter venoso central

TGP/ALT- Enzimas hepáticas

RESUMO

O objectivo deste trabalho foi estudar, numa população de doentes em programa regular de hemodiálise, a relação entre alguns indicadores de estado nutricional, factores relacionados com tratamento dialítico e outros dados analíticos bioquímicos com o seu estado: doentes que não foram internados nem morreram (grupo A), doentes que sofreram pelo menos um internamento hospitalar (grupo B) e doentes que morreram (grupo C). Avaliaram-se 62 doentes da Clínica de Hemodiálise Nossa Senhora da Franqueira em Barcelos quanto aos seguintes parâmetros: antropometria (IMC, percentagem do peso seco actual em relação ao peso de referência), albumina, prealbumina, nPCR, creatinina e colesterol total; Kt/V e TRU (taxa de remoção da ureia); ureia pré – diálise, fósforo, transferrina, proteína C – reactiva, TGP/ALT, triglicérideos e aumento de peso inter-dialítico (percentagem em relação ao peso seco). Consideraram-se significativas diferenças e correlações com $p \leq 0,05$. No início do estudo os doentes apresentaram valores médios dentro das recomendações para todos os parâmetros estudados. No estudo das correlações entre as variáveis estudadas verificou-se que a prealbumina e a albumina foram os parâmetros que maior número de correlações apresentaram com as outras variáveis, seguidos da ureia pré-diálise, nPCR, creatinina e fósforo. Nenhum dos resultados analíticos em estudo apresentou correlação estatisticamente significativa com o aumento de peso inter-dialítico, o que poderá significar que os mesmos não são afectados pelo efeito de hemo-diluição. Verificou-se que as enzimas hepáticas não se correlacionavam estatística e significativamente com nenhum parâmetro analítico, ao contrário da proteína C-reativa que se correlacionou negativamente e com significado estatístico com a transferrina, albumina e prealbumina no início do

estudo e com todos os parâmetros excepto colesterol total e triglicérides na última análise.

Comparando os grupos B e C com o grupo A na última análise salienta-se que no Grupo B a proteína C –reactiva era mais alta e superior ao normal e que no grupo C também a proteína c –reactiva era mais alta e muito superior ao normal e a albumina, a prealbumina e o nPCR eram mais baixos, apresentando valores inferiores ao recomendado.

Na análise do GLM a proteína C-reactiva foi o único parâmetro em que se verificou uma relação estatisticamente significativa com o estado dos doentes já que apresentou valores superiores ao recomendado nos grupos B e C indicando presença de inflamação nestes doentes. Aliando o facto de a mesma se correlacionar negativamente e com significado estatístico com alguns dos indicadores bioquímicos de estado nutricional estudados, salienta-se a relação entre o processo inflamatório e o estado nutricional dos doentes em hemodiálise e a influência dos mesmos no seu prognóstico.

PALAVRAS – CHAVE: Insuficiência Renal Crónica; hemodiálise; estado nutricional.

ABSTRACT

The objective of this work was to study, in a population of patients in regular program of hemodialysis, the association between some indicators of nutritional status, factors related with dialytic treatment and other analytic biochemical data, with their state: patients that were not hospital admitted neither died (group A), patients that suffered at least one hospital admission (group B) and patients that died (group C). 62 patients of the Clínica de Hemodiálise Nossa Senhora da Franqueira in Barcelos (Portugal) were evaluated as regards the following parameters: anthropometry (BMI and percentage of the current dry weight regarding their reference weight); albumin, prealbumin, nPCR, creatinine and total cholesterol; Kt/V and URR; pre-dialysis urea, phosphorus, transferrin, c-reactive protein, TGP/ALT, triglycerides and between dialysis increase of weight (percentage in relation with dry weight). Differences and correlation with $p \leq 0,05$ were considered significant.

In the beginning of the study patients presented medium values inside the recommendations for all evaluated parameters. In the study of correlation between the variables evaluated, prealbumin and albumin were the parameters that bigger number of correlation presented with the other variables, followed by the pre-dialysis urea, nPCR, creatinine and phosphorus. None of the analytic results presented significant statistical correlation with the between dialysis increase of weight, what can mean that they are not affected by the effect of hemo-dilution. It was verified that hepatic enzymes (TGP/ALT) were not significant correlated with any analytical parameters, to the contrary of C-reactive protein that was negatively correlated with transferrin, albumin and prealbumin in the beginning of the study and with all of the parameters except total cholesterol and triglycerides in the last analysis.

Comparing the groups B and C with the group A in the last analysis, the c-reactive protein was higher and over the normal in group B; In group C C-reactive protein was higher and a lot over the normal and albumin, prealbumin and nPCR were lower, presenting values bellow of the recommendations.

In the GLM analysis c-reactive protein was the only parameter that verified a significant statistical relation with the state of the patients since presented upper values upon recommendations in group B and group C, indicating presence of inflammation in those patients. Allying the fact that C-reactive protein presented negative correlation with some biochemical indicators of nutritional status, it strengthens the idea of the existing relation between inflammation and nutritional status in hemodialysed patients and its influence in the survival of them.

KEYWORDS: Chronic Kidney Failure; hemodialysis; nutritional status.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Crónica (IRC) é uma patologia que está relacionada com a incapacidade do rim para excretar produtos do catabolismo, manter o balanço de fluidos e electrólitos e de produzir hormonas. Assim, estes doentes na fase terminal da doença, necessitam de fazer terapia renal de substituição, sendo uma das mais utilizadas a hemodiálise¹. Apesar dos avanços nesta técnica, a taxa de mortalidade nestes doentes é ainda considerada alta^{2,3}. A diálise inadequada e a desnutrição são muitas vezes consideradas como os principais factores que contribuem para esta alta taxa de mortalidade². Muitos estudos reportam ainda factores como os demográficos (idade, sexo) e presença de comorbilidades (diabetes mellitus e doença cardiovascular) como preditivos de mortalidade³.

No que respeita à desnutrição, está bem documentado que a mesma é um fenómeno comum nos doentes em programa regular de hemodiálise². Durante a evolução da Insuficiência Renal Crónica assiste-se a um declínio gradual do estado nutricional que leva a que no início do tratamento com programa regular de hemodiálise seja comum os doentes apresentarem desnutrição⁴. A mesma resulta de múltiplos factores relacionados com a própria uremia e com alterações no metabolismo proteico e energético e também com distúrbios hormonais; paralelamente assiste-se a uma pobre ingestão alimentar devido à falta de apetite e às náuseas causadas pelo estado urémico⁵.

Após o início do programa regular de hemodiálise, verifica-se que, apesar de haver uma melhoria geral que se reflecte numa maior ingestão alimentar, mais de 50% dos doentes são afectados pela desnutrição proteico - energética². Esta parece ser causada por diversos factores, tais como: diminuição da ingestão, processos inflamatórios, ineficácia da diálise, factores sócio - económicos, ou a uma combinação de todos estes factores⁶. Mais especificamente, pode

acrescentar-se que a inadequação da diálise pode levar a anorexia e diminuição das capacidades gustativas⁶. A própria diálise leva a perdas de proteínas e outros nutrientes para o dialisado e aumenta o catabolismo. As restrições alimentares a que estes doentes estão sujeitos tornam muitas vezes a sua alimentação monótona e menos apelativa. A medicação que tomam (por exemplo os quelantes do fósforo) pode por vezes diminuir a absorção de nutrientes. Além disto, muitas vezes estes doentes apresentam acidose metabólica que contribui para um aumento da degradação proteica e da oxidação dos aminoácidos⁶.

As recomendações da National Kidney Foundation K/DOQI⁷ (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de 2002 para a Insuficiência Renal Crónica (IRC) realçam a importância da nutrição na sobrevivência destes doentes, já que a desnutrição está fortemente relacionada com a morbilidade e a mortalidade².

Estudos evidenciam que a desnutrição nesta população aumenta o risco relativo (RR) de morte 2 a 10 vezes, dependendo da sua severidade e interacção com outros factores (idade, anemia, entre outros)^{6,8}. Inversa e paradoxalmente, o excesso de peso (que é um dos factores de risco de doença cardiovascular na população em geral) tem sido correlacionado positivamente com um aumento da sobrevivência nos doentes em hemodiálise⁹.

Torna-se assim de grande importância avaliar o estado nutricional do doente, conhecendo os marcadores de malnutrição, inflamação e o seu significado prognóstico³.

Num estudo realizado em 2001, Morrel e colaboradores referem que a sobrevivência destes doentes está directamente relacionada quer com marcadores plasmáticos de proteínas viscerais e somáticas como a albumina,

prealbumina e creatinina quer com parâmetros relacionados com o perfil lipídico tal como o colesterol¹⁰.

Importa aqui salientar que há autores que distinguem dois tipos de desnutrição em doentes com IRC em diálise; é o caso de Stenvinkel e col¹¹ que propuseram uma desnutrição tipo 1 que está associada com a síndrome urémica ou com factores associados a uremia (inactividade física, restrições dietéticas entre diálises e causas psico-sociais, factores estes já aqui abordados); neste tipo 1 geralmente não há presença de significativas co-morbilidades nem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias. A principal característica é uma baixa ingestão proteico - energética, devido à anorexia urémica, com uma diminuição correspondente no catabolismo protéico. O gasto energético em repouso é geralmente normal neste tipo de desnutrição.

A desnutrição tipo 2 é resultado de uma resposta inflamatória associada a altos níveis de proteína C-reativa e citocinas pró - inflamatórias. Apresenta elevado gasto energético em repouso, aumento extraordinário do stresse oxidativo, alto catabolismo proteico e presença de co-morbilidades¹¹.

Actualmente usam-se vários métodos para avaliar o estado nutricional nos doentes com IRC. As recomendações da National Kidney Foundation K/DOQI⁷ (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de 2002 para doentes com Insuficiência Renal Crónica (IRC) em programa regular de hemodiálise referem que não existe um único método na avaliação do estado nutricional e recomendam o uso de múltiplos parâmetros: albumina, prealbumina, creatinina, colesterol, nPCR (taxa de catabolismo proteico), entrevistas e diários alimentares, avaliação global subjectiva, antropometria, DEXA (Dual X-Ray absorptiometry). Segundo os autores destas recomendações a utilização da transferrina

plasmática e da impedância bioelétrica, apesar de serem ambos indicadores do estado proteico – energético, não devem ser usados na avaliação nutricional dos doentes em programa regular de hemodiálise. No caso da transferrina, apesar de ser um marcador da reserva de proteínas viscerais e de ter uma semi – vida curta de cerca de oito dias (indica mais precocemente alterações na ingestão alimentar), a sua concentração é afectada pela quantidade de ferro (aumenta quando este diminui e vice – versa); como este sofre alterações durante o tratamento dialítico e devido ao uso de eritropoietina e de administrações intravenosas do mesmo, poderá haver factores confundidores na interpretação da quantidade de transferrina plasmática. Em relação à análise da impedância bioelétrica, não existem ainda equações de regressão específicas para esta população no que se refere à determinação da massa não gorda livre de edema⁷.

Os parâmetros antropométricos que normalmente são avaliados incluem: o peso, a estatura, a avaliação das pregas cutâneas (como indicadoras da massa gorda) e da circunferência (ou área) muscular do braço (como indicadora da massa muscular), percentagem do peso actual em relação ao peso habitual e em relação ao peso de referência, e por fim o cálculo do IMC. As várias medições antropométricas fornecem diferentes informações em relação à composição corporal, havendo assim vantagem em utilizar todos os referidos parâmetros; contudo, a importância dada a cada um deles e a sua precisão devem ser tomados em consideração. A avaliação antropométrica requer técnicas de medição precisas e o uso de material adequado para que os resultados sejam válidos¹². Na avaliação do peso, a mesma deve ser efectuada logo após a sessão de hemodiálise e o valor obtido denomina-se peso seco (peso corporal livre de edema)⁷. As avaliações que incluem a determinação da massa não gorda são

também importantes já que podem dar indicação sobre a evolução do estado nutricional dos doentes⁷. Ainda segundo as recomendações da National Kidney Foundation K/DOQI⁷ (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), os resultados das medições antropométricas dos doentes em programa regular de hemodiálise podem ser comparadas com os valores normais obtidos pelo estudo NHANES II¹³. Os parâmetros antropométricos destes doentes são semelhantes aos da população em geral¹⁴.

O DEXA é um outro método válido e clinicamente útil para avaliar o estado nutricional dos doentes em diálise. É bastante preciso no que respeita ao conhecimento da composição corporal já que é o método menos influenciado pela anormal distribuição dos fluidos corporais frequentemente presente nos doentes em programa regular de hemodiálise^{15,16}. É não invasivo e permite avaliar os três principais componentes da composição corporal: massa gorda, massa não gorda e água¹⁶. As suas maiores limitações estão relacionadas com o elevado preço do equipamento e do exame em si. O DEXA também não distingue muito bem o compartimento de água intra da extracelular⁷.

As entrevistas e os diários alimentares são úteis para avaliar a ingestão proteica e energética dos doentes em programa de hemodiálise⁷ e assim intervir nutricionalmente naqueles que apresentam deficiências na ingestão, conseguindo uma melhoria no seu estado nutricional¹⁷. Um(a) nutricionista treinado, de preferência com experiência em doença renal, deve pedir periodicamente aos doentes um diário alimentar de três dias seguido de entrevista e, assim, calcular a sua ingestão em nutrientes⁷.

A avaliação global subjectiva, método inicialmente utilizado para avaliar o estado nutricional dos doentes sujeitos a uma cirurgia gastrointestinal e posteriormente

aplicado a outras populações¹⁸, tem-se revelado um instrumento útil nos doentes sujeitos a programa regular de hemodiálise⁷. É uma técnica simples e barata que é baseada em aspectos subjectivos e objectivos da história médica do doente e no seu exame físico¹⁸. Exige algum treino por parte de quem a aplica e fornece informação (através da pontuação obtida) acerca do estado nutricional proteico - energético. Tem como desvantagem o facto de não indicar os níveis de proteínas viscerais⁸. Nos doentes em programa regular de hemodiálise verifica-se que pontuações mais elevadas (numa escala de sete pontos) estão associadas a um menor risco relativo de morte e a um menor número de hospitalizações¹⁹.

O equivalente proteico do aparecimento do nitrogénio (PNA – protein nitrogene appearance ou PCR – protein catabolic rate, que são matematicamente equivalentes) é um método válido e clinicamente útil para avaliar a degradação e a ingestão proteica nos doentes em programa regular de hemodiálise⁷. O seu valor é geralmente normalizado (nPNA ou nPCR) para o peso (actual, ajustado ou de referência)⁷. Este método tem como limitações: nos doentes catabólicos o valor do nPCR irá exceder a ingestão proteica já que há degradação de proteínas do próprio organismo; pelo contrário, quando o doente está em estado anabólico (crescimento das crianças, recuperação de uma doença intercorrente ou durante o último trimestre da gravidez) as proteínas ingeridas serão utilizadas para restabelecer os níveis das mesmas no organismo, e aí o nPCR irá subestimar a ingestão proteica²⁰. Por outro lado, o valor desta medição altera-se de dia para dia em resultado das flutuações na ingestão de proteínas da dieta e, assim, uma medição única pode não reflectir a ingestão proteica usual. Há ainda o facto de existirem duas fontes de excreção de azoto não tidas em conta no cálculo do nPCR: a respiração e a pele²¹. Como qualquer método, não deve ser usado

isolado, mas combinado com outros métodos independentes para avaliar o estado nutricional⁷.

Dentro dos marcadores bioquímicos do estado nutricional, a albumina sérica tem sido das análises mais utilizadas em indivíduos com e sem insuficiência renal crónica²². Sabe-se que a hipoalbuminémia prediz fortemente o risco de mortalidade dos doentes em diálise²². É uma análise pouco dispendiosa e simples de efectuar⁷. Apresenta a limitação de ser considerada um marcador de desnutrição mais tardio já que possui uma semi – vida de aproximadamente vinte dias^{8,10}. Deve ser implementada na rotina analítica dos doentes em programa regular de hemodiálise pelo menos de três em três meses e o objectivo é que o seu valor seja igual ou superior a 4 g/dL; indivíduos com valores abaixo deste devem ser avaliados quanto ao risco de desnutrição⁷.

A prealbumina plasmática tem-se revelado também um marcador bastante útil do estado nutricional de doentes em hemodiálise^{8,10}. Tem sido sugerido que a sua análise poderá até ser um método mais sensível do que a da albumina como indicadora do estado nutricional, já que tem uma semi – vida muito menor (dois a três dias)^{23,24}, respondendo assim mais rapidamente a alterações na ingestão alimentar. Também por este facto possui a desvantagem de poder reflectir a ingestão dietética recente e não tanto o estado nutricional²⁵. Ainda em comparação com a albumina, parece ser menos influenciada pelo volume de fluido intravascular e não ser afectada tão precocemente, ou com tanto significado, pela doença hepática²⁵. A sua determinação analítica deve ser também no mínimo trimestral, e doentes com níveis plasmáticos abaixo de 30 mg/dL devem ser avaliados quanto ao risco de desnutrição⁷.

Um outro marcador bioquímico do estado nutricional, e que nos doentes em hemodiálise apresenta correlações positivas directas com a albumina e prealbumina plasmáticas¹⁰, é a análise da creatinina plasmática. O seu valor reflecte a soma da ingestão de alimentos ricos em creatina e creatinina (alimentos constituídos por músculo esquelético) com a creatinina produzida endogenamente pelo organismo (nomeadamente nos músculos esqueléticos), subtraindo a que é excretada na urina, a que é removida na diálise e a que é degradada endogenamente⁷. Nos doentes em programa regular de hemodiálise o valor da creatinina plasmática é proporcional à ingestão proteica e à massa muscular²⁶. Considera-se que doentes com valores abaixo de 9 mg/dL devem ser avaliados quanto ao risco de desnutrição e quanto à perda de massa muscular⁷.

Por último, dentro dos indicadores bioquímicos do estado nutricional, há que considerar a análise do colesterol plasmático. Sabe-se que valores baixos ou em declínio prevêem um risco aumentado de morte nos doentes em programa regular de hemodiálise⁷. Tem sido descrita uma co – lineariedade com outros marcadores, nomeadamente com a albumina, prealbumina e creatinina plasmáticas²⁷. Tem o inconveniente de, como acontece com a albumina, ser um indicador da ingestão proteico - energética mais tardio já que possui uma semi – vida mais longa comparado, por exemplo, com a prealbumina¹⁰. Está estabelecido que doentes em programa regular de hemodiálise com valores plasmáticos de colesterol total abaixo de 150 – 180 mg/dL, ou que apresentem descidas marcadas no seu valor, devem ser investigados quanto a possíveis défices nutricionais⁷.

Quanto aos marcadores bioquímicos sabe-se que as suas concentrações séricas diminuem como resposta à ingestão inadequada de proteínas, mas também durante processos inflamatórios crónicos ou mesmo agudos, e também quando há alterações da função hepática^{10,28}. Assim, torna-se necessário interpretar também o valor da proteína C-reativa (indicador do estado inflamatório) e das enzimas hepáticas quando se utilizam os marcadores plasmáticos do estado nutricional^{3,29,30}, tendo em conta que o estado inflamatório pode por si só também ser causa de desnutrição, na medida em que aumenta o gasto energético dos pacientes e induz catabolismo proteico e também porque provoca diminuição do apetite¹¹.

Pecoits-Filho e col.³¹ numa avaliação prospectiva, observaram que vários marcadores de desnutrição (bioquímicos e Avaliação Global Subjectiva) e de inflamação (proteína C- reactiva e interleucina-6 plasmática), se mostraram fortes preditores independentes de mortalidade. Noutro estudo, também prospectivo, doentes em hemodiálise com uma elevação persistente da proteína C- reactiva, tiveram um alto índice de mortalidade comparado com doentes com eventual elevação da proteína C- reactiva³².

Quando se estuda a relação entre o estado nutricional e sobrevivência dos doentes em programa regular de hemodiálise torna-se necessário conhecer também quais as principais causas de morbilidade e mortalidade que os afectam. Têm sido descritas a infecção seguida da doença cardiovascular as patologias mais frequentes nestes doentes^{2,6}.

Com o presente trabalho pretende-se, numa amostra de doentes em programa regular de hemodiálise, avaliar a ausência de internamentos hospitalares, a mortalidade e a morbilidade traduzida em internamentos na sua relação com os seguintes parâmetros:

- Indicadores do estado nutricional – antropometria (IMC, percentagem do peso actual em relação ao peso de referência), albumina, prealbumina, nPCR, creatinina e colesterol;
- Factores relacionados com o próprio tratamento dialítico – Kt/V e TRU (taxa de remoção da ureia);
- Outros dados analíticos bioquímicos – ureia pré – diálise, fósforo, transferrina, proteína C – reactiva, TGP/ALT, triglicérideos e aumento de peso inter-dialítico (percentagem em relação ao peso seco).

Os dados avaliados neste estudo são os obtidos entre Outubro de 2004 e Julho de 2006 pois foi apenas durante este período de tempo que se fez a análise da prealbumina plasmática no centro de hemodiálise, tendo sido depois retirada das rotinas analíticas.

MÉTODOS

Foram estudados 62 doentes em hemodiálise, na Clínica de Hemodiálise Nossa Senhora da Franqueira em Barcelos, durante o período de Outubro de 2004 a Julho de 2006. Foram incluídos no estudo todos os doentes em programa regular de hemodiálise (3 sessões por semana), tendo-se excluído aqueles que estavam em hemodiálise diária e os que foram transplantados durante o período em estudo. Dos doentes incluídos só um tinha iniciado programa regular de hemodiálise há menos de 3 meses.

Optou-se pelo referido período para a realização do estudo pois foi apenas durante o mesmo que se fez a análise da prealbumina plasmática no centro de hemodiálise, tendo sido depois retirada das rotinas analíticas.

Foram analisadas as causas dos episódios de morbilidade sob a forma de internamentos hospitalares e dos episódios de mortalidade durante o decorrer do estudo e foram classificadas segundo a classificação da Associação Europeia de Diálise e Transplante.

Os doentes foram classificados em três grupos de acordo com o seu estado:

Grupo **A** – Doentes que no período em estudo não foram internados nem morreram. Para estes, utilizou-se os valores analíticos e antropométricos do início do estudo (Outubro de 2004) e do fim (Julho de 2007).

Grupo **B** – Doentes que tiveram pelo menos um internamento hospitalar no decorrer do estudo, sendo que foi apenas o primeiro internamento a ser incluído na análise. Para estes, utilizou-se os valores analíticos e antropométricos do início do estudo e os valores obtidos antes do primeiro internamento.

Grupo **C** – Doentes que morreram no período estudado. Para estes, utilizou-se os valores analíticos e antropométricos do início do estudo e os valores obtidos antes do óbito.

De salientar que os doentes que foram incluídos nos grupos **B** e **C** tinham pelo menos duas avaliações antes do internamento ou do óbito, respectivamente. Os que não cumpriam este critério foram excluídos.

Foram utilizados os resultados bioquímicos trimestrais/semestrais que se efectuam por rotina na clínica. A saber:

- Trimestralmente (Outubro de 2004; Janeiro, Abril, Julho, Outubro de 2005; Janeiro, Abril e Julho de 2006): Fósforo inorgânico, Ureia pré e pós – diálise, TRU (taxa de remoção da ureia), TGP/ALT, Proteína C-reativa, Albumina, Prealbumina, Creatinina, Kt/V, nPCR.
- Semestralmente (Janeiro, Julho de 2005 e Janeiro, Julho de 2006): todos os parâmetros referidos mais Colesterol Total, Triglicérideos e Transferrina.

A colheita de sangue para as análises foi feita imediatamente antes do início da sessão de hemodiálise para todos os parâmetros bioquímicos excepto para a ureia pós – diálise que foi efectuada no final do tratamento. Na colheita analítica os doentes só se encontravam em jejum nos meses de Janeiro, Julho de 2005 e Janeiro, Julho de 2006.

Além destes parâmetros analíticos foram registadas as medidas antropométricas dos doentes: estatura, Peso Seco (peso pós - diálise) e peso pré - diálise para os correspondentes períodos de 3 meses. Com estes dados foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) também chamado Índice de Quetelet, que corresponde à razão entre o peso (em Kg) e o quadrado da estatura (em metros), utilizando-se a correspondente classificação (OMS, 1995): Baixo Peso ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$), Peso normal ($18,5 \leq IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$), Excesso de Peso ($25 \leq IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$), Obesidade Grau 1 ($30 \leq IMC < 35 \text{ Kg/m}^2$), Obesidade Grau 2 ($35 \leq IMC < 40 \text{ Kg/m}^2$), Obesidade Grau 3 ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$). De referir que esta classificação não é específica para a população em hemodiálise mas é por norma utilizada.

Calculou-se também o Peso de Referência de cada doente (peso ideal para a estatura com base no padrão de referência do *Metropolitan Life Insurance Company*); em cada mês do estudo calculou-se a razão entre o peso seco (à data da colheita analítica) e o Peso de Referência (em percentagem).

Foi ainda calculado o valor médio de aumento de peso dos doentes (em cada mês do estudo) entre a sessão de hemodiálise anterior e a sessão em que foi realizada a colheita de análises (44 horas de intervalo): este valor foi transformado em percentagem em relação ao peso seco (peso pós - diálise).

Os indicadores de estado nutricional, no sentido da desnutrição, utilizados foram (conforme as recomendações NKF- K/DOQI 2002) : Prealbumina $< 30 \text{ mg/dl}$; Albumina $< 4 \text{ g/dL}$; IMC $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$; Razão entre o Peso de Referência e o Peso Seco $< 90\%$; Creatinina < 9 ; Colesterol total $< 150 \text{ mg/dL}$. A transferrina, apesar de ser descrita como um indicador do estado nutricional não muito

adequado nos doentes em hemodiálise, foi incluída no estudo embora não exista para esta população um valor de corte definido abaixo do qual existe risco de desnutrição.⁷

Avaliou-se também a ingestão proteica (que também é um indicador do estado nutricional) através do equivalente proteico normalizado do aparecimento do nitrogénio (nPNA ou nPCR)²⁰. Considerou-se em risco de desnutrição doentes com este valor inferior a 1,2 g/kg/dia.

A eficácia da diálise foi estimada através do cálculo do Kt/V pela fórmula de Daugirdas II³³.

Foram efectuadas correlações no início do trabalho entre os parâmetros indicadores de risco de desnutrição descritos em anteriores trabalhos^{6,19} (albumina, prealbumina, creatinina, transferrina, IMC, colesterol total) e acrescentou-se ainda as correlações com os seguintes parâmetros: fósforo inorgânico, nPCR (que indica a ingestão proteica diária em gramas), triglicérides e ureia pré – diálise. Esta inclusão justifica-se com a prática diária que nos parece indicar uma relação entre estes factores e o estado nutricional.

Para verificar se poderia haver uma alteração dos valores analíticos bioquímicos relacionada com a sua hemodiluição (já que a colheita de sangue é feita antes do início do tratamento dialítico) correlacionou-se o valor dos mesmos com o aumento de peso inter – dialítico.

Para avaliar o efeito, na nossa amostra, da Proteína C-reativa e das enzimas hepáticas nos indicadores de estado nutricional, procedeu-se ao estudo das correlações ente os mesmos.

Estatisticamente, após uma caracterização inicial de toda a amostra, fez-se um estudo de comparação e das correlações entre os valores analíticos e antropométricos iniciais e finais dentro de cada grupo considerado no estudo.

Para comparar os três grupos entre si fez-se estatisticamente um modelo linear generalizado (GLM), estudando o efeito do tempo, do último estado, do gênero, e da presença/ausência de diabetes, compensando para a idade, tempo em hemodiálise e data da última avaliação nas diversas variáveis cardinais estudadas; nas variáveis albumina, prealbumina, transferrina, nPCR, creatinina, fósforo e ureia pré-diálise compensou-se também para a proteína C – reactiva e para as variáveis albumina e prealbumina compensou-se ainda para as enzimas hepáticas (TGP/ALT).

As variáveis categóricas serão apresentadas como frequências e percentagens e as variáveis contínuas como média e desvio padrão. O teste t de student foi utilizado para a comparação entre médias dos grupos. Para analisar as associações entre os parâmetros antropométricos, bioquímicos utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson (nas variáveis cuja distribuição era normal) e de Spearman (nas variáveis assimétricas). Fixou-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) para todos os testes. Os programas utilizados na análise estatística foram: SPSS (versão 14.0) e EXCEL 2003.

RESULTADOS

DEMOGRAFIA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO NO INÍCIO

DO ESTUDO

Os dados demográficos e características clínicas da amostra de doentes no início do estudo (Outubro de 2004) são apresentados na Tabela 1. A amostra era constituída por 62 doentes, dos quais 33 eram homens (53,2%) e 29 eram mulheres (46,8%). A idade média da amostra era de 63 anos para um máximo de 90 anos e um mínimo de 29 anos; a idade média dos homens era de 61 anos e a das mulheres era de 65 anos. Eram todos de raça branca/caucasiana.

A média de tempo em que estavam em programa regular de hemodiálise era de 50,4 meses para um tempo máximo de 294 meses e um mínimo de 1 mês (houve apenas um doente cujo tempo em hemodiálise foi inferior a 3 meses).

O tipo de acesso vascular era por Fístula Artério - Venosa (FAV) em 95,2% dos doentes e por Cateter Venoso Central (CVC) em 4,8%.

Do total de doentes da amostra 18 eram diabéticos (29%).

Tabela 1 – Demografia, características clínicas (n=62)

	n	(%)	
Género			
Masculino	33	(53,2%)	
Feminino	29	(46,8%)	
Características clínicas			
Acesso vascular			
FAV	59	(95,2%)	
CVC	3	(4,8%)	
Presença de Diabetes Mellitus			
Não	44	(71,0%)	
Sim	18	(29,0%)	
			Média ± Desvio Padrão
IMC (Kg/m²)			24,2 ± 4,4
Idade (anos)			63,0 ± 14,3
Tempo em Hemodiálise (meses)			50,4 ± 52,8

A Tabela 2 mostra características bioquímicas e antropométricas de todos os doentes da amostra no início do estudo:

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	Valores de referência
Ureia pré-diálise (mg/dL)	62	73	211	148	31	Não existe para esta população
TRU	62	52,8	88,7	74,8	6,1	>70
IMC (kg/ m²)	59	14,80	42,28	24,24	4,39	[18,5;25,0] kg/m ²
Kt/V	59	0,9	2,6	1,7	0,3	≥1,2
nPCR (g)	59	0,62	1,90	1,28	0,27	≥1,2
Creatinina (mg/dL)	62	3,0	15,0	9,40	2,2	≥9
Fósforo inorgânico (mg/dL)	62	1,8	7,4	4,3	1,2	3,5 a 5,5
TGP/ALT	62	5	327	23	42	<30
Proteína C- Reactiva (mg/dL)	62	0	7,8	1,2	1,8	<1,2
Transferrina (mg/dL)	62	113	252	172	30	Não existe para esta população
Colesterol Total /mg/dL)	62	79	249	162	39	≥150 e <200
Triglicérides (mg/dL)	62	34	377	128	64	<150
Albumina (g/dL)	62	2,60	5,20	4,13	0,43	≥4
Prealbumina (mg/dL)	62	6,0	62,0	31,85	9,37	≥30
Aumento de peso inter-dialítico (%)	59	1	7	4	0,01	3 a 5%
Percentagem do Peso actual em relação ao Peso de Referência	59	72	153	102	15,3	≥90%

Verificou-se que os doentes apresentavam valores médios dentro dos limites normais para todos os parâmetros cujos objectivos estão descritos nas recomendações da NKF.⁷

No que respeita ao Índice de Massa Corporal (Índice de Quetelet) mais de metade da amostra encontrava-se no intervalo da normoponderabilidade, 6,8% tinham baixo peso e 37,3% tinham excesso de peso ou obesidade. A média geral do IMC foi de 23,9 kg/m² (Tabela 3).

Tabela 3 – Classificação por IMC

Classificação	IMC	Percentagem de doentes
Baixo Peso	<18,5 kg/m ²	6,8
Peso normal	[18,5 ; 25,0[kg/m ²	55,9
Excesso de Peso	[25,0 ; 30,0[kg/m ²	30,5
Obesidade Grau 1	[30,0 ; 35,0[kg/m ²	5,1
Obesidade Grau 2	[35,0 ; 40,0[kg/m ²	0
Obesidade Grau 3	≥ 40 kg/m ²	1,7

Avaliando os indicadores de risco nutricional (desnutrição), verificou-se que no início do estudo 29% dos doentes tinham albumina inferior a 4 g/dL, 42% tinham prealbumina inferior a 30 mg/dL e creatinina menor que 9 mg/dL, 6,8% apresentavam valores de IMC inferiores a 18,5 kg/m², 32% tinham nPCR abaixo de 1,2g, 44% tinham colesterol total inferior a 150 mg/dL e 24% dos doentes encontrava-se abaixo de 90% do peso de referência.

No que respeita à eficácia de diálise, 59 dos 62 doentes (95,2%) apresentavam valores iguais ou acima do recomendado (1,2).

ESTUDO DAS CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS ANALISADOS

Para melhor avaliar os resultados obtidos por cada um dos parâmetros no que respeita à avaliação do estado nutricional, fez-se o estudo das correlações entre eles no início do estudo. Verificou-se existirem correlações estatisticamente significativas e positivas entre as seguintes variáveis:

- O Kt/V com: TRU, nPCR
- Ureia pré-diálise com: nPCR, creatinina, fósforo, albumina e prealbumina
- TRU com: Kt/V e nPCR
- IMC com: transferrina
- nPCR com: Kt/V, ureia pré-diálise, TRU, creatinina e fósforo

- Creatinina com: ureia pré-diálise, nPCR, fósforo, albumina e prealbumina
- Fósforo com: ureia pré-diálise, nPCR, creatinina, albumina e prealbumina
- Transferrina com: IMC, albumina, prealbumina e triglicerídeos
- Albumina com: ureia pré-diálise, creatinina, fósforo, transferrina, prealbumina, colesterol total e triglicerídeos
- Prealbumina com: ureia pré-diálise, creatinina, fósforo, transferrina, albumina, colesterol total e triglicerídeos
- Colesterol total com: albumina, prealbumina e triglicerídeos
- Triglicerídeos com: transferrina, albumina, prealbumina e colesterol total

Correlações estatisticamente significativas e negativas:

- Entre o IMC e TRU

A prealbumina e a albumina foram os parâmetros que maior número de correlações apresentaram com as outras variáveis, seguidos da ureia pré-diálise, nPCR, creatinina e fósforo. A correlação mais forte foi entre a albumina e a prealbumina.

Salienta-se o facto de o fósforo e a ureia pré-diálise, não sendo considerados indicadores do estado nutricional, se correlacionarem com significado estatístico entre si e com o nPCR, com a creatinina, com a albumina e com a prealbumina; também os triglicerídeos apresentaram correlações significativas com indicadores de estado nutricional.

Nenhum dos resultados analíticos em estudo apresentou correlação estatisticamente significativa com o aumento de peso inter-dialítico, o que poderá significar que os mesmos não são afectados pelo efeito de hemo-diluição.

Para avaliar o efeito da Proteína C-reativa e das enzimas hepáticas nos indicadores de estado nutricional, procedeu-se ao estudo das correlações ente os mesmos, quer no início quer para as últimas análises. Verificou-se que as enzimas hepáticas não se correlacionavam estatística e significativamente com nenhum parâmetro analítico, ao contrário da proteína C-reativa que se correlacionou negativamente e com significado estatístico com a transferrina, albumina e prealbumina no início do estudo e com todos os parâmetros excepto colesterol total e triglicérideos na última análise.

GRUPOS DE DOENTES E RESPECTIVAS OCORRÊNCIAS DURANTE O ESTUDO

Da amostra inicial de 62 doentes, no período em estudo, houve 12 doentes que foram internados (Grupo B) e 5 que faleceram (Grupo C); 45 doentes não sofreram internamento nem faleceram (Grupo A).

Para o Grupo B, as causas de internamento dos doentes são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Causas de internamento	
Causas	Morbilidade
Infecção	3 (25,0%)
Problemas de acesso vascular	3 (25,0%)
Doença digestiva	2 (16,7%)
Doença cardiovascular	1 (8,3%)
Doenças génito-urinária	1 (8,3%)
Doença osteoarticular	1 (8,3%)
Outras causas	1 (8,3%)
Total de casos	12

Para o Grupo C, as causas de morte dos doentes são apresentadas na Tabela 5.

Causas	Mortalidade
Infecção	2 (40,0%)
Doença cardiovascular	1 (20,0%)
Doenças gênito - urinárias	1 (20,0%)
Endocrinopatias	1 (20,0%)
Total de casos	5

Algumas características demográficas e clínicas dos três grupos no início do estudo estão apresentadas na Tabela 6:

		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
Gênero	Masculino	22 (48,9%)	7 (58,3%)	4 (80,0%)
	Feminino	23 (51,1%)	5 (41,7%)	1 (20,0%)
Idade (média ± Desvio Padrão)		61,7 ± 14,1	62,0 ± 11,1	76,8 ± 18,0
Presença de Diabetes	Sim	13 (28,9%)	3 (25%)	2 (40%)
	Não	32 (71,1%)	9 (75%)	3 (60%)
Tempo em Hemodiálise (meses) (média ± Desvio Padrão)		51,1 ± 57,6	56,7 ± 41,6	28,8 ± 22,7

Comparando os Grupos B e C com o Grupo A, não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros.

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS INICIAIS E FINAIS DOS PARÂMETROS EM ESTUDO NOS TRÊS GRUPOS

A Tabela 7 mostra os valores do início do estudo e os valores da última análise para os parâmetros estudados nos três grupos. As maiores diferenças encontradas foram nas últimas análises entre o Grupo A e o Grupo C e para os seguintes parâmetros, que se verificaram ser mais baixos neste último grupo: ureia pré-diálise, Kt/V, nPCR, creatinina, triglicerídeos, fósforo, albumina e

prealbumina. Também se verificou uma diferença entre os mesmos grupos para a proteína C-reativa, que era mais alta no grupo C.

Tabela 7 - Valores do início do estudo e os valores da última análise para os parâmetros estudados nos três grupos

		Grupo A	Grupo B	Grupo C
Ureia pré-diálise (mg/dL)	Início	149	141	146
	Última análise	156	143	120
TRU	Início	75,4	72,8	72,0
	Última análise	77,2	72,1	74,3
IMC (kg/ m²)	Início	23,9	25,5	24,4
	Última análise	23,8	25,4	23,7
Kt/V	Início	1,7	1,5	1,5
	Última análise	1,6	1,4	1,4
nPCR (g)	Início	1,3	1,2	1,2
	Última análise	1,3	1,2	1,0
Creatinina (mg/dL)	Início	9,5	8,8	10,2
	Última análise	9,0	7,8	7,3
Fósforo inorgânico (mg/dL)	Início	4,4	4,3	3,5
	Última análise	4,5	4,6	2,9
Proteína C-Reactiva (mg/dL)	Início	1,2	2,0	1,3
	Última análise	0,7	3,2	9,6
Transferrina (mg/dL)	Início	174	169	156
	Última análise	168	160	116
Colesterol Total (mg/dL)	Início	161	158	167
	Última análise	148	142	151
Triglicerídeos (mg/dL)	Início	135	111	102
	Última análise	129	108	96
Albumina (g/dL)	Início	4,20	3,96	4,04
	Última análise	4,11	3,95	3,46
Prealbumina (mg/dL)	Início	33,27	27,58	29,20
	Última análise	34,78	31,84	16,74
Aumento de peso inter-dialítico (%)	Início	4	3	5
	Última análise	4,0	3,7	3,7
Porcentagem do Peso Actual em relação ao Peso de Referência	Início	101	102	100
	Última análise	102	103	96

Quanto aos doentes em risco de desnutrição, por cada um dos parâmetros estudados e por grupos, os resultados estão apresentados na Tabela 8:

Tabela 8 - Doentes em risco de desnutrição por parâmetros avaliados e por grupos de doentes, no início do estudo e na última avaliação

Parâmetro		Percentagem (%) de doentes em risco de desnutrição no Grupo A	Percentagem (%) de doentes em risco de desnutrição no Grupo B	Percentagem (%) de doentes em risco de desnutrição no Grupo C
Albumina	Início	27	33	40
	Última Análise	29	33	60
Prealbumina	Início	36	59	60
	Última Análise	24	33	80
Creatinina	Início	42	50	20
	Última Análise	56	75	80
IMC	Início	7	9	0
	Última Análise	7	8,3	0
npcr	Início	30	36	40
	Última Análise	42	42	80
Colesterol Total	Início	44	50	20
	Última Análise	57	58	40
Percentagem do peso actual em relação ao peso de referência	Início	21	36	20
	Última Análise	23	33	40
Fósforo	Início	9	0	0
	Última Análise	9	8	20

Como se pode verificar, encontramos percentagens muito diferentes de doentes em risco de desnutrição entre os vários parâmetros utilizados.

COMPARAÇÃO ENTRE OS VALORES INICIAIS E OS DA ÚLTIMA ANÁLISE PARA CADA GRUPO

Comparando os valores do início do estudo com os da última avaliação, no grupo dos doentes que não morreram nem foram internados (Grupo A), verificou-se que havia diferenças estatisticamente significativas no Kt/V, na creatinina, na transferrina e no colesterol total, tendo-se verificado em todos uma descida nos valores (Tabela 9). No caso do Kt/V, apesar da descida houve manutenção dos valores normais; a creatinina e o colesterol total desceram abaixo do recomendado (mas pouco); para a transferrina não há valores de referência. Para todos os outros parâmetros as diferenças não tiveram significado estatístico.

Tabela 9- Comparação entre os valores analíticos do início do estudo com os valores da última análise (para os parâmetros cuja diferença apresentava significado estatístico) no Grupo A

Parâmetro		Média	N	Desvio Padrão	P
Kt/V	Início	1,7	43	0,3	0,042
	Última análise	1,6	43	0,2	
Creatinina (mg/dL)	Início	9,5	45	2,2	0,005
	Última análise	8,9	45	2,0	
Transferrina (mg/dL)	Início	174	45	29	0,041
	Última análise	168	45	28	
Colesterol Total (mg/dL)	Início	161	42	41	0,033
	Última análise	148	42	41	

Nos doentes que foram internados (Grupo B) apenas se verificou uma diferença significativa para a prealbumina, cujo valor subiu da primeira para a última análise (estava abaixo do recomendado – 27,58 mg/dL e subiu para valores normais – 31,84 mg/dL) antes do internamento.

Os valores da creatinina e da albumina foram sempre abaixo do recomendado; os valores do colesterol total desceram para níveis inferiores à normalidade; a proteína c-reativa subiu e em ambos os casos a mesma estava acima dos valores de referência.

Nos doentes que morreram (Grupo C) verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na ureia pré-diálise, no Kt/V, no nPCR, e na creatinina, cujos valores desceram da primeira para a última análise antes da morte, tendo estes dois últimos parâmetros baixado para valores inferiores ao recomendado (Tabela 10).

A albumina e a prealbumina apresentaram descidas acentuadas para valores abaixo do recomendado e a proteína c-reativa uma subida marcada entre o início e a última análise (para valores muito acima das recomendações); a transferrina

desceu também bastante. Em nenhum destes casos as diferenças tiveram significado estatístico (tabela 10).

Tabela 10 - Comparação entre alguns valores analíticos do início do estudo com os valores da última análise no Grupo C

Parâmetro		Média	N	Desvio Padrão	P
Ureia pré-diálise (mg/dL)	Início	146	5	38	0,033
	Última análise	120	5	29	
Kt/V	Início	1,5	5	0,09	0,021
	Última análise	1,3	5	0,11	
nPCR	Início	1,2	5	0,3	0,011
	Última análise	1,0	5	0,2	
Creatinina (mg/dL)	Início	10,2	5	2,8	0,019
	Última análise	7,3	5	3,4	
Proteína C- Reactiva (mg/dL)	Início	1,3	5	1,2	0,090
	Última análise	9,6	5	8,9	
Transferrina (mg/dL)	Início	156	5	25	0,153
	Última análise	116	5	51	
Albumina (g/dL)	Início	4,04	5	0,44	0,134
	Última análise	3,5	5	0,59	
Prealbumina (mg/dL)	Início	29,20	5	9,47	0,091
	Última análise	16,74	5	11,22	

COMPARAÇÃO DOS GRUPOS B E C COM O GRUPO A

No início do estudo

Comparando no início do estudo o Grupo **B** e o Grupo **C** com o Grupo **A**, verificou-se que não havia diferenças estatisticamente significativas entre eles.

Na última análise

- Comparando os valores da última análise entre o Grupo A e o Grupo B verificou-se que houve diferenças com significado estatístico na TRU e no Kt/V (que eram mais baixos no grupo B, embora mantendo-se dentro

dos padrões normais) e na Proteína C – reactiva (que era mais alta no grupo B e superior ao normal: 3,2 mg/dL vs 0,4 mg/dL).

- Comparando os valores da última análise entre o Grupo A e o Grupo C verificou-se que houve diferenças com significado estatístico na ureia pré-diálise, no Kt/V, no nPCR, no fósforo, na transferrina, na albumina e na prealbumina (que eram mais baixos no grupo C) e na Proteína C – reactiva (que era mais alta no grupo C e que apresentava valores muitos superiores ao normal: 9,6mg/dL vs 0,4mg/dL). Apenas a albumina, a prealbumina e o nPCR apresentavam valores inferiores ao recomendado no Grupo C comparativamente ao Grupo A: albumina – 3,46g/dL vs 4,11g/dL; prealbumina – 16,74mg/dL vs 34,78mg/dL; nPCR – 1,0 mg/dL vs 1,3 mg/dL).

ANÁLISE DO MODELO LINEAR GENERALIZADO

Apresenta-se de seguida a aplicação ao estudo do modelo linear generalizado (GLM) para comparar os três grupos entre si. Estudou-se o efeito do tempo (análise dos parâmetros no início e na última análise), do último estado, do género, e da presença/ausência de diabetes nas variáveis em estudo, compensando para a idade, tempo em hemodiálise e data da última avaliação nas diversas variáveis cardinais estudadas. Nas variáveis ureia pré-diálise, albumina, prealbumina, transferrina, nPCR, creatinina e fósforo compensou-se também para a proteína C – reactiva (porque apresentavam uma correlação negativa com esta e que era estatisticamente significativa). Para as variáveis albumina e prealbumina

compensou-se ainda para as enzimas hepáticas (TGP/ALT), embora estas não apresentassem correlações significativas com nenhum destes parâmetros.

Em relação à ureia pré-díalise, nPCR, fósforo, Kt/V, IMC, colesterol total, triglicéridos, percentagem do peso em relação ao Peso de Referência e aumento de peso inter-dialítico, não se encontrou nenhuma relação com os factores em estudo. Mesmo assim, convém referir:

- No que respeita à percentagem do peso actual em relação ao Peso de Referência, apesar de não haver uma relação estatisticamente significativa, verificou-se que os doentes do grupo C eram os únicos que apresentavam na última avaliação valores inferiores a 90%.
- O Kt/V não apresentou nenhuma relação significativa com os factores em estudo, mas pode verificar-se que os doentes do grupo A apresentavam valores da última análise à volta de 1,6, os do grupo B à volta de 1,5 e os do grupo C valores de 1,4.
- Nas variáveis colesterol total e triglicéridos salienta-se as seguintes diferenças entre os 3 grupos (tabela 11):

Tabela 11 - Análise GLM: valores médios de Colesterol Total e Triglicéridos no início do estudo e na última análise para os Grupos A, B, C			
GRUPO		Valores médios de Colesterol Total	Valores médios de Triglicéridos (mg/dL)
A	Início	167	153
	Última análise	161	153
B	Início	149	60
	Última análise	118	52
C	Início	129	90
	Última análise	119	91

Os doentes que morreram (Grupo C) apresentaram sempre valores de colesterol total inferiores às recomendações. Os doentes que foram internados apresentaram na análise antes do internamento valores também inferiores ao recomendado. O grupo de doentes que não estiveram internados nem faleceram apresentou sempre valores superiores de triglicédeos.

A creatinina plasmática estava relacionada com a proteína c-reativa da última análise ($p=0,046$). Apesar de não apresentar uma relação com o estado dos doentes pudemos verificar que na última análise os valores dos três grupos era inferior ao recomendado (tabela 12).

GRUPO		Valores médios de Creatinina (mg/dL)
A	Início	9,13
	Última análise	8,29
B	Início	8,37
	Última análise	7,02
C	Início	10,16
	Última análise	8,43

A transferrina plasmática relacionou-se significativamente no tempo (entre o início e a última análise) e com a proteína c-reativa ($p=0,012$). Apesar de não apresentar uma relação com o estado dos doentes pudemos verificar que os valores finais dos Grupos B e C eram inferiores aos do Grupo A (Tabela 13).

Tabela 13 - Análise GLM: valores médios de Transferrina no início do estudo e na última análise para os Grupos A, B, C

GRUPO		Valores médios de Transferrina (mg/dL)
A	Início	178,54
	Última análise	174,36
B	Início	171,32
	Última análise	146,27
C	Início	148,73
	Última análise	118,70

Em relação à proteína C-reativa verificou-se uma relação estatisticamente significativa com o estado dos doentes e com o género. Salieta-se os valores da última análise dos grupos B e C que eram superiores ao recomendado (tabela 14).

Em relação ao género, verificou-se valores iniciais e finais superiores nas mulheres.

Tabela 14 - Análise GLM: valores médios de Proteína C- reactiva no início do estudo e na última análise para os Grupos A, B, C

GRUPO		Valores médios de Proteína C-reativa (mg/dL)
A	Início	0,98
	Última análise	0,08
B	Início	1,67
	Última análise	3,95
C	Início	2,10
	Última análise	14,23

Tanto a albumina como a prealbumina apresentaram uma relação estatisticamente significativa com os valores da última análise da proteína C-reativa ($p=0,016$ e $p=0,014$, respectivamente). Além disso, albumina estava também relacionada com a idade (era mais alta nos doentes mais novos). Apesar das diferenças na média da albumina e da prealbumina entre os 3 grupos não

apresentar significado estatístico, não as relacionando assim com o estado dos doentes, verificou-se o seguinte (tabela 15):

GRUPO		Valores médios de Albumina (g/dL)	Valores médios de Prealbumina (mg/dL)
A	Início	4,18	32,80
	Última análise	4,15	32,88
B	Início	3,87	27,59
	Última análise	3,69	31,77
C	Início	4,19	34,74
	Última análise	3,61	26,86

Nos grupos B e C os valores da última análise de albumina são inferiores ao recomendado; a média de prealbumina na última análise dos doentes que faleceram estava também abaixo das recomendações.

De salientar que estes valores estão estatisticamente compensados para valores de proteína C-reactiva e de enzimas hepáticas normais e para a idade, tempo em hemodiálise e data da última avaliação.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O presente estudo teve como objectivo relacionar alguns indicadores do estado nutricional, assim como outros dados analíticos e parâmetros relativos ao próprio tratamento dialítico, com a ausência/presença de internamento hospitalar ou morte em doentes com IRC em programa regular de hemodiálise.

Na caracterização demográfica verificou-se que o número de doentes do género feminino (29) era semelhante ao do masculino (33). A maioria do acesso vascular era por fístula artério-venosa. A média de idades dos doentes rondava os 63 anos de idade, o que reflecte uma população envelhecida.

A amostra foi também caracterizada quanto a alguns parâmetros mais relevantes no início do estudo e comparada com os valores de referência para este tipo de população. A Taxa de Remoção de Ureia (TRU), o Kt/V, o fósforo inorgânico, o nPCR, a creatinina, a prealbumina, a albumina, o colesterol total, os triglicéridos, o aumento de peso inter-dialítico e a percentagem do peso actual em relação ao peso de referência encontravam-se dentro dos valores de referência. Quanto à ureia pré-diálise e transferrina, não existem valores de referência específicos para a população em hemodiálise. O mesmo acontece com o IMC para o qual se assumem os valores de referência da população em geral; na nossa amostra 55,9% dos doentes encontravam-se dentro da normalidade, percentagem esta que não é inferior à dos indivíduos saudáveis da população portuguesa (45,9%)³⁴.

Avaliando, também no início do estudo, a quantidade de doentes abaixo das recomendações para cada indicador de desnutrição utilizado, encontrou-se uma

grande variabilidade entre as respectivas percentagens. Num estudo de Aparício e Col³⁵ em que foram avaliados quanto ao estado nutricional 7123 pacientes em hemodiálise, verificou-se que os níveis de albumina, prealbumina e nPCR estavam abaixo do desejável em 20%, 35% e 36% dos pacientes, respectivamente. No presente trabalho resultados semelhantes foram encontrados (29%, 42% e 32% para a albumina, prealbumina e nPCR, respectivamente), mas analisando todos os marcadores estudados encontrou-se percentagens de doentes em risco de desnutrição que variaram entre 6,8% e 44%. Isto significa que nenhum dos indicadores utilizados pôde por si só aferir realmente o estado nutricional destes doentes. É por este motivo que as recomendações do NKF-K/DOQI indicam que não se deve usar um único critério para identificar os doentes em risco de desnutrição, mas sim um conjunto deles. Segundo a mesma fonte, idealmente deveriam utilizar-se parâmetros antropométricos, bioquímicos e dados clínicos (Avaliação Global Subjectiva e Diários/Entrevistas alimentares). Neste trabalho usou-se apenas dados antropométricos (IMC e percentagem do peso actual em relação ao peso de referência) e bioquímicos (prealbumina, albumina, creatinina e colesterol total, nPCR). Trabalhos realizados em que são usados em conjunto os vários métodos indicadores de estado nutricional, descrevem que mais de 50% dos doentes em hemodiálise poderão sofrer de desnutrição².

No que respeita ao estudo das correlações dos marcadores de estado nutricional entre si e com outros parâmetros relativos ao tratamento dialítico e ainda com outros dados analíticos, verificou-se que a albumina e a prealbumina foram os parâmetros que maior número de correlações apresentaram com as outras

variáveis e a correlação entre elas foi a mais elevada. Resultados semelhantes foram encontrados noutros estudos^{8,10}. Ambas se correlacionaram exactamente com as mesmas variáveis (ureia pré-diálise, creatinina, colesterol total e triglicéridos). A correlação encontrada entre a albumina, prealbumina e a creatinina havia já sido anteriormente descrita em pelo menos um estudo²². O Kt/V, que indica a eficácia da diálise, correlacionou-se com a TRU (o que tem lógica, pois estão relacionados) e com o nPCR, mas com mais nenhum outro parâmetro; este facto parece indicar que na nossa amostra de doentes os indicadores quer antropométricos, quer bioquímicos (excepto o nPCR) não têm a ver com o facto de os doentes serem bem/mal dialisados (até porque na nossa amostra cerca de 95% dos doentes apresentavam valores de Kt/V iguais ou superiores a 1,2); em última análise poderemos inferir que a desnutrição poderá estar presente mesmo em doentes bem dialisados. O fósforo e a ureia pré-diálise foram variáveis que embora não sendo consideradas indicadoras de estado nutricional, mostraram correlações com variáveis que o são, nomeadamente com a creatinina, albumina e prealbumina. Este dados talvez sejam devidos ao facto daqueles compostos (fósforo e ureia) estarem sobretudo presentes (ou serem originados) em alimentos ricos em proteínas¹, cuja baixa ingestão na alimentação dos doentes em hemodiálise vai conduzir a um estado de desnutrição proteico - energética com conseqüente queda nos indicadores de estado nutricional. Para Salas-Salvadó³⁶ a redução na concentração sérica de fósforo reflecte uma dieta pobre em proteínas, calorias e/ou minerais; por outro lado, se a mesma estiver elevada existe um aumento da mortalidade dos doentes porque pode estar implicada uma dose inadequada de diálise. É, assim, importante interpretar a concentração plasmática do fósforo e também da ureia pré-diálise quando se

acompanha a evolução do estado nutricional dos doentes em hemodiálise; no entanto, serão necessários mais estudos neste sentido.

Quanto aos triglicéridos, as correlações apresentadas com a albumina, prealbumina e colesterol total justificam-se com o facto de os mesmos reflectirem a ingestão alimentar dos doentes.

As correlações positivas e significativas verificadas entre o colesterol total a albumina, prealbumina e a creatinina vêm de encontro a um estudo de Avram MM e col. de 1996²⁷, em que o mesmo se verificou.

As variáveis analíticas estudadas parecem não ser afectadas pela quantidade de água presente no sangue dos doentes (hemodiluição) aquando da realização da colheita (pré-diálise) pois não se verificou nenhuma correlação com significado estatístico entre as variáveis e o aumento de peso inter - dialítico.

No que respeita à relação entre marcadores inflamatórios (neste caso, a proteína C-reactiva) e indicadores de estado nutricional, verificou-se que a proteína C-reactiva estava negativa e estatisticamente correlacionada com a albumina, prealbumina e transferrina no início do estudo. Na última análise estava também negativa e estatisticamente correlacionada com estas variáveis e ainda com a ureia pré-diálise, nPCR, creatinina e fósforo inorgânico. Esta relação foi já estudada noutros trabalhos^{30,32} e indica que estes parâmetros poderão ser indicadores de inflamação e não apenas de estado nutricional. Em 1999 Ikizler TA e col.³⁰ realizaram um estudo prospectivo em que avaliaram a importância dos marcadores de estado nutricional (albumina, prealbumina e transferrina) e de resposta inflamatória (avaliada pelos valores da proteína C-reactiva) como determinantes de hospitalização de doentes em hemodiálise. Os resultados deste

estudo indicaram que o estado nutricional e o estado inflamatório previam independentemente as hospitalizações nos doentes hemodialisados e realçaram a atenção que deve ser dada quanto à possível presença de inflamação quando se interpreta descidas dos marcadores bioquímicos de estado nutricional.

Quanto ao efeito das enzimas hepáticas nos indicadores de estado nutricional, não foi observada nenhuma correlação com as variáveis em estudo quer no início do trabalho quer a última análise. Este facto apenas pode indicar que na amostra estudada não parece existir uma influência da função hepática nos indicadores de estado nutricional avaliados, ou que a mesma não ocorreu devido ao facto de haver poucos doentes com alteração significativa das enzimas hepáticas. Importa salientar que os indicadores de função hepática são vários e neste trabalho apenas as enzimas TGP/ALT foram avaliadas.

Entrando especificamente agora no estudo dos três grupos considerados neste trabalho, verificou-se que as causas de internamento se ficaram a dever sobretudo a infecção e a problemas do acesso vascular, e as causas de morte a infecção e a doença cardiovascular. Outros estudos^{2,6,30} apontam também para estas causas (sobretudo doença cardiovascular e infecção) como as mais prevalentes nos doentes em programa regular de hemodiálise.

A quantidade de doentes foi diferente nos três grupos estudados, verificando-se um reduzido número de doentes no Grupo B (12) e no Grupo C (5) quando comparados com o Grupo A (45). Este facto condiciona o presente estudo já que

o ideal seria uma amostra maior e com semelhante número de doentes entre os grupos, mas tal não foi possível.

Comparando os grupos B e C com o grupo A quanto a características demográficas (género, idade, tempo em hemodiálise) e outros dados clínicos (presença/ausência de diabetes) verificamos não existirem diferenças estatisticamente significativas em nenhum parâmetro, embora a idade média fosse superior no Grupo C em relação aos Grupos B e A (mas devido ao reduzido tamanho da amostra esta diferença não foi significativa). Este facto poderia enviesar os resultados no que se refere à relação das variáveis em estudo com a mortalidade já que a idade por si só seria uma agravante da mesma. O modelo estatístico utilizado (GLM), que será posteriormente aqui discutido, permitiu compensar para a idade os valores dos parâmetros em estudo.

Relativamente aos parâmetros estudados (no início do estudo e na última análise) nos três grupos, sem aplicação de qualquer teste estatístico, pôde observar-se que as maiores diferenças foram encontradas nos valores da última análise e sobretudo entre os grupos A e C. Observou-se, no Grupo C, valores mais altos no caso da proteína C-reativa e mais baixos na ureia pré-diálise, nPCR, creatinina, fósforo, albumina e prealbumina.

Quanto à percentagem de doentes em risco de desnutrição, verificou-se uma disparidade nos resultados consoante o indicador estudado; este facto reforça a ideia da necessidade de se avaliar sempre um conjunto de marcadores de estado nutricional. Nos grupos A e B, entre o início e a última análise os valores foram semelhantes para cada parâmetro. No grupo C praticamente em todos os

parâmetros se verificou uma subida das percentagens de doentes em risco de desnutrição entre o início e a última análise; também neste grupo a percentagem de doentes em risco de desnutrição nos vários marcadores foi superior aos outros grupos. Surge nesta interpretação novamente o problema do reduzido tamanho amostral, sobretudo no grupo C.

Estudando cada grupo no que respeita à comparação dos valores iniciais com os da última análise, salienta-se que no grupo A houve descida estatisticamente significativa de alguns parâmetros, mas que se mantiveram sempre dentro da normalidade o que se enquadra na caracterização do grupo, já que não havendo no mesmo doentes que sofreram internamento ou morte seria de esperar que os seus valores analíticos se mantivessem dentro da normalidade. No grupo B apenas a prealbumina apresentou valores significativamente diferentes entre o início do estudo e a última análise, mas ao contrário do que seria de esperar subiu (inclusive passou de valores abaixo do recomendado para valores normais); talvez a explicação esteja no facto da última análise poder estar distanciada no tempo até um máximo de três meses antes do internamento e tendo a prealbumina uma semi-vida curta, a sua análise poderá não repercutir a realidade na altura do internamento. Este grupo apresentou também valores de creatinina e albumina iniciais e finais e valores de colesterol total finais inferiores aos valores recomendados, mas cujas diferenças não tinham significado estatístico, talvez devido ao reduzido número da amostra. A proteína C-reativa subiu e foi sempre superior ao normal, mas também sem significado estatístico. De qualquer modo, estes factos indicam-nos que o grupo B, cujos doentes sofreram internamento, apresentou valores relativamente baixos de creatinina, albumina e colesterol total

que são indicadores do estado nutricional, e valores relativamente elevados de proteína C-reativa que é indicadora de estado inflamatório.

No grupo C verificou-se que o nPCR e a creatinina baixaram com significado estatístico entre o início e a última análise, e para valores que podem indiciar desnutrição. Também a ureia pré-diálise desceu com significado estatístico, e embora não haja valores de referência para a mesma nestes doentes, este facto poderá sublinhar a importância da análise da evolução dos valores da mesma na sua relação com a mortalidade. O Kt/V baixou, e a diferença foi estatisticamente significativa, mas os valores estiveram sempre dentro da normalidade; mesmo assim será importante analisar não só os seus valores absolutos, mas também a evolução dos mesmos, uma vez que baixaram na análise antes da morte. A albumina e a prealbumina apresentaram descidas acentuadas do início para a última análise, passando de valores praticamente normais para valores bastante inferiores; a proteína C-reativa apresentou uma subida marcada e para valores muito superiores ao recomendado. O facto de estas diferenças não terem significado estatístico pode dever-se ao facto do tamanho deste grupo ser reduzido e não invalida que estes parâmetros devam ser analisados quando se acompanha a evolução nutricional/inflamatória dos doentes em hemodiálise.

Desta análise inicial e final dentro de cada grupo podemos constatar que foi no grupo C que mais parâmetros variaram e que apresentaram diferenças estatisticamente significativas, o que poderá estar relacionado com o facto de a morte (ou as patologias a que conduzem à mesma) ser precedida por um estado geral de saúde mais débil e que se instala durante um período de tempo maior, cujo desfecho trágico pode ser mais acertadamente previsto pelas descidas (ou subida, no caso da proteína C-reativa) dos referidos parâmetros.

Comparando os grupos cujos doentes foram internados ou morreram com o grupo em que tal não aconteceu, verificou-se que inicialmente não havia diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos. Comparando os valores da última análise salienta-se o valor mais elevado e acima do normal da proteína C-reactiva nos grupos de doentes que foram internados ou morreram, sugerindo presença de inflamação. Neste último grupo (C), os valores de ureia pré-diálise, Kt/V, fósforo, transferrina, nPCR, albumina e prealbumina eram também mais baixos relativamente ao grupo A (e com significado estatístico), mas apenas estes três últimos parâmetros foram inferiores ao recomendado. Releva-se, assim, a importância do estudo destes parâmetros no acompanhamento de doentes em hemodiálise, já que alterações nos mesmos sugerem um pior prognóstico para o paciente.

Finalmente, na análise do Modelo Linear Generalizado (GLM) comparou-se os três grupos simultaneamente quanto ao efeito de diversos parâmetros nas variáveis em estudo (efeito do tempo, do último estado, do género, e da presença/ausência de diabetes). Em relação à ureia pré-diálise, nPCR, fósforo, Kt/V, IMC, colesterol total, triglicédeos, percentagem do peso actual em relação ao Peso de Referência e aumento de peso inter-dialítico, não se encontrou nenhuma relação com os factores em estudo. As variáveis creatinina, transferrina, albumina e prealbumina estavam relacionadas com significado estatístico com a proteína C-reactiva, o que nos parece indicar que a descida destes parâmetros terá a ver com a presença de inflamação reflectida pelos valores da proteína C-

reactiva elevada. Este facto vem confirmar o que está descrito na literatura: sabe-se que as concentrações séricas dos marcadores bioquímicos diminuem como resposta à ingestão inadequada de proteínas, mas também durante processos inflamatórios crónicos ou mesmo agudos^{10,28}. Neste trabalho, a descida nos valores de creatinina, transferrina, albumina e prealbumina, sobretudo no grupo dos doentes que morreram, parecem ser devidas à presença de inflamação. De qualquer modo, na análise do GLM os valores de creatinina, transferrina, albumina e prealbumina estavam compensados para valores normais de proteína C-reactiva e apresentavam mesmo assim diferenças entre os grupos, baixando nos grupos B e C; acontece que estas descidas não foram estatisticamente significativas mas talvez o fossem se os grupos tivessem maior número de pessoas e neste caso estas variáveis e a proteína C-reactiva poderiam considerar-se predictores independentes da sobrevivência nos doentes em hemodiálise, facto este verificado nos estudos de Pecoits-Filho e col³¹ e também de Ikizler TA e col³⁰.

Ainda no GLM, a única variável que apresentou uma relação estatisticamente significativa com o último estado dos doentes foi a proteína C-reactiva que apresentou valores muito superiores e muito superiores ao recomendado nos grupos B e C, respectivamente, indicando presença de inflamação nestes doentes. Importa aqui introduzir novamente o estudo de Ikizler TA e col.³⁰, que possui semelhanças com o presente estudo no facto de usar uma metodologia semelhante, avaliando a associação de marcadores nutricionais e inflamatórios com a morbilidade traduzida em internamentos de doentes hemodialisados. Estes autores mostraram que o estado nutricional (avaliado pela albumina, prealbumina,

creatinina, transferrina e impedância bioelétrica) e inflamatório (avaliado pela proteína C-reativa) prevêm independentemente a hospitalização. No presente estudo tal não foi possível, já que como se referiu apenas a proteína C-reativa pareceu poder ser um predictor de internamento e também, neste caso, de morte. Apesar do número de doentes do presente estudo ser semelhante ao de Ikizler TA e col.³⁰ (73), eles registaram um maior número de doentes com pelo menos um internamento (25 Vs 12); talvez seja esta a justificação para as conclusões a que conseguiram chegar.

A título de consideração final deste trabalho salienta-se o facto de a proteína C-reativa, indicadora do estado inflamatório, ser a única variável que apresentou diferenças estatisticamente significativas quando se comparou simultaneamente os três grupos, verificando-se que estava acima do normal na última análise nos doentes que foram internados ou que morreram. Aliando o facto de a mesma se correlacionar negativamente e com significado estatístico com os indicadores bioquímicos de estado nutricional estudados já referidos, fica reforçada neste trabalho a relação entre o processo inflamatório e o estado nutricional dos doentes em hemodiálise e a influência dos mesmos no seu prognóstico. Sugere-se, assim, que indicadores bioquímicos de estado nutricional baixos com valores simultâneos de proteína C-reativa altos indiciem duas hipóteses: a presença de inflamação com a consequente mobilização de proteínas de fase aguda faz diminuir a síntese de proteínas indicadoras do estado nutricional; a outra hipótese é que o doente poderá estar desnutrido não só devido a uma diminuição da ingestão alimentar (por perda de apetite relacionada com a inflamação) mas devido à presença da inflamação que leva a um maior stress no organismo e

consequente elevação do gasto metabólico, sugerindo-se que nestes doentes o aporte energético - proteico seja aumentado. Provavelmente ambas as situações ocorrerão em simultâneo, não se conhecendo bem a relação causa - efeito no que respeita à desnutrição e à inflamação. Sabe-se é que estas ocorrências (inflamação/desnutrição, em conjunto ou separadamente) se relacionam com a mortalidade dos doentes em hemodiálise^{31,32}.

Mais estudos serão necessários sobre indicadores de estado nutricional e outros dados analíticos, marcadores inflamatórios, e sua relação com a sobrevivência dos doentes em hemodiálise, sobretudo em Portugal onde há pouca investigação neste sentido.

Mais concretamente em relação ao presente estudo, constitui um objectivo futuro avaliar a evolução (desde o início do estudo, mensalmente até à última análise) dos marcadores de estado nutricional e dos outros dados em análise na sua relação com o prognóstico dos doentes dos três grupos. Seria também muito importante aumentar o tamanho da amostra, recorrendo para tal a outros centros de hemodiálise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Mahan, LK; Stump, ES. Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy, 10th ed. USA: W. B. Saunders; 2000.
 - 2- Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. Am J Kid Dis 1993; 21: 125-37.
 - 3- Reyes MJ, Ude F, Sánchez R, Mon C, Iglesias P, Díez JJ, *et al.* Inflammation and malnutrition as predictors of mortality in patients in hemodialysis. J Nephrol. 2002; 15: 136-143.
 - 4- Ikizler TA, Greene J, Wingard RL, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. Am J Soc Nephrol. 1995 ; 6 : 1386 – 1391.
 - 5- Hakim RM, Lazarus MJ. Initiation of dialysis. J Am Soc Nephrol. 1995 ; 6 : 1319 – 1328.
 - 6- Achiado SR, Moore Lw, Latour PA. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of dialysis patients. Kidney Int 1983 (Suppl); 24: S119-S203.
 - 7 – National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK K/DOQI); Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure – Adult Guidelines in Maintenance Dialysis; 2002.
 - 8- Chertow GM, Ackert K, Lew NL, Lazarus M, Lowrie EG. Prealbumin is as important as albumin in the nutritional assessment of hemodialysis patients. Kidney Int. 2000 Dec; 58(6): 2512-2517.
 - 9- Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Risk factor paradox in hemodialysis: better nutrition as a partial explanation. ASAIO J. 2001 Jan-Feb; 47(1): 74-81.
 - 10- Morrel M, Avram M. Prealbumin – a Nutritional Marker – Predicts Survival in Dialysis Patients. Dialysis Times. 2001 Aug; 8(1): 1-7.
-

11- Stenvinkel P, Bergstrom J, Kaysen GA, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:953-60.

12- Heymsfield SB, Tighre A, Wang Zm. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. *Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia. 1984; 812.

13- Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr*. 1984;40: 808.

14- Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, et al. Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis*. 1990; 16:32.

15- Formico C, Atkinson MG, Nyulasi I, et al. Body composition following hemodialysis: studies using dual energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Osteoporosis Int*. 1993; 3:192.

16- Stenver DI, Gotfredsen A, Hilstead J, Nielsen B. Body composition in hemodialysis patients measured by dual energy x-ray absorptiometry. *AM J Nephrol*. 1995; 15:105.

17- Glomowitz LA, Monteon FJ, Grsvenor M, et al. Effect of energy intake on nutritional status in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1989; 35: 704.

18- Detsky AS, McLarghlin JR, Baker JP, et al. What is Subjective Global Assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr*. 1987; 11:8.

19- Canada – USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7:198.

- 20- Maroni BJ, Stafferd C, Young VR, et al. Mechanisms permitting nephritic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein – restricted diet. *J Clin Invest.* 1997; 99:2479.
- 21- Kopple JD. Uses and limitations of the balance technique. *J Parenter Enteral Nutr.* 1987. 11:579.
- 22- Lowrie EG, Huang WH, Lew NL. Death risk predictors among peritoneal dialysis and hemodialysis patients: A preliminary comparison. *Am J Kidney Dis.* 1995.; 26:220.
- 23- Neyra NR, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Serum transferrin and serum prealbumin are early predictors of serum albumin in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2000 Oct; 10(4): 184-190.
- 24- Cano J. Metabolism and clinical interest of serum transthyretin (prealbumin) in dialysis patients. *Cin Chem Lab Med.* 2002 Dec; 40(12): 1313-1319.
- 25- Charney P, Malone A. *Ada Pocket Guide to Nutrition Assessment.* American Dietetic Association; 2004.
- 26- Keshoviah P. Lean body mass estimation by creatinine Kinetics. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4: 1475.
- 27- Sreedha R, Morrell M, Bianco M, Batish R, Avram M, Mittman N. Prealbumin Is the Best Nutritional Predictor of Survival in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1996 Dec; 28(6): 937-942.
- 28- Ando Y. [Immunological and serological laboratory tests: transthyretin]. *Rinsho Byori.* 2005 Jun; 53(6): 554-557.
- 29- Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutritional assessment. *J AM Diet Assoc.* 2004 Aug; 104(8): 1258-1264.
-

30- Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int.* 1999; 55(5): 1945-1951.

31- Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Bergstrom J, et al. Revisão: Desnutrição, inflamação e aterosclerose (síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrologia* 2002;24:136-46.

32- Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P. The prognostic impact of fluctuating levels of C-reactive protein in Brazilian haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2803-2809.

33- Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:1205-13.

34- Carmo I, Teles G, Medina L, Reis L, Carreira M, Camolas J, Santos O. Distribuição do Índice de Massa Corporal em Portugal Continental (Resultados Preliminares); Fundação para a Ciência e Tecnologia; Lisboa, 29 de Setembro de 2004.

35- Aparício M, Cano N, Chauveau P, et al. Nutritional status of hemodialysis patients: a french national cooperative study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1679-86.

36- Salas-Salvadó J, et al. *Nutrition Y Dietética Clínica*. Barcelona: Masson, 2000.
