

POLIANA COELHO CABRAL

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE
NEFROPATAS CRÔNICOS SUBMETIDOS A
TRATAMENTO DIALÍTICO**

Tese apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-Graduação em
Nutrição do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco, para obtenção do **Grau de
Doutor em Nutrição.**

RECIFE

2004

Cabral, Poliana Coelho

Avaliação do estado nutricional de nefropatas crônicos submetidos a tratamento dialítico / Poliana Coelho Cabral. – Recife : O Autor, 2004.

147 folhas : il., , tab., gráf., quadros.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição, 2004.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Nutrição clínica – Avaliação nutricional. 2. Antropometria – Pacientes de hemodiálise. 3. Micronutrientes (Vitamina A, Ferro, Zinco) – Perfil bioquímico e dietético. I. Título.

613.2.03

CDU (2.ed.)

UFPE

613.28

CDD (21.ed.)

BC2004-534

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
DOUTORADO EM NUTRIÇÃO

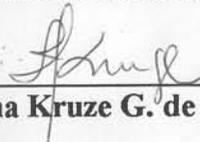
ORIENTADOR

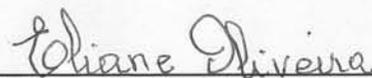
POLIANA COELHO CABRAL

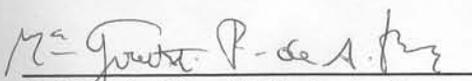
AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE
NEFROPATAS CRÔNICOS SUBMETIDOS A TRATAMENTO
DIALÍTICO

Tese Defendida em 27/10/2004

Banca Examinadora:


Profª Ilma Kruze G. de Arruda


Profª Eliane Cunha M. de Oliveira


Drª Maria Goretti P. de A. Burgos


Profª Ana Célia de O. Santos


Profª Florisbela de A. C. e Siqueira Campos

RECIFE
2004

ORIENTADOR

Professor Doutor Alcides da Silva Diniz, Professor Adjunto do
Departamento de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco.

**“Não há nada como um sonho
para criar o futuro.”**

Victor Hugo

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Luiz e Nena**, por terem estimulado desde cedo em mim o interesse pela ciência, e por acreditarem que a educação é o bem mais precioso que se pode deixar aos filhos.

A minha irmã caçula **Cati**, com quem sempre compartilhei todos os bons e maus momentos da minha vida.

Ao **meu filho**, que ainda não nasceu, mas que já sofre comigo todas as angústias da finalização de uma tese de doutorado.

Ao meu companheiro e amigo **José**, pela paciência em aceitar todos os momentos em que estive ausente.

Aos **pacientes renais crônicos**, que apesar de todas as dificuldades, não desanimam, não se deixam abater. Admiro muito a coragem de todos vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. **Alcides da Silva Diniz**, a quem devo muito mais do que uma orientação competente e segura. Obrigada por toda a atenção dispensada a uma orientanda gestante e estressada.

À Profa. **Ilma Kruze Grande de Arruda**, pela solidariedade e por estar sempre disposta a ajudar nos momentos difíceis.

À Coordenação de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.

À chefia do serviço de nutrição do Hospital das Clínicas/UFPE pela compreensão no ajuste da carga horária.

Aos professores do laboratório de Nutrição Clínica do Departamento de Nutrição **Tânia Fell e Ana Melo** e a secretária **Maria de Jesus Araújo**, pela ajuda nos momentos de necessidade.

À secretária da Pós-graduação em Nutrição **Neci**, por cuidar tão bem de nossa vida acadêmica.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho

SUMÁRIO:

Resumo.....	11
Abstract.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Considerações Gerais.....	13
1.2. Justificativa.....	16
1.3. Objetivos.....	17
1.3.1. Geral.....	17
1.3.2. Específicos.....	17
1.4. Metodologia.....	18
1.4.1. Estruturação da tese.....	18
1.4.2. Desenho do estudo	18
1.4.3. Casuística.....	19
1.5. Referências bibliográficas.....	21
2. ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO.....	23
2.1. Primeiro Artigo: Revisão da Literatura.....	24
2.1.1. Alterações metabólicas e funcionais do zinco em pacientes com insuficiência renal crônica.....	24 26
- Resumo.....	27
- Abstract.....	28
- Resumen.....	29
- Introdução.....	30
- Aspectos metabólicos e fisiológicos do zinco.....	32
- Insuficiência renal crônica (IRC) e deficiência de zinco.....	34
- Complicações da uremia associadas ao zinco.....	39
- Conclusões.....	41
- Referências bibliográficas.....	
2.2. Segundo Artigo: Revisão da Literatura.....	50
2.2.1. Distúrbios da vitamina A e do ferro em pacientes submetidos à hemodiálise	50
- Resumo.....	53
- Abstract.....	54
- Resumen.....	55
- Introdução.....	56
- Aspectos fisiológicos e metabólicos da vitamina A e do ferro.....	57
- IRC e elevação dos níveis séricos de vitamina A	60
- IRC e metabolismo anormal do ferro.....	64
- Considerações finais.....	69
- Referências bibliográficas.....	70
2.3. Terceiro Artigo: Artigo Original.....	75
2.3.1. Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise.....	75
- <u>RESUMO</u>	77
- <u>ABSTRACT</u>	78
- <u>INTRODUÇÃO</u>	79
- <u>METODOLOGIA</u>	80

Desenho do estudo e Casuística.....	80
Avaliação antropométrica e bioquímica.....	80
Avaliação Dietética.....	81
Processamento e Análise dos Dados.....	82
Considerações éticas	82
- RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
Características sócio-econômicas e demográficas.....	83
Características antropométricas e bioquímicas.....	83
Características do Consumo Alimentar.....	86
- Conclusões.....	92
.	93
- TABELAS	96
- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
2.4. Quarto Artigo: Artigo Original.....	102
2.4.1. Vitamin A and zinc status in patients on maintenance hemodialysis.....	104
- SUMMARY	105
- INTRODUCTION	106
- METHODS	106
Study design and case series.....	107
Biochemical assessment.....	108
Analytic approach and statistical method.....	109
Ethical considerations.....	109
- RESULTS	110
- DISCUSSION	117
- TABLES	118
- REFERENCES	
2.5. Quinto Artigo: Artigo Original.....	122
2.5.1. Iron deficiency and anemia in patients on regular hemodialysis.....	122
- SUMMARY	124
- INTRODUCTION	125
- METHODS	126
Study design and patient selection.....	126
Biochemical assessment.....	126
Analytic approach and statistical method.....	128
Ethical considerations.....	128
- RESULTS	129
- DISCUSSION	130
- TABLES	136
- REFERENCES	138
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	142
3.1. Referências bibliográficas.....	146
4. ANEXOS.....	147

Resumo

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma síndrome clínica caracterizada pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais. A ocorrência de distúrbios nutricionais tem sido descrita como evento nosológico comumente encontrado nesses pacientes, elevando significativamente o risco de morbi-mortalidade. O objetivo desse estudo foi o de avaliar o estado nutricional de pacientes com IRC submetidos a tratamento dialítico na cidade do Recife, sendo os resultados apresentados na forma de artigos de divulgação científica. Foram elaborados dois artigos de revisão, abordando o papel dos micronutrientes zinco, vitamina A e ferro, nos pacientes urêmicos em diálise. Os dados primários subsidiaram três artigos originais, descrevendo o perfil antropométrico, bioquímico e dietético desses pacientes, bem como a interferência do procedimento dialítico nos níveis séricos de zinco e vitamina A. O delineamento metodológico, nos artigos de revisão, foi do tipo descritivo, de base documental e, para os artigos originais, foi utilizado estudo de corte transversal, onde foram acoplados um grupo controle e um módulo de análise prospectiva do tipo antes/depois. Os resultados evidenciaram 18,9% de baixo peso e 54,1% de hipoalbuminemia. Com relação à dieta, o consumo de macro e micronutrientes mostrou-se satisfatório, exceto para o cálcio e a vitamina A, onde a ingestão foi inferior a 50 e 70% do valor diário recomendado, respectivamente. A média do retinol sérico nos pacientes em hemodiálise ($2,50 \pm 0,86 \mu\text{mol/L}$) foi maior ($p= 0,000$) do que a encontrada nos indivíduos saudáveis ($1,26 \pm 0,86 \mu\text{mol/L}$). Quase 50% dos pacientes apresentaram hipozincemia e não foi observada interferência do procedimento dialítico nos níveis séricos de vitamina A e zinco. A prevalência de anemia foi bastante elevada (52,4%), apesar do uso da eritropoietina recombinante humana e do suplemento intravenoso de ferro. No entanto, os valores elevados de ferritina sérica, associados aos baixos níveis de capacidade total de ligação do ferro, seriam muito mais sugestivos da influência de um possível processo inflamatório do que de uma deficiência absoluta do mineral. Os achados evidenciaram um perfil nutricional peculiar, quando comparado aos relatados na literatura internacional, mostrando a necessidade de um monitoramento contínuo desses pacientes, no sentido de

subsidiar informações para o uso na prática clínica, de modo a propiciar uma intervenção terapêutica mais apropriada.

Abstract

Chronic renal failure (CRF) is a clinical syndrome characterized by the slow, progressive and irreversible loss of renal functions. The occurrence of nutritional disorders has been described as a nosological event that is commonly found in these patients and significantly increases morbidity and mortality risks. This study aimed to evaluate the nutritional state of CRF patients on dialysis treatment in Recife, Brazil. The study results will be presented through scientific articles. Two review articles dealt with the role of zinc, vitamin A and iron as micronutrients in uremic patients on dialysis. The primary data were the basis for three original articles that describe these patients' anthropometric, biochemical and diet profiles, as well as how the dialysis procedure interferes in serum zinc and vitamin A levels. The review articles were guided by a descriptive methodology based on documentary analysis. For the original articles, a cross-sectional study was carried out, combining a control group with a prospective before-and-after frame. Results demonstrate that 18.9% of the patients were underweight, while 54.1% suffered from hypoalbuminemia. What diet is concerned, macro- and micronutrient consumption revealed to be satisfactory, except for calcium and vitamin A, with intake below 50 and 70% of the daily recommended value, respectively. Average serum retinol levels in patients on hemodialysis ($2.50 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) were higher ($p= 0.000$) than in the healthy group ($1.26 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$). Almost 50% of the patients displayed hypozincemia. We did not find any interference of the dialysis procedure in serum vitamin A and zinc levels. The prevalence of anemia was quite high (52.4%), in spite of the use of recombinant human erythropoietin and intravenous iron supplementation. However, high serum ferritin values in combination with low levels of total iron binding capacity would be much more a sign of a possible inflammation process than of an absolute iron deficiency. The findings disclose a peculiar nutritional profile in comparison with findings in international literature, revealing the need to permanently monitor these patients with a view to obtaining information for use in clinical practice, so as to provide for a more appropriate therapeutic intervention.

1. INTRODUÇÃO:

1.1. Considerações Gerais:

A insuficiência renal crônica (IRC) é uma síndrome clínica decorrente da perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais (Riella & Pecoits-Filho, 2003).

A incidência e a prevalência de pacientes com IRC terminal, necessitando de diálise ou transplante, continua aumentando progressivamente no Brasil e em todo o mundo. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2002, havia cerca de 54.523 pacientes em tratamento dialítico no Brasil, sendo que cerca de 19% deste total encontravam-se na Região Nordeste (Sociedade..., 2003). Por outro lado, pouco se sabe sobre dados epidemiológicos de pacientes com IRC no período anterior à diálise, embora, as estimativas sejam de uma prevalência 10 a 50 vezes mais elevada do que aquela observada em nefropatas crônicos em tratamento dialítico (Sesso, 2002).

A IRC é acompanhada de alterações orgânicas significativas, resultando em distúrbios no metabolismo de todos os nutrientes (Martins & Riella, 2001). Como consequência, esses pacientes estão propensos a déficits nutricionais importantes, o que tem sido relatado com frequência na literatura, tanto na fase pré-dialítica, assim como durante toda a fase dialítica. Estima-se que em todo o mundo, 6 a 8% dos indivíduos submetidos a tratamento de diálise, sofram de desnutrição protéico-calórica grave, e cerca de 33% de desnutrição leve a moderada (Dwyer et al, 1998; Kopple, 1999; Martins & Riella, 2001).

A causa da desnutrição no tratamento dialítico é multifatorial, incluindo distúrbios no metabolismo protéico e energético, alterações hormonais e ingestão alimentar

deficiente, principalmente devido à anorexia, náuseas e vômitos relacionados ao estado de toxicidade urêmica (Wolfson, 1997; Mirete, 1999).

A desnutrição eleva significativamente o risco de morbi-mortalidade em pacientes submetidos a tratamento dialítico. Esta associação é de tal magnitude que a desnutrição protéico-calórica (Leavey et al., 1998; Wolfe et al., 2000), ao lado da adequação da diálise (Held et al., 1996), figura entre os principais determinantes da ocorrência de enfermidades e letalidade nos pacientes urêmicos.

A ocorrência de outros distúrbios nutricionais tem sido descrita como evento patológico comumente encontrado nos pacientes renais crônicos. Segundo Martins (2001), a IRC é um processo dinâmico, com várias alterações metabólicas, hormonais e bioquímicas, podendo modificar o metabolismo das vitaminas e dos oligoelementos, sendo que a extensão dessas anormalidades depende de muitos fatores, dentre eles o grau de comprometimento da função renal e o tipo de tratamento empregado. De acordo com Chazot & Kopple (1997), na IRC, esses micronutrientes podem ser perdidos ou acumulados no organismo. Para esses autores, as principais causas desses distúrbios estariam associadas, à degradação ou à produção diminuída pelos rins, às perdas ocasionadas pela diálise, à ingestão alimentar deficiente e às interações droga-nutrientes.

O tratamento dialítico contribui, em algum grau, para a manutenção da função excretora e metabólica, porém, não possui nenhum efeito endócrino. Além disso, a diálise não é um procedimento seletivo, logo, muitas substâncias essenciais, incluindo algumas vitaminas e oligoelementos, podem ser eliminadas junto com metabólitos indesejáveis. (Makoff, 1999)

Tão importante quanto o risco de deficiência de vitaminas e minerais é a compreensão dos perigos do seu acúmulo, o que pode resultar em toxicidade, principalmente, se houver suplementação inadequada (Chazot & Kopple, 1997; Makoff, 1999; Martins, 2001). As vitaminas apresentam diferentes características de alterações na IRC. Enquanto que as hidrossolúveis são freqüentemente, perdidas no procedimento dialítico, em uma taxa maior que a excreção urinária normal, as lipossolúveis, que se constituem em moléculas maiores, podem ser retidas. (Gallego et al., 1997)

O ser humano não sintetiza a grande maioria das vitaminas, desse modo, um aporte adequado deve ser fornecido mediante uma alimentação balanceada. No entanto, às restrições impostas pela dieta e a anorexia, que são ocorrências tão comuns nesses pacientes, têm limitado, sobremaneira, a ingestão adequada de nutrientes. (Rocco & Blumenkrantz, 2001)

No que se refere aos oligoelementos, os mecanismos responsáveis pelos estados de deficiências ou excessos, na IRC, permanecem obscuros. Segundo Gilmour et al (1998), esses micronutrientes possuem vias regulatórias que possibilitam a manutenção de suas concentrações teciduais mesmo na ocorrência de variações no suprimento alimentar.

Por outro lado, inúmeras são as razões para que os pacientes com IRC tenham risco de deficiências ou mesmo de excessos que podem, inclusive, levar a um estado de toxicidade. Dentre elas, podemos citar: falhas nos mecanismo de excreção podendo levar ao déficit ou ao acúmulo; contaminação durante o procedimento de diálise; perdas através das membranas dialíticas; restrições alimentares; anorexia, além do uso de certos medicamentos. (Vanholder et al., 1997; Gilmour et al., 1998)

Além da avaliação antropométrica e do consumo alimentar serão abordados três nutrientes, o zinco a vitamina A e o ferro que, reconhecidamente apresentam consideráveis alterações nos pacientes renais crônicos submetidos a tratamento dialítico, e que por esse motivo exigem a elaboração de estudos, com o objetivo de esclarecer pontos obscuros relacionados a seus distúrbios metabólicos.

1.2. Justificativa:

Apesar de não existir dados fidedignos no Brasil sobre a incidência e prevalência da insuficiência renal crônica, observa-se hoje um aumento acentuado do número de casos, muito provavelmente devido ao envelhecimento populacional e suas conseqüências, em termos de doenças crônicas não transmissíveis, como o diabetes e a hipertensão, duas das principais causas de IRC.

A importância do estado nutricional, como fator intrinsecamente associado ao prognóstico do paciente com IRC, requer um constante monitoramento desses pacientes. No entanto, a interpretação de alguns desses achados nutricionais tem gerado controvérsias, situando o tema ainda no domínio da polêmica. Déficits, excessos, distúrbios metabólicos têm sido relatados por vários autores, porém esses resultados têm sido analisados, muitas vezes, sob diferentes lógicas conceituais, levando a conclusões que nem sempre convergem para o consenso. Esse estado-da-arte tem deixado, ainda, várias indagações importantes, cujas respostas poderiam subsidiar a prática na rotina clínica, a exemplo do consumo, necessidades, recomendações e restrições quanto ao uso de vitaminas e oligoelementos nos pacientes com IRC.

Desse modo, levando-se em consideração todos os questionamentos, lacunas e indefinições que permeiam o objeto de estudo, procurou-se avaliar o estado nutricional,

nos seus aspectos antropométricos, bioquímicos e dietéticos, nos pacientes com IRC, visando contribuir para uma melhor compreensão do quadro nutricional no paciente urêmico e com isso não apenas propiciar uma abordagem terapêutica mais apropriada, mas, sobretudo, promover uma melhor qualidade de vida desses indivíduos.

1.3. Objetivos:

1.3.1. Geral:

- Avaliar o estado nutricional de pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC), submetidos à hemodiálise regular na cidade do Recife – Pernambuco.

1.3.2. Específicos:

- Caracterizar a população de estudo segundo variáveis demográficas e sócio-econômicas.
- Avaliar o estado nutricional pelo índice de massa corporal (IMC) e pelas concentrações séricas de albumina.
- Estimar o consumo alimentar e a adequação dietética de macro e micro nutrientes.
- Analisar os níveis séricos de zinco, vitamina A e ferro e as concentrações de hemoglobina e hematócrito.
- Investigar a interferência do processo dialítico nos níveis séricos de zinco e vitamina A.

1.4. Metodologia:

1.4.1. Estruturação da tese:

A tese foi elaborada na forma de artigos de divulgação científica. Dois artigos de revisão da literatura, com o objetivo de gerar informações sobre os distúrbios metabólicos do zinco, da vitamina A e do ferro em pacientes com IRC submetidos a tratamento dialítico (vide seções 2.1 e 2.2). Três artigos originais, abordando os aspectos antropométricos, bioquímicos e dietéticos dos pacientes com IRC, bem como a investigação da interferência do tratamento dialítico nos níveis séricos de zinco e vitamina A (vide seções 2.3, 2.4 e 2.5).

1.4.2. Desenho do estudo:

O delineamento metodológico, nos artigos de revisão, foi do tipo descritivo, de base documental, centrando-se na análise e síntese de fontes bibliográficas, a exemplo de revistas indexadas (Medline e Lilacs), livros técnicos, teses e dissertações acadêmicas, publicações de organismos internacionais, e pesquisas na internet, utilizando-se das palavras-chave: *chronic renal failure, micronutrients, zinc, vitamin A, iron, anemia and haemodialysis*. Para os artigos originais foi utilizado estudo do tipo transversal, com base no modelo epidemiológico descritivo, visando avaliar o estado nutricional, o consumo alimentar e os níveis séricos de zinco, vitamina A e ferro em portadores de IRC submetidos à hemodiálise. Na análise das concentrações séricas de zinco e vitamina A, constituiu-se um grupo controle, composto por indivíduos saudáveis, que foi utilizado como padrão de referência para interpretação dos níveis séricos desses micronutrientes. Esse grupo foi comparável a série de pacientes com IRC, concernente as variáveis, sexo, idade e procedência e, objetivando medir a interferência do procedimento dialítico nos

níveis séricos de zinco e vitamina A se acrescentou ao estudo um módulo metodológico de análise prospectiva do tipo antes/depois.

1.4.3. Casuística:

Foram selecionados os pacientes atendidos no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) que preencheram os seguintes critérios de elegibilidade:

a) Critérios de Inclusão:

Pacientes renais crônicos pertencentes ao programa de hemodiálise regular do HC/UFPE; idade entre 20 e 80 anos; concordar em participar do estudo.

b) Critérios de Exclusão:

Pacientes com outro tipo de patologia crônica e consumptiva associada, que certamente também influenciam na determinação do estado nutricional, consumo e utilização de nutrientes, tipo: câncer; lúpus eritematoso sistêmico (LES); doença hepática crônica (DHC); doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); cardiopatia congestiva e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS).

Com base nos parâmetros citados, a amostra foi de 37 indivíduos, o que correspondeu a 78,7% do total de pacientes do HC/UFPE. Amostra que foi utilizada na geração dos dados para o estudo antropométrico e dietético. No entanto, a necessidade do jejum para as análises bioquímicas, associada à perda de alguns desses pacientes por transferência, internamento hospitalar ou morte, restringiu muito o número amostral (n final=28), obrigando a captação de pacientes em outra unidade de hemodiálise. Desse modo, a Nefroclínica, localizada a Praça Sérgio Loreto 267 – Ilha do Leite/Recife, foi escolhida

pela semelhança, tanto no tratamento oferecido, quanto na clientela atendida. Esse novo centro de hemodiálise possuía 153 pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), dos quais 49 pertenciam ao primeiro turno de tratamento (6 às 10h). Desse modo, após a aplicação de todos os critérios de elegibilidade mais a obrigatoriedade do primeiro turno, devido à necessidade do jejum noturno, a amostra para os parâmetros bioquímicos, oriunda dos dois centros, ficou em 61 pacientes (28 do HC/UFPE e 33 da Nefroclínica).

Conforme pode ser observado na Tabela 1, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes dos dois centros de tratamento, no que diz respeito a algumas variáveis que caracterizam a amostra.

Tabela 1 – Dados antropométricos, bioquímicos e tempo de tratamento, de pacientes submetidos à hemodiálise (HD) regular no Hospital das Clínicas/UFPE e na Nefroclínica – Recife/2003

Variáveis	HC/UFPE (n=28)			Nefroclínica (n=33)			Valor de p**
	X	±	DP	X	±	DP	
Idade (anos)	50,3	±	16,3	44,9	±	15,5	0,1865
IMC (Kg/m ²)	22,0	±	3,8	22,9	±	4,3	0,3888
Tempo de HD* (meses)	32,5	±	46,2	49,6	±	34,1	0,1033
Kt/V**	1,55	±	0,28	1,51	±	0,34	0,6245
Albumina sérica (g/dl)	3,33	±	0,40	3,49	±	0,30	0,0812

*Kt/V= Um dos índices de remoção de uréia

**Teste t de Student

1.5. Referências Bibliográficas:

Chazot, C., Kopple, J.D. Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure. In: Kopple, J.D., Massry, S.G. *Nutritional Management of Renal Disease*. New York: Williams & Wilkins, 1997. p. 415-477.

Dwyer, J.T.; Cunniff, P.J.; Maroni, B.J.; Kopple, J.D.; Burrowea, J.D.; Powers, S.N. et al. The hemodialysis (HEMO) pilot study: Nutrition program and participant characteristics at baseline. *Journal of Renal Nutrition*, Orlando, v.8, p.11-20, 1998.

Gallego, A.S., Valle, P. S., García, M.G. Soporte nutricional en la insuficiencia renal crónica (IRC). In:Rodríguez, M.H. & Gallego, A.S. *Tratado de Nutrición*. Diaz de Santos: Madri, 1999, p. 1065-1105.

Gilmour, E.R., Hartley, G. H., Goodship, T.H. Trace elements and vitamins in renal disease. In: Mitch, W.E., Klahr, S. *Handbook of Nutrition and the Kidney*, 3. ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 1998. P. 107-122.

Held, P.J., Port, F.K., Wolfe, R.A., Stannard, D.C., Carroll, C E., Daugirdas, J.T., Bloembergen, W.E., Greer, J.W., Hakim, R.M. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney International*, New York, v.50, p. 550-556, 1996.

Kopple, J.D. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. *Journal Nutrition*, v.29 (Suppl.1), p. S247-S251, 1999.

Leavey, S.F., Strawderman, R.L., Jones, C.A ., Port, F.K., Held, P. J. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, Duluth, v. 31, p. 997-1006, 1998.

Makoff, R. Vitamin replacement therapy in renal failure patients. *Minerals Electrolyte Metabolism*, v.25, n. 4 - 6, p.349-351, 1999.

Martins, C. Vitaminas e Oligoelementos na Insuficiência Renal. In: Riella, M.C., Martins, C. *Nutrição e o Rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 43-57.

Martins, C.; Riella, M.C. Nutrição e Hemodiálise. In: Riella, M.C.; Martins C. *Nutrição e o Rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 114-131.

Mirete, J.O. Nutrición en las enfermedades renales. In: Rodríguez, M. H., Gallego, A. S. *Tratado de Nutrición*. Diaz de Santos: Madri, 1999, p. 1065-1105.

Riella, M.C.; Pecoits-Filho R. Insuficiência Renal crônica – Fisiopatologia da Uremia. In: Riella, M.C. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 661-690.

Rocco, M.V., Blumenkrantz, M.J. Nutrition. In: Daugirdas, J.T., Blake, P.G. Ing, T.I. *Handbook Of Dialysis*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 420-445.

Sesso, R. Epidemiologia da insuficiência renal crônica no Brasil. In: Ajzen H, Schor N. *Nefrologia – Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar/UNIFESP/Escola Paulista de Medicina*. São Paulo: Manole, 2002. p.195-209.

Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) - Censo SBN 2002: Dados consolidados por estado. Disponível na Internet: www.sbn.org.br/. Acesso em 15 dez. 2003.

Vanholder, R., Cornelis, R., Dhondt, A., Ringoir, S. Trace element metabolism in renal disease and renal failure. In: Kopple, J.D. & Massry, S. G. *Nutritional Management of Renal Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 395-414.

Wolfson, M. Causes, manifestations and assessment of malnutrition in chronic renal failure. In: Kopple, J.D. & Massry, S. G. *Nutritional Management of Renal Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. P. 245-256.

Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Daugirdas, J.T., Agodoa, L.Y.C., Jones, C.A ., Port, F.K. Body size, Dose of Hemodialysis and Mortality. *American Journal of Kidney Diseases*, Duluth, v. 35, n.1, p. 80-88, 2000.

2. ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO

2.1. Primeiro Artigo Revisão da Literatura

2.1.1. Alterações metabólicas e funcionais do zinco em pacientes com insuficiência renal crônica

**Publicado na Revista Brasileira de Nutrição Clínica
2003; 18(1):31-36**

**Alterações metabólicas e funcionais do zinco em pacientes com
insuficiência renal crônica**

Metabolic and functional zinc disorders in patients with chronic renal
failure

Alteraciones metabólicas y funcionales del zinc en pacientes con
insuficiencia renal crónica

Poliana Coelho Cabral¹ e Alcides da Silva Diniz²

1. Doutoranda em Nutrição – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vice-coordenadora da Residência em Nutrição Clínica do Hospital das Clínicas – UFPE - Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE); 2. Doutor em Nutrição pela UFPE - Professor Adjunto do Departamento de Nutrição - UFPE

Endereço para correspondência: Dra. Poliana Coelho Cabral / Rua Conselheiro Nabuco 559 Apto 201 Casa Amarela Recife/PE CEP: 52070-010 e-mail: pccabral@uol.com.br

Submissão: 24 de julho de 2002

Aceito para publicação: 4 de fevereiro de 2003

Resumo

O objetivo desta revisão foi discutir aspectos que envolvem as alterações metabólicas e funcionais do zinco na falência renal crônica. Até o presente, existem evidências que sugerem que a deficiência de zinco está ligada a muitos dos sintomas urêmicos, incluindo: anorexia, hipogeusia, imunodeficiência, prejuízo na função sexual e polineuropatia. Muitos fatores podem levar a deficiência de zinco na uremia, tais como alterações nos processos de ingestão do alimento, absorção intestinal, utilização e excreção deste elemento. O nível sérico normal de zinco varia de 50-150mcg/ml. Avaliação do estado nutricional de zinco é difícil desde que os testes sanguíneos não se constituem em indicador confiável de sua deficiência. Muitos pacientes urêmicos apresentam baixos níveis plasmáticos de zinco, mas ainda não está claro se a hipozincemia representa uma verdadeira depleção do zinco corporal ou uma mudança do zinco do compartimento extracelular para o intracelular. Com base na presente revisão, pode-se concluir que a pesquisa sobre zinco tem sido conflitante, mas tem se mostrado promissora no tratamento de algumas complicações urêmicas.

Unitermos: insuficiência renal crônica, zinco, micronutrientes

Abstract

The aim of this review was to discuss aspects that involve metabolic and functional zinc disorders in chronic renal failure. Up to now, there are evidences suggesting that zinc deficiency is linked to many uremic symptoms including anorexia, hypogeusia, immunodeficiency, impaired sexual function and polyneuropathy. Many factors could lead to zinc deficiency in uremia, such as alterations in the processes of food intake, intestinal absorption, utilization and excretion of this element. The normal serum zinc levels ranges from 50-150 mcg/ml. Assessment of zinc status is difficult since blood tests are not a reliable indicator of deficiency. Many uremic patients have low plasma zinc levels, but it is not clear whether hypozincemia reflects true total body zinc depletion or a shift of zinc from extracellular to intracellular compartments. On the basis of the present review, it can be concluded that research on zinc has been conflicting but zinc therapy has been shown to be promising in its use in some common uremic complications.

Keywords: chronic renal failure, zinc, micronutrients

Resumen

El objetivo de esta revisión fue discutir los aspectos que envuelven las alteraciones metabólicas y funcionales del zinc en la insuficiencia renal crónica. Hasta el presente, existen evidencias que sugieren que la carencia del zinc puede estar asociada a los síntomas urémicos, incluyendo anorexia, hipogeusia, inmunodeficiencia, perjuicio en la función sexual y polineuropatía. Hay muchos factores que pueden llevar a la deficiencia del zinc en la uremia. Son ellos: las alteraciones en la ingesta de alimentos, absorción, utilización y excreción de este elemento. Concentraciones séricas normales de zinc varían de 50-150 mcg/ml. Su evaluación, sin embargo, es difícil y los testes sanguíneos no constituyen indicador fiable por su imprecisión. Muchos pacientes urémicos presentan bajos niveles plasmáticos de zinc, pero aún no es claro si la hipozincemia representa una verdadera depleción del zinc corporal o un cambio del zinc del compartimiento extracelular para el intracelular. Delante de lo expuesto se puede concluir que la pesquisa sobre el zinc ha sido conflictante pero se ha mostrado promisoría en el auxilio del tratamiento de algunas complicaciones urémicas.

Unitérminos: insuficiencia renal crónica, zinc, micronutrientes

Introdução

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é uma condição patológica que se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível da função renal. Foi descrita, pela primeira vez, em meados do século XIX por Richard Bright em Londres¹.

No Brasil, ainda não existem dados confiáveis que possam retratar a incidência e prevalência da IRC. Segundo Lessa², isso ocorre pela dificuldade em se obter um diagnóstico precoce e que, por conta disso, os estudos existentes se baseiam em indivíduos com doença renal avançada, já inseridos em programas de diálise.

Em dezembro de 1999, havia aproximadamente 47 mil indivíduos em tratamento dialítico no país. Essa cifra corresponde à prevalência de 287 pacientes por milhão de habitantes, sendo que cerca de 20% desse total (n = 9.380) se encontravam na Região Nordeste³.

A evidência de desnutrição tem sido relatada com frequência em pacientes com IRC, tanto na fase pré-dialítica, como durante toda a fase dialítica⁴. Estima-se que, em todo o mundo, entre 10% a 70% dos indivíduos submetidos a tratamento de diálise, apresentem algum grau de desnutrição calórico-protéica^{5,6}.

No entanto, embora a desnutrição seja bastante comum em pacientes com IRC, outros déficits nutricionais podem ocorrer como a deficiência da 1,25 – diidroxicolecalciferol (vitamina D), vitamina B6, ácido fólico, vitamina C e, possivelmente, carnitina e zinco^{7,8,9,10}

No que se refere aos oligoelementos, os mecanismos responsáveis pelas alterações, deficiências ou toxicidades na IRC permanecem obscuros. Segundo Gilmour et al.¹¹, esses micronutrientes possuem vias regulatórias que possibilitam a manutenção de suas concentrações teciduais mesmo na ocorrência de variações no suprimento alimentar.

Por outro lado, inúmeras são as razões para que os pacientes com IRC tenham risco de deficiências ou toxicidade e, dentre elas, podem ser citadas: falha no mecanismo de excreção, podendo levar ao déficit ou ao acúmulo; contaminação durante o procedimento de diálise; perdas através das membranas dialíticas; restrições alimentares; anorexia; uso de certos medicamentos^{11,12}.

Portanto, o objetivo principal dessa revisão é levantar dados na literatura especializada, para a elaboração de um quadro conceitual sobre o papel do zinco nos pacientes renais crônicos, visando melhor compreensão do comportamento deste mineral, de modo a obter subsídios para orientação adequada do paciente, em termos de alimentação e/ou suplementação.

Aspectos Metabólicos e Fisiológicos do Zinco

O zinco é um micronutriente essencial para a biologia humana. É um elemento traço que faz parte de mais de 200 metaloenzimas¹³. Segundo Whittaker¹⁴, sua ampla distribuição pelos tecidos reflete sua grande atividade metabólica, estando também envolvido em funções fisiológicas específicas, tais como, função visual; crescimento e replicação celular; maturação sexual; fertilidade e reprodução; funções imunitárias; cicatrização de ferimentos; paladar e apetite.

O corpo humano contém entre 1,5g a 2,0g de zinco que se encontram distribuídos em vários tecidos, incluindo pâncreas, fígado, pulmões, músculos, ossos, olhos, além das secreções da próstata e esperma¹⁵.

Fato interessante é que aspectos morfofisiológicos da deficiência de zinco têm sido identificados não apenas em populações desnutridas. O déficit, mesmo que de forma marginal, também tem sido encontrado em outros grupos populacionais, tanto nos países industrializados, como nos em desenvolvimento^{16, 17}.

No que se refere ao seu teor nos alimentos, Gibson¹⁸, em seu estudo sobre o conteúdo e biodisponibilidade de elementos traços em dietas vegetarianas, encontrou excelente concentração de zinco em alguns mariscos (ostra, camarão), nas carnes bovinas, frango, fígado, peixes, nos germes de alguns cereais e, em menor proporção, nos produtos lácteos, tubérculos e hortaliças.

Contudo, não se pode esquecer que vários fatores dietéticos influenciam na biodisponibilidade deste oligoelemento. Cereais, legumes e tubérculos, embora contenham teores significativos de zinco, também possuem fitatos, fibra e lignina que formam complexos insolúveis com esse micromineral, limitando sua absorção. Por sua vez, o leite por conter alta concentração de cálcio e caseína, e os produtos de soja por conterem fitato, podem igualmente reduzir sua biodisponibilidade^{16,17,19,20}.

Muitos estudos têm descrito os efeitos negativos do ferro sobre a absorção de zinco, o que causa preocupação em termos de fortificação de alimentos, bem como sobre o uso de suplementos vitamínico-minerais contendo ferro^{21,22,23}. Entretanto, quaisquer conclusões com relação ao efeito desses suplementos, sobre o *status* de zinco, são difíceis porque esses resultados poderiam estar refletindo uma redistribuição do zinco corporal em consequência da suplementação com ferro¹⁴.

Solomons²³, em meados da década de 80, postulou que a quantidade total de espécies iônicas determina o efeito sobre a absorção de zinco e que uma dose total de ferro superior a 25mg poderia produzir efeito mensurável. O autor recomendou, deste modo, que os suplementos de ferro fossem administrado nos intervalos das grandes refeições. Por outro lado, altas doses de zinco podem prejudicar a absorção do sulfato ferroso, forma do ferro geralmente encontrada nos suplementos²⁴.

A quantidade de zinco ingerida, que é absorvida, varia de 10% a 40% e é regulada pela quantidade de uma proteína, a metalotioneína, que é encontrada no lúmen

intestinal. Quando os níveis séricos de zinco se elevam, o fígado e o os rins aumentam a produção dessa proteína, a qual diminui a absorção intestinal desse micromineral²⁵.

Desse modo, os níveis corporais de zinco são mantidos constantes no adulto pela eficiência da absorção e pelas perdas fecais de zinco oriundos de secreções digestivas e descamação do epitélio da mucosa intestinal²⁶.

Devido à multiplicidade de funções do zinco, as manifestações de sua deficiência podem variar desde aquelas inespecíficas e discretas (cegueira noturna, apetite diminuído e paladar alterado) até uma clínica exuberante, como no caso de acrodermatite, hipogonadismo ou retardo do crescimento²⁵.

Insuficiência Renal Crônica (IRC) e Deficiência de Zinco

Doentes crônicos, muitas vezes, também podem manifestar carência de zinco, devido à diminuição do aporte alimentar ou pelo aumento das perdas fecais e/ou urinárias, sendo que a IRC se constitui em uma das principais condições clínicas associadas à deficiência de zinco²⁶.

Na insuficiência renal, a ocorrência de concentrações plasmáticas baixas são relatadas em todas as fases da doença²⁷. A excreção urinária e fecal de zinco encontra-se elevada no início da falência renal. Apesar disso, sua homeostase nessa fase, está intimamente relacionada com a ingestão, onde dietas pobres em proteínas e, conseqüentemente pobres em zinco, são uma constante²⁸.

Em pacientes submetidos à hemodiálise, as concentrações plasmáticas podem estar normais²⁹ ou reduzidas, devido ao aumento da excreção fecal ou prejuízo na absorção, distúrbio que geralmente é secundário aos medicamentos comumente prescritos, tais como, quelantes de fósforo, sulfato ferroso, cálcio e ácido fólico^{28, 30,31}.

Mahajan³², no final da década de 80, tentando determinar as causas do metabolismo anormal de zinco na uremia, realizou estudo de balanço de zinco em dez pacientes adultos submetidos à hemodiálise e cinco controles normais. Os indivíduos foram alimentados com dieta padrão para hemodiálise, contendo 10mg de zinco. Após uma semana de estabilização, foram coletadas amostras de sangue, urina e fezes. Comparados aos controles, os pacientes tinham excreção urinária e níveis plasmáticos de zinco mais baixos; as perdas dialíticas foram mínimas, no entanto, as fecais foram elevadas, o que poderia ser um reflexo da má absorção de zinco, outra possível complicação da uremia.

De fato, Abu-Hamdan et al.³⁰ já tinham evidenciado deficiência de absorção de zinco em pacientes sob diálise, além de relatarem agravamento dessa condição com o uso de sulfato ferroso e quelantes de fósforo.

Alguns autores têm sugerido que a hipozincemia em nefropatas crônicos pode estar relacionada à redistribuição do zinco corporal. Isso porque, na maioria dos estudos em que o zinco plasmático foi encontrado reduzido, os níveis deste mineral nos eritrócitos estavam elevados^{33,34,35}. Desse modo, não está claro se a hipozincemia na IRC representa uma verdadeira depleção de zinco corporal total ou uma mudança deste oligoelemento do compartimento extracelular para o intracelular²⁸.

Uma possível explicação para essa anormalidade, ou seja, a transferência do zinco para o eritrócito, pode ser o aumento da atividade da anidrase carbônica, como resultado da acidose que ocorre na IRC, em virtude da qual, essa enzima eritrocitária contendo zinco é essencial para o controle ácido-básico do organismo²⁶.

Outra possibilidade é a relação existente entre zinco e anemia ferropriva, na qual, quando o organismo não dispõe de ferro para incorporação na protoporfirina-IX e síntese do heme na hemácia, o zinco o substituí, formando o zinco protoporfirina

(ZPP)³⁷, elevando conseqüentemente a concentração de zinco no eritrócito³⁸. Por essa razão, os níveis de ZPP têm sido utilizados como marcador da deficiência de ferro.

No entanto, bem recentemente, Canavese et al.³⁹ levantaram a possibilidade de que, no paciente renal, fatores como inflamação crônica e uremia podem tornar obscura a relação zinco/ferro, sugerindo que, nessa condição, a utilização do ZPP como marcador da anemia ferropriva deve ser feita com bastante cautela.

Complicações da Uremia associadas ao Zinco

No que se refere à sintomatologia, a deficiência de zinco está ligada a muitos dos sintomas da IRC, como por exemplo, a anorexia, hipogeusia (redução do paladar), hiposmia (redução do olfato) e distúrbios na função sexual e imunológica^{27,33,34}. Alguns estudos mostram melhora desses sintomas com a suplementação de zinco^{40,41}, enquanto outros não conseguiram evidenciar melhora, principalmente da disfunção sexual, com essa suplementação^{42,43}.

Desde a década de 1970, inúmeros estudos têm tentado associar a deficiência de zinco com a hipogeusia do paciente urêmico^{33,34,40,44,45}. No indivíduo saudável, são reconhecidos quatro classes de sabores: doce, ácido, amargo e salgado, sendo que na IRC, os dois primeiros encontram-se alterados^{46,47}.

O sentido do paladar é mediado através dos nervos facial, glossofaríngeo e vago. O ramo corda do tímpano do nervo facial transmite o paladar dos dois terços anteriores da língua, enquanto que o terço posterior é suprido pelo ramo lingual do nervo glossofaríngeo⁴⁸.

Em estudo recente, Goto et al.⁴⁹ demonstraram que, em ratos deficientes em zinco por um longo período, a sensibilidade a alguns estímulos gustatórios, mediado via corda do tímpano, encontrava-se reduzida. Por outro lado, também foram constatadas

alterações mais precoces de sensibilidade que poderiam estar sendo causadas por distúrbios em nível de sistema nervoso central. Desse modo, os autores sugeriram que, na deficiência de zinco, a hipogeusia pode ter como causa alterações nos nervos gustativos aferentes e nas vias gustativas centrais.

O efeito da terapia com zinco sobre a hipogeusia urêmica permanece controverso. Enquanto alguns autores encontraram melhora acentuada⁴⁴, outros não evidenciaram diferença estatisticamente significante entre a suplementação com esse oligoelemento e o uso de um placebo comum⁵⁰. Alguns trabalhos alimentaram ainda mais essa controvérsia, ao relatarem melhora do paladar após o procedimento dialítico, sem que tenha ocorrido qualquer alteração nos níveis séricos de zinco^{51,52}. Desse modo, segundo Blendis et al.³⁴, sua deficiência provavelmente contribui para a hipogeusia na uremia, mas outros fatores devem também estar envolvidos.

Middleton & Allman-Farinelli⁴⁷, ao avaliarem a acuidade do paladar em pacientes tratados com Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (CAPD), sugeriram que o déficit de sensibilidade gustativa poderia estar relacionado ao acúmulo de toxinas urêmicas, daí a melhora após um procedimento de diálise.

Convém salientar que, independente de sua etiologia, o prejuízo na capacidade de identificar sabores primários é mais um fator que contribui para a anorexia e a conseqüente deficiência na ingestão calórico-protéica do renal crônico^{45,47}.

As infecções são responsáveis por, aproximadamente 20% a 36% do total de mortes em pacientes submetidos à hemodiálise regular^{52,53}. A causa básica desse aumento de suscetibilidade às infecções ainda não foi claramente elucidada, mas acredita-se que se trate de prejuízo nos mecanismos de defesa do paciente renal crônico⁵⁴.

Entre as anormalidades já relatadas existem: alteração na imunidade celular, envolvendo principalmente os linfócitos T; alteração de função de neutrófilos, que exibem quimiotaxia, aderência e fagocitose prejudicadas^{54,55,56}.

Os mecanismos responsáveis pela função alterada dos neutrófilos são somente parcialmente entendidos e tem sido atribuídos às toxinas urêmicas, desnutrição, sobrecarga de ferro, aumento do cálcio ionizado intracelular e ao próprio procedimento dialítico⁵⁴.

Alguns estudos têm sugerido que, na uremia, células imunocompetentes como linfócitos T, monócitos e neutrófilos sofrem acelerada apoptose (morte celular programada), o que poderia contribuir para a disfunção ocorrida no sistema imunológico^{57,58}.

Quanto ao aspecto nutricional, o zinco é conhecido por ter um papel central no sistema imune. Por esse motivo, os indivíduos deficientes desse oligoelemento apresentam maior suscetibilidade a grande número de agentes patogênicos⁵⁹.

Múltiplos aspectos do sistema imune são afetados pelo zinco, desde a barreira cutânea até a imunidade celular e humoral^{59,60}. Na IRC, alguns estudos realizados com renais crônicos na década de 1980, evidenciaram melhora dessas disfunções após suplementação com zinco^{61,62}.

No entanto, deve-se salientar que, em algumas condições, como por exemplo na injúria ou infecção, durante a Resposta a Fase Aguda (RFA), talvez a suplementação com zinco possa vir a ser contra-indicada. Esse alerta foi dado por Braunschweig et al.⁶³, em 1997, ao relatarem que, após administração parenteral de zinco a pacientes durante a RFA, houve exagerada exacerbação dessa resposta.

A RFA se constitui em resposta metabólica mediada por um certo número de citocinas e caracteriza-se por diminuição na concentração sérica de zinco, a qual pode

ser benéfica ao paciente⁶⁴. A regulação da produção de citocinas pelo zinco sugere que esse elemento traço tenha importante papel no controle da RFA⁶⁵. Desse modo, a queda nos níveis séricos representaria um mecanismo de defesa do organismo com o objetivo de controlar a produção de citocinas e, conseqüentemente, a RFA⁶³.

Outro problema comum na uremia são os distúrbios na função sexual, dentre os quais podemos citar: a disfunção erétil que chega a atingir aproximadamente 50% dos homens urêmicos; anormalidades menstruais em mulheres e diminuição da libido e da fertilidade em ambos os sexos^{66,67,68}.

Essas anormalidades são principalmente de natureza orgânica e se relacionam tanto com a uremia, como com outras condições mórbidas que freqüentemente acompanham o paciente com IRC⁶⁹.

Déficit na função gonadal é comum no homem urêmico e a deficiência de zinco tem sido sugerida como a causa desse distúrbio⁶⁹. Mahajan et al.⁷⁰, analisando o efeito da terapia com zinco sobre a função gonadal de pacientes em diálise, evidenciaram melhora significativa na potência, na libido e na freqüência de relações sexuais. Outro estudo sugeriu que a normalização do zinco corporal total pode ser efetiva na correção da hiperprolactinemia urêmica⁷¹. O significado clínico do aumento de liberação de prolactina no homem com IRC ainda não está completamente esclarecido. Sabe-se que extrema hiperprolactinemia está associada com infertilidade, perda de libido e baixos níveis de testosterona em indivíduos com função renal normal⁶⁹. No caso da mulher com IRC, tem sido sugerido que elevados níveis de prolactina podem contribuir para a disfunção sexual e galactorrêia. Vale salientar que a mulher não urêmica com hiperprolactinemia se apresenta com amenorréia, galactorrêia e baixos níveis circulantes de gonadotropina⁶⁹.

No que se refere à etiologia, o aumento da secreção de prolactina na IRC pode estar relacionado, em parte, ao desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário^{72,73}. No entanto, a deficiência de zinco também já foi implicada como causa⁷¹.

A neuropatia urêmica é outra manifestação freqüente da IRC, ocorrendo em mais de 70% dos indivíduos com doença renal avançada⁷⁴. É uma condição na qual existem alterações sensoriais e motoras, com predomínio dos sinais e sintomas nos membros inferiores⁷⁵.

A sensação de queimor (alteração sensorial) e o prejuízo na dorso-flexão (alteração motora), ambas nos pés, podem ser as primeiras queixas. À medida que a condição progride, surgem fraqueza das extremidades, atrofia muscular, além do agravamento dos distúrbios sensoriais, atingindo regiões superiores do corpo⁷⁶.

Os sinais clínicos da neuropatia urêmica periférica só se tornam evidentes quando a depuração de creatinina endógena for inferior a 12 ml/min, sendo parcialmente revertidos com o início do procedimento dialítico, e regredindo na sua totalidade após transplante renal bem sucedido⁷⁴.

Uma das hipóteses mais populares, a respeito da etiologia da neuropatia urêmica, sugere o acúmulo de uma (ou várias) moléculas neurotóxicas de médio peso molecular (500 a 2000 Da). Essas moléculas cruzariam as membranas dialíticas mais lentamente, ficando retidas no organismo, causando deste modo, distúrbios nos nervos periféricos⁷⁵.

No entanto, argumentos definitivos em favor desta hipótese ainda estão faltando, ou seja, não há relato de identificação de qualquer substância cuja concentração plasmática ou tecidual tenha se correlacionado com a severidade da neuropatia, o que sugere um aspecto multifatorial com relação à etiologia desse distúrbio^{74,77,78}.

A deficiência de zinco também já foi associada a distúrbios neurológicos em humanos, os quais incluem: tremores, ataxia cerebelar, prejuízo na atividade mental, confusão e depressão^{79,80}.

As alterações patológicas na neuropatia urêmica periférica são decorrentes de uma degeneração axonal, que determina atrofia do axônio e, posteriormente, redução do número de fibras nervosas com e sem mielina⁷⁸. Outra hipótese etiológica sugere que a deficiência de certos nutrientes essenciais^{81,82}, como por exemplo o zinco⁸³, pode interferir com a síntese e o transporte dentro dos neurônios, resultando em degeneração axonal periférica.

Em 1983, Sprenger et al.⁴⁰, em estudo randomizado e duplo cego, avaliaram o efeito da terapia com zinco (utilizando o dialisado como via de administração), em 12 pacientes com IRC em tratamento dialítico apresentando hipogeusia e diminuição na velocidade de condução nervosa. Os autores concluíram que, a suplementação com zinco pode ser de grande ajuda no tratamento da polineuropatia urêmica, e que esta deve ser feita de forma regular e constante para que sejam mantidos níveis adequados desse oligoelemento nos pacientes com IRC.

Conclusões

Os dados da literatura, mesmo que ainda não sejam conclusivos a respeito da necessidade de suplementar zinco em pacientes com IRC, sugerem que déficit deste oligoelemento pode estar implicado em muitos dos sintomas urêmicos, como por exemplo, a anorexia, hipogeusia, hiposmia e distúrbios na função sexual e imunológica.

Estas evidências demonstram que, talvez, em um futuro próximo, o zinco possa ter um papel importante no tratamento do renal crônico, amenizando e/ou prevenindo muitos dos sintomas comuns na uremia.

Novos estudos deverão ser realizados para que se tenha melhor compreensão das alterações metabólicas do zinco na IRC, além das definições de como e quando realizar a suplementação, sem que ocorra riscos de toxicidade.

Por outro lado, a dieta é outro fator de extrema importância para melhorar o aporte de zinco nesses indivíduos. Desse modo, estudos enfocando a relação consumo/biodisponibilidade também são necessários.

Referências Bibliográficas

1. Brenner BM, Lazarus JM. Insuficiência renal crônica. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. Harrison – Medicina interna. 12nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p.8/20 – 8/26.
2. Lessa I. Outras doenças crônicas não transmissíveis de importância social. In: Lessa I. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade – epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis. São Paulo: Hucitec-Abrasco; 1998. p.81-201.
3. Sesso R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise no Brasil. J Bras Nefrol 2000;22 (3 Supl 2):23-26.
4. Kopple JD. Therapeutic approaches to malnutrition in chronic dialysis patients: the different modalities of nutritional support. Am J Kidney Dis 1999;33:180-185.
5. Cianciaruso B, Brundi G, Kopple JD. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1995;26:475-486.
6. Ahmed KR, Kopple JD. Nutrition in maintenance hemodialysis patients. In: Kopple JD, Massry SG. Nutritional management of renal disease. New York: Williams & Wilkins; 1997. p.563-600.
7. Chazot C, Kopple JD. Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure. In: Kopple JD, Massry SG. Nutritional management of renal disease. New York: Williams & Wilkins; 1997. p.415-477.

8. Morton AR, Hercz G. Calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in renal disease and chronic renal failure. In: Kopple JD, Massry SG. Nutritional management of renal disease. New York: Williams & Wilkins; 1997. p.341-369.
9. Gallego AS, Valle PS, García MG. Soporte nutricional en la insuficiencia renal crónica (IRC). In: Rodríguez MH & Gallego AS. Tratado de nutrición. Madrid: Diaz de Santos; 1999. p.1065-1105.
10. Makoff R. Vitamin replacement therapy in renal failure patients. *Miner Electrol Metab* 1999;25:349-351.
11. Gilmour ER, Hartley GH, Goodship TH. Trace elements and vitamins in renal disease. In: Mitch WE, Klahr S. Handbook of nutrition and the kidney. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 1998. p. 107-122.
12. Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Ringoir S. Trace element metabolism in renal disease and renal failure. In: Kopple JD, Massry SG. Nutritional management of renal disease. New York: Williams & Wilkins; 1997. p.395-414.
13. Borges VC, Ferrini MT, Waitzberg DL, Oliveira GPC, Botoni A. Minerais. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 117-148.
14. Whittaker P. Iron and zinc interations in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl 1):442-446.
15. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SMF. Considerações sobre o estado nutricional relativo ao zinco na obesidade. *Cadernos de Nutrição: Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição* 1998; 16:31-40.

16. Ploysangam A, falciglia GA, Brehm BJ. Effect of marginal zinc deficiency on human growth and development. *J Trop Pediatr* 1997;43:192-198.
17. Brooks WA, Fuchs G. Recent advances in research on zinc and child health in developing countries [editorial]. *Indian Pediatrics* 1998; 35:1173-1176.
18. Gibson R. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:12235-12325.
19. Kauwell GPA, Bailey LB, Gregory JF et al. Zinc status is not adversely affected by folic acid supplementation and zinc intake does not impair folate utilization in human subjects. *J Nutr* 1995; 125:66-72.
20. Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1803-18.
21. Solomons NW, Pinedea O; Viteri F; Sandstead H. Studies on the bioavailability of zinc in humans: mechanism of the intestinal interaction of nonheme iron and zinc. *J Nutr* 1983; 113:337-349.
22. Meadows NJ, Graiger SL, Ruse W, Keeling PWN, Thompson RPH. Oral iron and the bioavailability of zinc. *Br Med J* 1983; 287:1013-1014.
23. Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 1986; 116:927-935.
24. Crofton RW. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:141-145.
25. Anderson JJB. Minerals. In: Mahan LK, Escot-Stump S. Krause's – Food, nutrition & diet therapy. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 110-132.

26. Cunha DF, Cunha SFC. Microminerais. In: Dutra-de-Oliveira, JE, Marchini JS. Ciências nutricionais. (2ª reimpressão – 1ª ed. 1998). São Paulo: Sarvier; 2001. p. 141-166.
27. Martins C. Vitaminas e oligoelementos na insuficiência renal. In: Riella MC, Martins C. Nutrição e o rim. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 43-57.
28. Kimmel PL, Watkins DH, Teller EB, Khanna R, Dosa S, Phillips TM. Zinc balance in combined zinc deficiency and uremia. *Kidney Int* 1988; 33:1091-1099.
29. Marumo F, Tsukamoto Y, Iwanani S, Yamagami S. Trace elements concentration in hair, fingernails, and plasma of patients with chronic renal failure on hemodialysis and hemofiltration. *Nephron* 1984; 38:267-272.
30. Abu-Hamdan DK, Mahajan SK, Migdal Sd, Prasad AS, McDonald FD. Zinc tolerance test in uremia – Effect of ferrous sulfate and aluminum hydroxide. *Ann Intern Med* 1986; 104:50-52.
31. Reid D, Barr S, leichter J. Effects of folate and zinc supplementation on patients undergoing chronic hemodialysis. *J Am Diet Assoc* 1992; 92:574-579.
32. Mahajan SK, Bowersox EM, Rye DL, Abu-Hamdan DK, Prasad AS, Mconald FD, Biersack KL. Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl 27):S268-S273.
33. Mahajan SK, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Zinc metabolism in uremia. *J Lab Clin Med* 1979; 94:693-698.

34. Blendis LM, Ampil M, Wilson DR, Kiwan J, labranche J, Johson M, Williams C. The importance of dietary protein in the zinc deficiency of uremia. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2658-2661.
35. Smythe WR, Alfrey AC, Craswell PW, Crouch CA, Ibels LS, Kubo H, et al. Trace element abnormalities in chronic uremia. *Ann Inter Med* 1982; 96:302-310.
36. Parui R, Gambhir KK, Cruz I. Erythrocyte carbonic anhydrase: A major intracellular enzyme to regulate cellular sodium metabolism in chronic renal failure patients with diabetes and hypertension. *Biochem Int* 1992; 26:809-820.
37. Lamola AA, Elsinger J, Blumberg WE. Erythrocyte protoporphyrin/heme ratio by hematofluorometry. *Clin Chem* 1980; 26:677-678.
38. Mafra D, Cuppari L; Cozzolino SMF. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. *J Ren Nutr* 2002; 12:38-41.
39. Canavese C, Grill A, Decostanzi E, Maddalena E, barbieri S, Martina G, et al. Limited value of zinc protoporphyrin as a marker of iron status in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 53:42-47.
40. Sprenger KB, Bundschu D, Lewis K, Spohn B, Schutz J, Franz HE. Improvement of uremic neuropathy and hypogeusia by dialysate zinc supplementation: a double blind study. *Kidney Int* 1983; 24 (Suppl 16):S315-318.
41. Antoniou LD, Shalhoud RJ. Zinc-induced enhancement of lymphocyte function and viability in chronic uremia. *Nephron* 1985; 40:13-21.

42. Bonomini M, Di Paolo B, De Risio F et al. Effects of zinc supplementation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1983; 8:1166-1168.
43. Rodger RS, Sheldon WL, Watson MJ, Dewar JH, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Zinc deficiency and hyperprolactinaemia are not reversible causes of sexual dysfunction in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:888-892.
44. Atkin-Thor E, Goddard BW, O’Nion J, Stephen RL, Kolff WJ. Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:1948-1951.
45. Burge JC, Park HS, Whitlok CP, Schemmel RA. Taste acuity in patients undergoing long-term haemodialysis. *Kidney Int* 1979; 15:49-53.
46. Burge J, Schemmel R, Park H, Greene J. Taste acuity and zinc status in chronic renal disease. *J Am Diet Assoc* 1984; 84:1203-1206.
47. Middleton RA, Alman-Farinelli MA. Taste sensitivity is altered in patients with chronic renal failure receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Nutr* 1999;129:122-125.
48. Snow JB, Martin JB. Distúrbios do olfato, paladar e audição. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. *Harrison – Medicina interna*. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p.2/59 – 2/63.
49. Goto T, Komai M, Suzuki H, Furukawa Y. Ion-term zinc deficiency decreases taste sensitivity in rats. *J Nutr* 2001; 131:305-310.
50. Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 1976; 272:285-300.

51. Henkin RI, Lippoldt RE, Blistad J, Edelhofer H. A zinc protein isolated from human parotid saliva. *Proc Natl Acad Sci* 1972; 72:488-492.
52. Khan IH, Catto GRD. Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney Int* 1993; 43:5143-5148.
53. Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, Bluestone PA. Mortality in dialysis patients: Analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:326-335.
54. Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int* 1997; 52:579-582.
55. Lewis SL, Van Epps DE, Cheniweth DE. Alterations in chemotactic factor-induced responses of neutrophils and monocytes from chronic dialysis patients. *Clin Nephrol* 1988; 30:63-72.
56. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1541-1554.
57. Heidenreich S, Schmidt M, Bachmann J, Harrach B. Apoptosis of monocytes cultured from long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49:792-799.
58. Cendorolo M, Jabber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJG. Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:93-100.
59. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Supl 1):S447-S463.

60. Zalewski PD. Zinc and immunity: implications for growth, survival and function of lymphoid cells. *J Nutr Immunol* 1996; 4:30-80.
61. Briggs WA, Pedersen M, Mahajan S, Sillix DH, Prasad AS, McDonald FD. Lymphocyte and granulocyte function in zinc treated and zinc deficient hemodialysis patients. *Kidney Int* 1982; 21:827-832.
62. Antoniou LD, Shalhoub RJ. Zinc-induced enhancement of lymphocyte function and viability in chronic uremia. *Nephron* 1985; 40:13-21.
63. Brauschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Hill GM, August DA. Parenteral zinc supplementation in adult humans during the acute phase response increases the febrile response. *J Nutr* 1997; 127:70-74.
64. Beisel WR. Magnitude of the host nutritional responses to infection. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:1236-1247.
65. Schroeder JJ, Cousins RJ. Interleukin 6 regulates metallothionein gene expression and zinc metabolism in hepatocyte monolayer cultures. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:3137-3141.
66. Procci Wr, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney Int* 1981; 19:317-323.
67. Toorians AW, Janssen E, Laan E, Gooren LJG, Giltary EJ, Oe PL, Donker AJM, Everaerd W. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2654-2663.
68. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:685-690.

69. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1381-1388.
70. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, Briggs WA, McDonald FD. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1982; 97:357-361.
71. Caticha O, Norato DYJ, Tambascia MA, Santana A, Stephanou A, Sarlis NJ. Total body zinc depletion and its relationship to the development of hyperprolactinemia in chronic renal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:441-448.
72. Massry SG, Goldstein DA, Procci WR, Kletzkly OA. Impotence in patients with uremia: a possible role for parathyroid hormone. *Nephron* 1977; 19:305-310.
73. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:368-371.
74. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:810-821.
75. Nicholls AJ. Nervous System. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TI. *Handbook of dialysis*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 656-666.
76. Schaumburg HH, Berger AR, Thomas PK. Uremic neuropathy. In: *Disorders of peripheral nerves*. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis, 1992. p. 156-163.
77. Raskyn NH, Fishman RA. Neurological disorders in renal failure. *N Engl J Med* 1976; 294:204-210.

78. Wernwck LC, N6vak EM. Manifesta76es neurol6gicas da insufici4ncia renal. In: Riella MC. Principios de Nefrologia e Dist6rbios Hidroeletr6l6ticos. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 487-493.
79. Henkin RJ, Patten BM, Re PK, Bronzert DA. A syndrome of acute zinc loss. Arch Neurol 1975; 32:745-751.
80. Kay RG, Tasman-Jones C, Pybus J: A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man. Ann Surg 1976; 183:331-335.
81. Dyck PJ, Johnson WJ, Nelson RA, Lambert EH, O'Brien PC. Uremic neuropathy. III. Controlled study of restricted protein and fluid diet and infrequent hemodialysis versus conventional hemodialysis treatment. Mayo Clin Proc 1975; 50:641-649.
82. Tyler HR. Recommendations for evaluation of the neurological response of dialysis patients. Kidney Int 1975; 7 (Suppl 2): 256-260.
83. Edstrom A, Matisson H. Small amounts of zinc stimulate rapid axonal transport in vitro. Brain Res 1975; 86:162-167.

2.2. Segundo Artigo Revisão da Literatura

2.2.1. Distúrbios da vitamina A e do ferro em pacientes submetidos à hemodiálise

**Enviado para publicação na Revista Brasileira de
Nutrição Clínica**

Distúrbios da vitamina A e do ferro em pacientes submetidos à hemodiálise

Vitamin A and iron disorders in patients receiving haemodialysis

Alteraciones de la vitamina A y del hierro en pacientes sometidos a hemodiálisis

Poliana Coelho Cabral¹ e Alcides da Silva Diniz²

1. Doutoranda em Nutrição – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Vice-coordenadora da Residência em Nutrição Clínica do Hospital das Clínicas – UFPE - Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE); 2. Doutor em Nutrição pela UFPE - Professor Adjunto do Departamento de Nutrição - UFPE

Endereço para correspondência: Dra. Poliana Coelho Cabral / Rua Conselheiro Nabuco 559 Apto 201 Casa Amarela Recife/PE CEP: 52070-010 e-mail: pccabral@uol.com.br

Submissão:

Resumo

O objetivo desta revisão foi discutir aspectos que envolvem as alterações da vitamina A e do ferro em pacientes submetidos à hemodiálise. As concentrações séricas de vitamina A encontram-se elevadas na insuficiência renal crônica, mas pouco se sabe sobre os possíveis efeitos tóxicos do excesso dessa vitamina no tratamento dialítico. Dentre os fatores que podem contribuir para esse quadro estão a diminuição da conversão do retinol a ácido retinóico, que é uma função do rim, e acúmulo da proteína carreadora do retinol. A deficiência de ferro afeta mais de 50% dos pacientes em diálise, e as perdas desse micronutriente, estimadas para esses pacientes ficam em torno de 1,5 a 3g por ano. A suplementação com ferro e eritropoietina tem frequentemente restaurado os níveis de hematócrito para valores normais ou próximos aos normais. No entanto, recentemente, tem se levantado à questão de que grandes doses de ferro parenteral podem estar associadas com a morbi-mortalidade, principalmente por infecção e doenças cardiovasculares. Logo, uma melhor compreensão dos aspectos metabólicos da vitamina A e do ferro, em pacientes recebendo hemodiálise, contribuirá para uma abordagem terapêutica mais racional.

Unitermos: vitamina A, ferro, hemodiálise, insuficiência renal crônica

Abstract

The aim of this review was to discuss aspects that involve vitamin A and iron abnormalities in patients receiving haemodialysis. Serum vitamin A concentrations are raised in chronic renal failure, but little is known about the potential toxic effects of excess of vitamin A in regular dialysis treatment. Factors that may contribute to the high vitamin A concentrations in these patients are diminished metabolism of retinol to retinoic acid, which is a function of the kidney, and increased concentrations of retinol-binding protein found in chronic renal failure. Iron deficiency alone affects more than 50% of patients on dialysis, and the estimated iron loss for these patients is 1.5 to 3 grams per year. Iron and erythropoietin supplementation has often restored normal or near-normal levels of hematocrit in these patients, but recently, concern has arisen that administration of large doses of parenteral iron may be associated with morbidity and mortality, in particular from infection and cardiovascular disease. A better understanding of vitamin A and iron metabolic pathways in patients receiving haemodialysis will contribute to a more suitable therapeutic approach.

Keywords: vitamin A, iron, haemodialysis, chronic renal failure

Resumen

El objetivo de esta revisión fue discutir los aspectos que envuelven las alteraciones de la vitamina A y del hierro en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las concentraciones séricas de la vitamina A se encuentran elevadas en la insuficiencia renal crónica, pero poco se sabe sobre los posibles efectos tóxicos del exceso de esa vitamina en el tratamiento dialítico. Entre los factores que pueden contribuir para ese cuadro están la disminución de la conversión del retinol a ácido retinóico, que es una función del riñón, y acumulo de la proteína ligada a retinol. La deficiencia del hierro afecta mas de 50% de los pacientes en diálisis y las perdidas de ese micro nutriente, estimadas para heces pacientes quedan alrededor de 1,5 a 3g por ano. La suplementación con hierro y eritropoyetina tiene frecuentemente reparado los niveles de hematocrito para valores normales o próximos a los normales. Sin embargo, recientemente, se ha levantado la cuestión de que grandes dosis de hierro parenteral pueden estar asociadas con la morbimortalidad, principalmente por infección y enfermedades cardiovasculares. Luego, una mejor comprensión de los aspectos metabólicos de la vitamina A y del hierro, en pacientes recibiendo hemodiálisis, contribuirá para una abordaje terapéutica más racional.

Unitérminos: vitamina A, hierro, hemodiálisis, insuficiencia renal crónica

Introdução:

A Insuficiência Renal Crônica (IRC), é uma condição patológica capaz de alterar o *status* de muitas vitaminas e oligoelementos, sendo que a extensão dessas anormalidades depende de muitos fatores, dentre eles, o grau da IRC e o tipo de tratamento empregado¹.

Nessa condição, de acordo com Chazot & Kopple (1997)², os micronutrientes podem ser perdidos ou acumulados, tendo como principais causas de distúrbios, a degradação ou a produção diminuída pelos rins, as perdas através da diálise, a ingestão alimentar deficiente e as interações droga-nutrientes.

O tratamento dialítico contribui, em algum grau, para a manutenção da função excretora e metabólica. Entretanto, não possui nenhum efeito endócrino. Além disso, a diálise não é nenhum procedimento seletivo, e, muitas substâncias essenciais, incluindo algumas vitaminas e oligoelementos, são perdidas junto com metabólitos indesejáveis³.

Os sintomas de deficiência dos micronutrientes podem ser mascarados pelos sinais da uremia, como a fadiga, a fraqueza muscular, o prurido, a neuropatia e a alopecia. Por outro lado, os estados subclínicos, mesmo assintomáticos, causam importante desequilíbrio nas vias do metabolismo¹.

Tão importante quanto o risco de deficiência das vitaminas e minerais é a compreensão dos perigos do seu acúmulo, o que pode resultar em toxicidade, principalmente, se houver suplementação inadequada^{1,2,3}. As vitaminas hidro e lipossolúveis apresentam diferentes características de alterações na IRC, as primeiras são, freqüentemente, perdidas no procedimento dialítico, em uma taxa maior que a excreção urinária normal, as lipossolúveis, que se constituem em moléculas maiores, podem ser retidas¹.

O ser humano não sintetiza a grande maioria das vitaminas, desse modo, um aporte adequado deve ser fornecido através da alimentação, o que não é fácil de ser conseguido no paciente renal crônico, devido às restrições impostas pela dieta e a ocorrência de anorexia que é tão comum nesses pacientes³.

No que se refere aos oligoelementos, os mecanismos responsáveis pelas alterações, deficiências ou toxicidades, na IRC, permanecem obscuros. Segundo Gilmour et al. (1998)⁴, esses micronutrientes possuem vias regulatórias que possibilitam a manutenção de suas concentrações teciduais mesmo na ocorrência de variações no suprimento alimentar.

Por outro lado, inúmeras são as razões para que os pacientes com IRC tenham risco de deficiências ou toxicidade e, dentre elas, podemos citar a falha no mecanismo de excreção podendo levar ao déficit ou ao acúmulo; contaminação durante o procedimento de diálise; perdas através das membranas dialíticas; restrições alimentares; anorexia, além do uso de certos medicamentos⁴.

Nessa revisão, serão abordados dois micronutrientes, a vitamina A e o ferro que, reconhecidamente, apresentam consideráveis alterações nos pacientes renais crônicos submetidos a tratamento dialítico, com o objetivo de esclarecer pontos obscuros relacionados a seus distúrbios metabólicos e coletar subsídios para uma abordagem terapêutica mais racional.

Aspectos fisiológicos e metabólicos da vitamina a e do ferro:

Vitamina A é um termo genérico para um grupo de compostos que tem atividade biológica similar. Foi chamada de retinol porque é um álcool e tem uma função específica na retina do olho⁵. Desempenha papel essencial na visão, crescimento ósseo,

no desenvolvimento e manutenção do tecido epitelial, no processo imunológico e na reprodução normal⁶.

O retinol ou vitamina A pré-formada, é encontrado somente em produtos de origem animal ou em suplementos vitamínicos. Os ésteres de retinil, encontrados em alimentos e no corpo, correspondem a uma forma de vitamina A que se encontra esterificada com um ácido graxo, mais comumente com o ácido palmítico⁵.

Os carotenóides, ou precursores da vitamina A, são encontrados em alimentos de origem vegetal. Entretanto, apesar de existirem mais de 600 carotenóides, apenas um pequeno número tem atividade de vitamina A, tais como os alfa, gama e beta-caroteno, sendo que este último possui o maior valor biológico⁵.

Após a sua ingestão, a absorção ocorre preferencialmente no intestino delgado, por processo ativo, inicialmente como retinol. No enterócito, o álcool é reesterificado, formando palmitato. Este é incorporado pelos quilomícrons e transportado via sistema linfático até o fígado, onde é armazenado e hidrolisado em retinol livre⁶.

No plasma, o retinol circula ligado a proteína de ligação do retinol (RBP – retinol binding protein) que é encontrada sob duas formas, a APO-RBP que é a forma livre e a HOLO-RBP, forma ligada da vitamina que circula como um complexo unido a pré-albumina e a transtiretina. Após deixar o retinol nos tecidos, a RBP é catabolizada pelos rins^{6,7}.

Os minerais são elementos com funções orgânicas essenciais que atuam tanto na forma iônica quanto como constituintes de compostos como enzimas, hormônios, secreções e proteínas do tecido orgânico. No que se refere à quantidade e funções no organismo podem ser classificados em: eletrólitos, macrominerais, microminerais ou elementos traço e elementos ultra-traços⁸.

O ferro, classificado como elemento traço, tem importância vital no transporte do oxigênio e dióxido de carbono, estando envolvido na maior parte das enzimas que participam nos processos de respiração celular⁹.

Segundo Fishbane & Maesaka (1997)¹⁰, o conteúdo corporal total de ferro nos adultos varia de 2000 a 4000mg, estando presente, principalmente, em dois compartimentos: um *pool* de estocagem e um *pool* funcional. O ferro estocado, aproximadamente 30% do total, está localizado em células do sistema reticuloendotelial encontradas no fígado, baço e medula óssea¹¹. Nesses tecidos, esse elemento traço existe como ferritina, composto de proteína e ferro que representa a forma como o mesmo é estocado no organismo e como hemossiderina, composto insolúvel de ferro-proteína-óxido, utilizado para armazenagem no fígado, caso a quantidade de ferro no sangue exceda a capacidade da ferritina⁸.

O *pool* funcional compreende inúmeras proteínas essenciais que usam o ferro como um cofator. Quantitativamente, a hemoglobina é a mais importante dessas proteínas, respondendo por 65% do total corporal de ferro¹¹.

O principal controle do equilíbrio de ferro no organismo encontra-se no local da absorção intestinal, pois esse processo além de garantir a disponibilidade do mineral ao organismo, se adapta às necessidades deste, através da intensificação ou diminuição da absorção¹². Sabe-se que indivíduos depletados absorvem até 50%, enquanto que em condições de normalidade das reservas, apenas 10% do ferro ingerido é absorvido⁸.

O ferro alimentar chega de duas maneiras no organismo: heme e não heme. O primeiro é encontrado nos alimentos de origem animal, sendo mais facilmente absorvido e transportado no organismo, já o não-heme representa a maior porção de ferro alimentar, incluindo todas as fontes vegetais e 60% das fontes animais⁹. A eficiência da absorção é determinada até certo ponto, pelos alimentos em que ele se

encontra. Estes alimentos podem conter substâncias intensificadoras, como o ácido ascórbico e as proteínas animais, ou podem conter agentes quelantes, tais como os fitatos que inibem a absorção⁸.

O transporte do ferro é realizado no plasma pela transferrina, uma glicoproteína de origem hepática, cuja função principal consiste nessa transferência entre os sítios de absorção, armazenamento, utilização e excreção, sendo que o papel mais relevante consiste em ofertar o ferro ao sistema eritropoético para a formação da hemoglobina^{8,9}.

A constatação de que a maior parte do ferro do organismo está presente sob a forma de hemoglobina, mostra a importância desse elemento traço no que se refere à anemia, onde cerca de 90% dos casos é devido à deficiência desse nutriente¹².

IRC e elevação dos níveis séricos de vitamina A:

Desde a década de 30, sabe-se da ocorrência de níveis séricos elevados de vitamina A em pacientes com insuficiência renal. No entanto, sintomas de toxicidade não foram relatados¹³.

A teoria mais amplamente aceita sobre a causa dos níveis séricos anormais de vitamina A no renal crônico é de que, nessa condição, a proteína carreadora do retinol (RBP) é menos catabolizada, resultando em acúmulo com conseqüente aumento da mobilização hepática do retinol, o qual é então retido na circulação^{7,14,15}.

No entanto, a hipótese acima, encontra-se em discordância com alguns aspectos do metabolismo da vitamina A, principalmente no que se refere ao destino da RBP. Segundo alguns autores^{6,16} o retinol hepático é liberado dependendo das necessidades do organismo, além disso, a meia vida do complexo holo-RBP-pré albumina é de aproximadamente 11 a 16 horas e a da APO-RBP é menor ainda, o que não justifica o acúmulo dessa proteína carreadora.

Outro aspecto que merece ser comentado, é que não há padronização quanto aos valores de referência do retinol sérico para essa condição clínica, com níveis plasmáticos para a normalidade oscilando entre 20 a 95µg/dL^{14,15} e de hipervitaminose entre $\geq 100\mu\text{g/dL}$ e $> 300\mu\text{g/dL}$ ^{1,17}.

Estudos têm mostrado acúmulo de retinol em pacientes com IRC, bem como a influência da diálise nos seus níveis sanguíneos, onde a perda durante o procedimento de hemodiálise é mínima, sendo ainda controversa na diálise peritoneal^{1,2}.

Ainda é bastante discutido o possível risco de toxicidade por vitamina A na falência renal, pois nem sempre pacientes com níveis plasmáticos elevados desenvolvem sintomatologia clínica^{2,17}. Acredita-se que a toxicidade da vitamina A ocorra quando os ésteres de retinil encontram-se elevados nas frações lipoproteicas plasmáticas, pois as lipoproteínas representam uma forma de transporte que permite a liberação não controlada da vitamina A para as membranas celulares, o que pode resultar em efeitos tóxicos⁷. A RBP além de regular o suprimento de retinol aos tecidos também age protegendo os mesmos contra a ação dessa vitamina, ou seja, o termo hipervitaminose A deveria levar em consideração e quantificar o retinol livre e potencialmente perigoso, e o retinol ligado a RBP e teoricamente seguro^{7,14}. Portanto, nos casos de toxicidade pela vitamina A, os níveis no plasma excedem a capacidade de ligação da RBP e a vitamina circula em fraca associação com lipoproteínas, aumentando a exposição, e desse modo, a toxicidade as membranas celulares^{7,14}.

Outro dado importante é que a principal forma de excreção da vitamina A é através da bile, associada ao glicuronide, após transformação enzimática do retinol a ácido retinóico pelo rim⁵. Logo, a perda de tecido renal pode causar diminuição na produção e conseqüente redução na excreção de derivados da vitamina A¹³. Desse modo, acredita-se que o ácido retinóico funcione como um sensor para a liberação do retinol.

Ou seja, níveis elevados, resultantes do catabolismo da vitamina A, diminuiriam a liberação dessa vitamina em nível hepático. Associado a isso, a redução na filtração glomerular, que ocorre na insuficiência renal determinaria um acúmulo de retinol plasmático ligado a RBP. Portanto, é provável que os rins desempenhem um papel importante na determinação do nível de retinol plasmático¹⁷.

Na IRC, alguns estudos têm mostrado uma correlação positiva entre o nível sérico de vitamina A e o cálcio sérico^{18,19}. Farrington et al¹⁸, avaliando 38 pacientes adultos em hemodiálise regular encontraram um nível médio de vitamina A sérica de $160,5 \pm 59,0$ µg/dL em pacientes hipercalcemicos, comparado a $114,4 \pm 36,0$ µg/dL em normocalcemicos ($p < 0,005$). Em estudo semelhante, Praga et al¹⁹, documentaram que o aumento do nível sérico de vitamina A é acompanhado por elevação do cálcio sérico. Os mecanismos responsáveis por essa alteração ainda são obscuros, mas é provável que esteja relacionado ao aumento da liberação do cálcio ósseo¹⁴. Desse modo, a hipervitaminose A também deveria ser considerada no diagnóstico diferencial dos pacientes em hemodiálise com hipercalcemia¹⁴.

Outra condição patológica comum na IRC onde a hipervitaminose A poderia estar envolvida é a anemia. Ono et al.⁷, analisando 47 pacientes em programa de hemodiálise regular, encontraram uma relação inversa entre os níveis de hematócrito e de vitamina A ($r = -0,50$), sugerindo um potencial efeito hemolítico do retinol. No entanto, esses mesmos autores⁷, também sugeriram que o efeito membranólítico do retinol só se torna evidente quando o mesmo encontra-se ligado às lipoproteínas e não a RBP.

Durante as duas últimas décadas, tem se consolidado o papel do retinol e dos carotenóides como importantes antioxidantes²⁰. Fato que merece redobrada atenção no paciente com IRC, devido à constatação de que as doenças cardiovasculares representam a principal causa de morte nos indivíduos submetidos a hemodiálise^{20,21,22}.

As vitaminas antioxidantes e os carotenóides podem inibir um passo tido como pré-requisito para o desenvolvimento da aterogênese, que é a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)²¹. Alguns trabalhos já têm demonstrado uma maior suscetibilidade a modificações oxidativas das LDL, bem como uma redução nos níveis de enzimas, vitaminas e elementos traço antioxidantes nos renais crônicos, com conseqüente aumento do risco cardiovascular^{21,22}.

Contudo, as causas deste aumento da peroxidação lipídica na IRC ainda permanecem obscuras. Richard et al. (1991)²³ sugeriram que a elevação do consumo de oxigênio pelos néfrons remanescentes leva a um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, tais como os radicais livres. Outros autores propõem, que a uremia altera as concentrações de antioxidantes como a vitamina E e os elementos traço, favorecendo assim um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio e proteção antioxidante²⁴.

Infelizmente, poucos estudos tem sido conduzidos com o objetivo de investigar as alterações dos antioxidantes lipofílicos (retinol e tocoferol) nos pacientes com IRC^{20,21,24}. Como será discutido posteriormente, acredita-se que o incremento dos estoques de ferro pode aumentar o consumo oxidativo dos antioxidantes, contribuindo para a aceleração do processo de aterosclerose. A esse respeito, Lim et al (2000) avaliando o status de ferro e antioxidantes lipofílicos em pacientes submetidos à hemodiálise, encontraram que os indivíduos com os maiores níveis de ferritina tendiam a ter os mais baixos níveis de retinol plasmático. Em outro estudo com pacientes submetidos à hemodiálise, realizado com o objetivo de avaliar a peroxidação lipídica no plasma e eritrócitos, Peuchant et al (1994)²⁵ sugeriram que os níveis mais altos de vitamina A nesses pacientes poderiam conferir um certo grau de proteção contra o stress oxidativo, o que foi evidenciado nos eritrócitos mas não no plasma.

Por outro lado, vale a pena salientar que, a grande maioria dos trabalhos relatando a ocorrência de níveis séricos elevados de vitamina A na IRC, foi realizada em regiões desenvolvidas onde, segundo Chazot & Kopple (1997)², até mesmo as dietas hipoproteicas, utilizadas em uma fase anterior a diálise, possuíam conteúdo normal de vitamina A. Realidade que muito provavelmente, não corresponde a da grande maioria das regiões mais pobres.

Desse modo, contextualizando o problema no Nordeste brasileiro, Kosminsky (1993)¹³, em estudo realizado com pacientes em tratamento dialítico no Recife/Pernambuco, além de não encontrar níveis séricos elevados de retinol, constatou a presença de 8% de níveis abaixo da normalidade. Fato novo no estudo do problema, levantando a questão da provável influência de condições sócio-econômicas e demonstrando a necessidade de maiores pesquisas na área, principalmente, no que se refere ao consumo alimentar e ao estado de saúde desse grupo tão *sui-generis*.

IRC e metabolismo anormal do ferro:

A associação entre anemia e a IRC é conhecida há mais de 150 anos, representando a principal consequência hematológica nos pacientes urêmicos²⁶. Com a perda progressiva da função renal, ocorre menor produção de eritropoietina (EPO), hormônio secretado pelos rins que atua nas células primordiais da medula óssea estimulando a produção de hemácias^{1,10}.

Desse modo, segundo inúmeros autores, a causa predominante de anemia na IRC é a produção deficiente de EPO^{1,10,26,27}. Porém, supõe-se que as toxinas urêmicas também inibam a eritropoese e reduzam o tempo de vida dos eritrócitos. Além disso, a anemia pode ser agravada pelo sangramento que ocorre na uremia, pelas perdas sanguíneas durante a diálise e através do trato gastrointestinal¹.

Vários outros fatores secundários contribuem para a piora ou manutenção desse quadro, através da diminuição da eritropoese ou perda de eritrócitos, dentre os quais podemos citar: a deficiência de ferro, o hipotireoidismo, o hiperparatireoidismo, os processos inflamatórios crônicos ou agudos e a deficiência de folato²⁷.

Estoques adequados de ferro são pré-requisitos para uma eritropoese efetiva. A síntese da hemoglobina requer incorporação de ferro em larga escala e implica em mobilização desse elemento traço do sistema reticuloendotelial para atender à demanda da medula¹.

A deficiência de ferro é freqüente em pacientes com IRC, mesmo nas fases da doença que antecedem ao tratamento dialítico¹⁰. Essa condição é agravada em pacientes hemodialisados, nos quais podem ocorrer perdas significativas de sangue durante o procedimento, por ocasião dos exames laboratoriais de rotina, bem como em cirurgias e em acidentes com o acesso vascular^{27,28}. Essas perdas, se não repostas, podem levar a um balanço negativo de 1000 a 3000mg de ferro por ano²⁸.

Em estudo realizado na década de 90, por Young et al (1996)²⁹, com americanos em hemodiálise, foi evidenciado que 54% desses pacientes apresentavam saturação de transferrina menor que 20% e, em 24% deles, a saturação encontrava-se menor que 10%, constatando um importante déficit de ferro. Esse estudo também mostrou que a infusão desse elemento traço, com conseqüente melhora nos níveis de hematócrito, esteve associado à diminuição da morbimortalidade.

Os níveis considerados adequados para a reserva desse mineral, segundo recomendações da National Kidney Foundation³⁰, são: ferritina sérica $\geq 100\mu\text{g/L}$ e uma saturação de transferrina $\geq 20\%$.

A ferropenia observada na IRC interfere diretamente na qualidade de vida dessa população, visto que a astenia, freqüentemente observada nesses pacientes, pode ser em parte explicada pela deficiência de ferro²⁷.

Em 1986, foram iniciados os ensaios terapêuticos com eritropoietina recombinante humana (Epo-rHu), para correção da anemia no renal crônico, tendo sido este um passo marcante para a melhora da qualidade de vida desses pacientes³¹. No entanto, os estudos também mostram que se não houver estoques adequados de ferro, mesmo na presença de níveis séricos elevados de Epo, não haverá adequada hematopoiese²⁸. Ao mesmo tempo, as necessidades de ferro, em pacientes recebendo Epo-rHu, encontram-se quase sempre acima da capacidade de absorção intestinal, obrigando a administração de sais de ferro por via parenteral^{10,28}

Devido à importância dos estoques de ferro para a hematopoiese, os mesmos devem ser analisados rotineiramente. Essa avaliação pode ser realizada, basicamente pelos seguintes métodos: ferro sérico, saturação da transferrina, ferritina sérica, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e protoporfirina eritrocitária livre³⁰.

Uma falsa redução dos níveis séricos de ferro também pode ocorrer com um quadro de infecção aguda ou crônica. Nesse caso, o ferro é sequestrado do plasma para o fígado, em um possível mecanismo protetor, com o objetivo de privar certas bactérias desse mineral, necessário para sua proliferação¹. No entanto, Fishbane & Maesaka (1997)¹⁰ levantaram a questão de que na IRC essa é uma resposta de má adaptação, a qual prejudica a eritropoese normal.

Outra dificuldade, em termos de manutenção adequada dos estoques de ferro, é a diminuição da absorção. Como já citado anteriormente, a absorção desse micronutriente aumenta acentuadamente em resposta a um quadro de deficiência. No entanto, em estudo conduzido por Kooistra et al (1995)³², ficou evidenciado que tanto a captação

pela mucosa quanto à retenção de ferro foi significativamente diminuída em pacientes submetidos à hemodiálise, independente do status nutricional de ferro. Em indivíduos depletados não urêmicos (grupo controle), a captação pela mucosa e a retenção de ferro foi de 86% e 81%, respectivamente. Em contra partida, nos pacientes deficientes, em hemodiálise, esses valores foram de 48% (captação) e 36% (retenção).

Em síntese, segundo Fishbane & Maesaka (1997)¹⁰, o metabolismo do ferro em pacientes com IRC encontra-se prejudicado devido às perdas sanguíneas, seqüestro de ferro no sistema reticuloendotelial e, possivelmente, redução na absorção intestinal. Por outro lado, a suplementação com ferro não é isenta de efeitos colaterais, particularmente, se altas doses intravenosas do mineral forem administradas^{31,33}.

Alguns autores sugerem a possível associação de grandes doses de ferro parenteral com o aumento da morbimortalidade, principalmente por infecção^{34,35}. O ferro é reconhecido como sendo um agente propiciador do crescimento bacteriano³⁶, além de ser considerado como um fator suspeito de causar inibição dos neutrófilos³⁷.

Feldman et al (2002)³¹, avaliando o impacto da administração parenteral de ferro em americanos submetidos à hemodiálise, observaram que, entre os quase 6 mil pacientes analisados, a utilização de mais de 1000mg de ferro durante 6 meses, aumentou de forma estatisticamente significativa a mortalidade e a frequência de hospitalizações.

Estudos também tentam mostrar, que o ferro pode ser um importante fator no processo de aterosclerose, sugerindo que a presença transitória de ferro livre pode levar a um aumento no stress oxidativo, e, subseqüentemente, ao desenvolvimento de alterações ateromatosas³³. No entanto, essa suposição continua no nível hipotético, uma vez que, as pesquisas populacionais têm gerado resultados contraditórios, algumas demonstrando elevação do risco cardiovascular com o aumento do ferro estocado³⁸, enquanto outras não conseguiram evidenciar essa relação³⁹. Uma revisão realizada no

final da década de 90 não encontrou fortes indícios de associação entre a sobrecarga de ferro e o risco de doença cardiovascular⁴⁰. Por outro lado, Fishbane et al (1999)⁴¹ alertam para a necessidade de mais estudos nessa área devido à elevada prevalência de eventos cardiovasculares entre pacientes com IRC.

O NKF-DOQI³⁰ recomenda um nível crítico de ferritina sérica de 800µg/L como o limite superior para o tratamento com ferro intravenoso. Esse nível poderia efetivamente descartar a possibilidade de sobrecarga de ferro e o risco de dano tecidual oxidativo⁴¹. Por outro lado, é importante lembrar que a ferritina é uma proteína de fase aguda, encontrando-se elevada na presença de inflamação, condição freqüente em pacientes com IRC, dificultando, desse modo, o correto diagnóstico da deficiência de ferro⁴².

As causas de inflamação em pacientes submetidos a tratamento dialítico são multifatoriais, incluindo o acúmulo de compostos pró-inflamatórios (pouco excretados na diálise), o aumento do stress oxidativo, o uso de membranas bioincompatíveis e a elevada freqüência de infecções⁴².

O principal objetivo da suplementação com ferro é dar suporte a terapia com EPO, fazendo com que os pacientes atinjam um hematócrito de 33 a 36% ou uma hemoglobina de 11 a 12g/dL³⁰. No Brasil⁴³, utiliza-se o sacarato de hidróxido de ferro III para reposição parenteral de ferro, como dose de ataque, quando a ferritina estiver abaixo de 100 µg/L ou a saturação de transferrina inferior a 20%, utiliza-se 1000mg divididos em 10 sessões de hemodiálise e como dose de manutenção, 100mg a cada 15 dias. O importante é monitorar as reservas de ferro realizando a reposição deste quando necessário, nessa avaliação, o hematócrito e a hemoglobina devem ser dosados mensalmente e a saturação de transferrina e a ferritina, trimestralmente. Lembrando que

deve-se suspender temporariamente a administração quando a saturação de transferrina for superior a 50% e/ou a ferritina for maior que 800 µg/L.

Considerações finais:

Infelizmente, os testes bioquímicos para a avaliação das reservas corporais de micronutrientes não se encontram disponíveis na rotina dos serviços de hemodiálise, dificultando, sobremaneira, o adequado monitoramento desses pacientes e, conseqüentemente, o subsídio de informações importantes para uma conduta terapêutica mais apropriada. Pelo exposto nessa revisão, verifica-se a necessidade de estudos que estabeleçam as recomendações nutricionais de vitamina A, para esse tipo de paciente, bem como pesquisas que determinem as curvas de referencia para os níveis de retinol sérico, para esse grupo populacional, com a recomendação dos limites críticos que deveriam ser utilizados na definição dos quadros de deficiência, normalidade e excesso. Concernente ao ferro, a possível associação do seu excesso, com a elevação do risco cardiovascular exige maiores estudos na área, principalmente no que se refere à avaliação dos estoques corporais, a quantificação da prescrição do ferro parenteral e a investigação das causas de resposta terapêutica inadequada. É plausível que o advento de subsídios dessa natureza, mediante o desenvolvimento de pesquisas pura e aplicada, contribuirá para uma melhor compreensão do tema e, conseqüentemente, para uma abordagem terapêutica mais racional nesses pacientes.

Referências Bibliográficas:

1. Martins C. Vitaminas e oligoelementos na insuficiência renal. In: Riella MC, Martins C. Nutrição e o Rim. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.43-57.
2. Chazot C, Kopple JD. Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure. In: Kopple JD, Massry SG. Nutritional Management of Renal Disease. New York: Williams & Wilkins; 1997. p.415-477.
3. Makoff R. Vitamin replacement therapy in renal failure patients. Miner Electrol Metab 1999; 25:349-351.
4. Gilmour ER, Hartley GH, Goodship TH. Trace elements and vitamins in renal disease. In: Mitch WE, Klahr S. Handbook of Nutrition and the Kidney, 3nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 1998. p.107-122.
5. Combs Jr GF. Vitamins. In: Mahan LK, Escot-Stump S. Krause`s – Food, Nutrition & Diet Therapy. 10nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p.67- 109.
6. Goodman DS. Vitamin A and retinoids in health and disease. N Engl J Med 1984; 310:1023-1031.
7. Ono K, Waki Y, Takeda K. Hypervitaminosis A: A contributing factor to anemia in regular dialysis patients. Nephron 1984; 38:44-47.
8. Anderson JJB. Minerals. In: Mahan LK, Escot-Stump S. Krause`s – Food, Nutrition & Diet Therapy. 10nd ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p.110-132 .
9. Cunha DF, Cunha SFC. Microminerais. In: Dutra-De-Oliveira JE, Marchini JS. Ciências Nutricionais. São Paulo : Sarvier, 2001. (2^a reimpressão – 1^a. ed. 1998). p.141-166.
10. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1997; 29:319-333.
11. Bridges KR, Seligman PA . Disorders of Iron Metabolism. In: Handlin RJ, Lux SE, Stossel TP. Blood: Principles And Practice Of Hematology. Philadelphia: Lippincott, 1995. p.1433-1435.

12. Queiroz SS, Torres MAA. Anemia Ferropriva na Infância. *J de Pediatria* 2000; 76: (Supl.3), p.S298- S304.
13. Kosminsky LB. Hipervitaminose A em pacientes em hemodiálise regular: um aprimorismo. Recife, 1993. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, 1993.
14. Fishbane S, Frei GL, Finger M, Dressler R. Hypervitaminosis A in two hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:346-349.
15. De Bevere VORC, De Paepe M, De Leenheer AP, Nelis HJCF, Lambert WEES, Claeys AE, Ringoir S. Plasma vitamin A in haemodialysis patients. *Clin Chimica Acta* 1981; 114:249-256.
16. Olson JA. Vitamina A. Conocimientos actuales sobre nutrición. Ekhard EZ, Filer Jr LJ. Copublicación Organización Panamericana de la salud/Instituto Internacional de Ciencias de la Vida. 7ª ed. Washington, DC: OPAS, 1997, publicación científica, 565 p.
17. Stewart WK, Fleming LW. Plasma retinol and retinol binding protein concentrations in patients on maintenance haemodialysis with and without vitamin A supplements. *Nephron* 1982; 30:15-21.
18. Farrington K, Miller P, Varghese Z, Baillod RA, Moorhead JF. Vitamin A toxicity and hypercalcaemia in chronic renal failure. *BMJ* 1982; 282: 1999-2002.
19. Praga M, Diaz Rubio PD, Morales JM, Canizares F, Ruilope LM, Gutierrez-Millet V et al. Implications of hypervitaminosis A on the calcium-phosphate metabolism and on blood lipids in hemodialysis. *Am J Nephrol* 1987; 7:281-286.
20. Lim PS, Chan EC, Lu TC, Yu YL, Kuo SY, Wang TH, Wei YH. Lipophilic antioxidants and iron status in ESRD patients on hemodialysis. *Nephron*, 2000; 86:428-435.

21. Rock CL, Jahnke MG, Gorenflo DW, Swatz RD, Messana JM. Racial group differences in plasma concentrations of antioxidant vitamins and carotenoids in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:844-850.
22. Mafra D, Abdalla DSP, Cozzolino SMF. Peroxidação lipídica em pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev Nutr* 1999; 12:205-212.
23. Richard MJ, Arnaud J, Jurkovitz C, Hachache T, Meftahi H, Laporte F et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991; 57:10-15.
24. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, Mcnamee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1995; 41:1135-1138.
25. Peuchant E, Carbonneau MA, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A, Vallot C et al. Lipoperoxidation in plasma and red blood cells of patients undergoing haemodialysis; vitamins A, E and iron status. *Free Radic Biol Med* 1994; 16:339-46.
26. Ozawa CM, Sakabe D, Bertolli E, Mantovani LFAL, Chade MC, Gozzano JOA. Tratamento da anemia com eritropoetina recombinante humana em pacientes hemodialisados. *Rev Fac Cienc Med Sorocaba* 2002; 4:31-37.
27. Fishbane S, Paganini EP. Hematologic Abnormalities. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TI. *Handbook of Dialysis*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.477-494.
28. Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistake and misconceptions. *J Nephrol* 1998; 11:5-15.
29. Young EW. Dialysis dose, membrane type and anemia control. *Am J Kidney Dis* 1996; 32 (suppl4):S157-S160.
30. NFK-DOQI - Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. New York: National Kidney Foundation, 2000.

31. Feldman HI, Santanna J, Guo W, Furst H, Franklin E, Joffe M et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:734-744.
32. Kooistra M, Niemantsverdriet E, van Es A, Mol-Beermann N, Struyvenberg A, Marx J. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients; effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:82-88.
33. Kletzmayer J, Sunder-Plassmann G, Horl WH. High dose intravenous iron: a note of caution. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:962-965.
34. Tielemans CL, Lenckud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections: Beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:883-887.
35. Boelaert JR, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, Gordts BZ, Van Landuyt HW. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:130-134.
36. Payne SM. Iron and virulence in the family Enterobacteriaceae. *Crit Rev Microbiol* 1988; 16:81-111.
37. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Horl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:655-663.
38. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyysönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998; 21:1461-1466.

39. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willet W, Hennekens C. A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1993; 87:688.
40. Corti MC, Gaziano M, Hennekens CH. Iron status and risk of cardiovascular disease. *Ann Epidemiol* 1997; 7:62-68.
41. Fishbane S, Maesaka JK, Mittal SK. Is there material hazard to treatment with intravenous iron? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2595-2598.
42. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 437, de 8 de outubro de 2001. Estabelece protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o tratamento da anemia em pacientes com IRC. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*

2.3. Terceiro Artigo Artigo Original

2.3.1. Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise

**Aceito pela Revista de Nutrição - Campinas
Será publicado no volume 18 de 2005**

Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise
Nutritional evaluation in patients on hemodialysis

Poliana Coelho Cabral¹

Alcides da Silva Diniz²

Ilma Kruze Grande de Arruda²

¹Mestre em Nutrição e Doutoranda em Nutrição – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

²Professor Adjunto do Departamento de Nutrição - UFPE

Endereço para correspondência: Poliana Coelho Cabral / Rua Conselheiro Nabuco 559

Apto 201 Casa Amarela Recife/PE CEP: 52070-010 e-mail: pccabral@uol.com.br

Termos de Indexação: doença renal crônica, hemodiálise, antropometria, avaliação dietética, consumo de nutrientes.

Index Terms: chronic renal disease, hemodialysis, anthropometry, dietary assessment, nutrient consumption.

Título abreviado: Avaliação nutricional em hemodiálise....

Short-title: Nutritional evaluation in hemodialysis...

RESUMO

Objetivo

O objetivo deste estudo foi o de avaliar o estado nutricional e a ingestão de energia e nutrientes de uma população em hemodiálise no Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco.

Métodos

De um total de 47 pacientes em hemodiálise de manutenção, 37 indivíduos (18 homens e 19 mulheres, idade $50,4 \pm 16,3$ anos) foram selecionados. O índice de massa corporal foi utilizado para a classificação do estado nutricional, e a dieta foi investigada por meio do método do diário alimentar de 4 dias.

Resultados

Os resultados evidenciaram um predomínio de indivíduos eutróficos (62,2%) e a mesma prevalência (18,9%) para o baixo peso e o excesso de peso. Com relação à dieta, os achados dessa pesquisa revelaram um adequado consumo energético-protéico. De uma forma geral, a ingestão média diária de nutrientes foi considerada adequada, exceto pelo cálcio e a vitamina A ($< 50\%$ e $< 70\%$ da ingestão diária recomendada, respectivamente).

Conclusão

Esses resultados indicam que se deve ter atenção cuidadosa as diferenças regionais e nacionais no estado nutricional e ingestão dietética de pacientes em hemodiálise.

ABSTRACT:

Objective

The purpose of this research was to evaluate the nutritional status and energy and nutrient intake in a hemodialysis population from the Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco, Brazil.

Methods

From a pool of 47 maintenance hemodialysis outpatients, 37 individuals (18 males and 19 females, aged 50.4 ± 16.3 years) were selected. The body mass index was used to determine the nutritional status and the diet was investigated by 4-day food diary method.

Results

The results revealed a predominance of normal subjects (62.2%), and it was observed the same prevalence (18.9%) of underweight and overweight patients. Regarding the diet, the findings of this survey showed an adequate protein-energy consumption. In general, the average daily intake of nutrients was adequate, except for calcium and vitamin A (< 50% and < 70% of the recommended daily intake, respectively).

Conclusion

These results indicate that careful attention should be paid to regional and national differences in nutritional status and dietary intake of hemodialysis patients.

INTRODUÇÃO:

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) pode ser definida como uma síndrome complexa, que se caracteriza pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais¹.

No Brasil, ainda não existem dados confiáveis que possam retratar a incidência e a prevalência da IRC. Segundo Lessa (1998)², isso ocorre pela dificuldade em se obter um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, os estudos existentes se baseiam em indivíduos com doença renal avançada, já inseridos em programas de diálise.

Em 2002, estimava-se em 54 523 pacientes a população em diálise no Brasil, sendo que cerca de 19% desse total (10 285) encontrava-se na Região Nordeste³.

Apesar dos avanços no tratamento da IRC, a morbimortalidade continua elevada (no Brasil, a sobrevida gira em torno de 79% e 41% no 1º e no 5º ano de diálise, respectivamente)⁴, sendo que a desnutrição protéico-energética (DPE), é um importante fator que contribui para esse quadro nosológico. Levantamentos mostram que, em todo o mundo, 6 a 8% dos indivíduos submetidos a tratamento dialítico sofrem de desnutrição grave, e cerca de 33% de desnutrição leve a moderada^{5,6,7}.

Inúmeras são as razões para a desnutrição em pacientes em diálise, incluindo distúrbios no metabolismo protéico e energético, alterações hormonais e ingestão alimentar deficiente, devidos principalmente à anorexia, náuseas e vômitos, manifestações clínicas freqüentes no estado de toxicidade urêmica⁷.

Desse modo, o reconhecimento da desnutrição, como importante fator de risco no nefropata crônico fez com que proliferassem, na literatura especializada, pesquisas sobre o tema. No entanto, no Nordeste brasileiro, as informações ainda são bastante escassas, principalmente no que se refere ao consumo alimentar.

O objetivo principal desse trabalho foi o de descrever e analisar algumas características antropométricas, bioquímicas e dietéticas de pacientes cadastrados junto ao programa de hemodiálise regular do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), visando obter subsídios para uma orientação nutricional mais adequada.

METODOLOGIA:

Desenho do Estudo e Casuística:

Esse estudo, do tipo série de casos, foi realizado no Serviço de Nefrologia do HC/UFPE, que possui inserido no programa de hemodiálise regular 47 pacientes. Para compor a amostra foram selecionados os indivíduos de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: Pertencer ao programa de hemodiálise regular do HC/UFPE, idade entre 20 e 80 anos e não ser portador de nenhum outro tipo de patologia crônica e consumptiva. Com base nos parâmetros citados, o grupo amostral foi constituído por 37 pacientes, o que correspondeu a 78,7% da população de estudo.

Avaliação Antropométrica e bioquímica:

Para avaliar o estado nutricional foi utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC), indicador tido como válido e clinicamente útil na avaliação de pacientes renais crônicos⁸. Considerando que o estado de hidratação pode influenciar significativamente nessa avaliação, foi utilizado o “Peso Seco”, ou seja, aquele que é observado pós-hemodiálise. A classificação utilizada foi à proposta pela Organização Mundial de Saúde em 1995⁹.

Foram analisados o índice de remoção de uréia (Kt/V), que avalia a adequação do procedimento dialítico, e as concentrações de albumina sérica, ambos classificados

de acordo com os pontos de corte apresentados por Martins & Riella (2001)⁷. A fórmula utilizada para o cálculo do Kt/V (Daugirdas II) bem como o método analítico empregado para a determinação da albumina sérica (verde de bromcresol) também encontram-se descritos em Martins & Riella (2001)⁷.

Avaliação Dietética:

Existem vários métodos para estimar o consumo de nutrientes, sendo que os mais utilizados são o Recordatório de 24 horas e o Auto registro ou Diário alimentar¹⁰. Nessa pesquisa, foi utilizado o Diário alimentar, onde os pacientes registraram seu consumo por um período de 4 dias, assim distribuídos: 1 dia do final de semana, 2 no período interdialítico e 1 dia de diálise. Todos foram orientados por um nutricionista para a realização do diário e, nos indivíduos analfabetos, o preenchimento do mesmo foi realizado pelo familiar responsável. Como o registro foi feito em medidas caseiras, houve a necessidade de conversão destas em gramas, utilizando-se como padrão de referência, a Tabela de Pinheiro et al. (1994)¹¹.

Os resultados obtidos foram comparados às recomendações específicas para pacientes renais em hemodiálise^{7,12} e adultos normais¹³. No que se refere às recomendações de energia e proteínas, os valores de referência utilizados para o tratamento dialítico⁷ (25 a 45Kcal/Kg/dia e 1,2 a 1,4g de proteína/Kg/dia) foram estipulados de acordo com a necessidade de aquisição ou manutenção de um estado nutricional adequado. Quanto às vitaminas e os oligoelementos, também foram utilizados como padrões, recomendações específicas para pacientes renais em hemodiálise¹², as quais foram elaboradas levando-se em consideração as perdas ou acúmulos ocorridos durante o tratamento. Por outro lado, devido à inexistência de

recomendação na literatura especializada, para a vitamina A, foi utilizado o valor para adultos saudáveis¹³.

Processamento e Análise dos Dados:

A construção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas no programa Epi-info versão 6.04¹⁴. Com o objetivo de avaliar o comportamento das variáveis segundo o critério de normalidade da distribuição, o programa estatístico SPSS foi utilizado¹⁵.

Na descrição das proporções, a distribuição binomial foi aproximada à distribuição normal pelo intervalo de confiança de 95%. A comparação entre as médias foi realizada ou pelo teste “t” de Student (duas médias) ou pela Análise de Variância (mais de duas médias), utilizando-se o teste de Scheffé *a posteriori*, quando necessário. Quando os critérios paramétricos (distribuição normal e homocedasticidade) não foram atingidos, os testes não paramétricos de Mann Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados. Foi adotado o nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

A análise da composição da dieta foi realizada através do software de apoio a Nutrição da Escola Paulista de Medicina (1993)¹⁶. A tabela base deste programa é a do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, ano 1976-1986. Desse modo, em virtude da ocorrência de inúmeros produtos de consumo regional, alguns alimentos tiveram que ser acrescentados, sendo utilizada a Tabela de Franco (1997)¹⁷.

Considerações éticas:

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), de acordo com as normas para pesquisas em seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Características sócio-econômicas e demográficas:

Conforme pode ser observado na Tabela 1, houve uma distribuição homogênea dos pacientes, no que diz respeito ao sexo e à idade, considerando-se os respectivos intervalos de classe.

Analisando a situação em termos de médias (Tabela 2), verifica-se que a faixa etária nesse estudo ficou próxima aos 50 anos, retratando um grupo relativamente jovem se comparado aos pacientes europeus, cuja média de idade oscila entre 58 a 62 anos¹⁸.

A baixa frequência de idosos em tratamento dialítico no país é típica de regiões pobres, onde, apesar da incidência crescente das doenças crônicas não transmissíveis, uma das principais causas de IRC continua sendo os processos infecciosos (como a glomerulonefrite crônica) que afetam populações mais jovens, bem diferentes do que ocorre em regiões mais desenvolvidas¹.

Outro dado importante (Tabela 1) é o precário nível sócio-econômico do grupo em estudo, tendo em vista que 83,8% das famílias subsistiam com renda igual ou inferior a 2 salários mínimos e 40,6% dos pacientes se declararam sem instrução. Condições desfavoráveis que possivelmente interferem na compreensão e na adesão ao tratamento proposto.

Características antropométricas e bioquímicas:

Uma informação que chama a atenção (Tabela 2) é que, apesar das precárias condições sócio-econômicas dos pacientes, a média do IMC se situou dentro da faixa de normalidade. A esse respeito, os dados da Tabela 3, que retratam a distribuição dos resultados, segundo os pontos de corte do IMC, demonstram uma prevalência de baixo peso ou magreza de 18,9% (IC 95% 8,6 – 35,7). Pesquisas, utilizando o mesmo

indicador nutricional (IMC), realizadas no Brasil¹⁹ e no exterior^{20,21} relataram prevalências de baixo peso entre 4% a 20% respectivamente. Esta variação, deve-se provavelmente as diferenças nas populações estudadas (faixa etária por exemplo), e aos dois pontos de corte utilizados na classificação do baixo peso (IMC < 18,5¹⁹ ou IMC < 20,0^{20,21}). Além disso, Valenzuela et al (2003)¹⁹, em seu estudo com pacientes no Amazonas/Brasil, apesar da ocorrência de apenas 4% de baixo peso, evidenciaram 44,8% de desnutrição quando os parâmetros utilizados foram às medidas do braço (prega cutânea tricipital- PCT e circunferência muscular do braço- CMB), sugerindo que a falta de repercussão da desnutrição sobre o IMC poderia, em parte, ser explicada pelas alterações no estado de hidratação do paciente, que aumentaria o peso com reflexos menores sobre a PCT e CMB.

Segundo as diretrizes da National Kidney Foundation (K/DOQI)⁸ algumas medidas de antropometria são mais precisas, como a percentagem do peso usual, percentagem do peso ideal e o IMC, do que as pregas cutâneas e a circunferência do braço. No entanto, nenhum indicador, utilizado de forma isolada é capaz de gerar informações suficientes para uma análise mais profunda do estado nutricional.

Infelizmente, nesse estudo, não foram coletadas as medidas do braço, o que enriqueceria a análise dos resultados. Por outro lado, existem evidências, de que os pacientes em hemodiálise crônica com maior IMC têm maior sobrevida^{22,23}, o que contrasta com a população de um modo geral e sugere o uso do IMC também como indicador de morbi-mortalidade.

Outro parâmetro importante na avaliação nutricional do nefropata crônico é a adequação do procedimento dialítico, uma vez que a diálise inadequada pode resultar em um estado urêmico, conduzindo a náuseas, vômitos e anorexia, com conseqüente prejuízo no consumo alimentar⁷.

A adequação da diálise depende de vários fatores, mas tem sido relacionada, principalmente, à dose ou quantidade de diálise oferecida a um paciente, cuja avaliação pode ser feita através da medida dos índices de remoção de uréia, como por exemplo, o Kt/V. A razão Kt/V representa quantas vezes a água corporal de um paciente foi totalmente depurada de um soluto, no caso, a uréia²⁴. Atualmente, a recomendação é de um Kt/V igual ou superior a 1,3 para a hemodiálise, sendo que, possivelmente, os valores entre 1,4 e 1,6 estejam entre os melhores⁷.

Os resultados deste estudo (Tabela 2) mostram que os pacientes foram submetidos a sessões de hemodiálise de boa eficiência (Kt/V de 1,46 e 1,63 para homens e mulheres, respectivamente), e com valores superiores aos encontrados nos Estados Unidos (1,26), Japão (1,37) e Países europeus (1,26-1,49)¹⁸. No entanto, um dos principais problemas na utilização do Kt/V é a coleta inadequada da uréia pré e pós-diálise, o que pode ocasionar resultados pouco confiáveis²⁴. Além disso, Kuhlmann et al (1999)²⁵, demonstraram que pacientes de maior superfície corporal e peso, condição comum em países desenvolvidos, apresentam grande dificuldade para atingir as metas de Kt/V.

A albumina sérica, apesar de suas limitações, também pode ser útil na avaliação nutricional do paciente renal crônico⁷. A hipoalbuminemia tem importante papel no paciente em diálise pois é um preditor forte e independente de mortalidade²⁶. Os estudos mostram que o risco de morte aumenta acentuadamente quando os níveis séricos de albumina declinam a valores inferiores à 4g/dL^{26,27}.

O valor médio para a albumina sérica (Tabela 2) foi de $3,30 \pm 0,40$ g/dL onde 40,5% (IC 95% 25,2 – 57,8) da amostra (Tabela 3) apresentaram valores entre 3,5 a 3,9g/dL, e apenas 5,4% (IC 95% 0,9 – 19,5) exibiram valores iguais ou superiores a 4,0g/dL. A esse respeito, é importante frisar que a hipoalbuminemia nem sempre reflete

apenas déficit nutricional, existem evidências na literatura de que os pacientes com IRC podem apresentar um estado inflamatório crônico o qual se traduz em elevação dos marcadores inflamatórios e redução na síntese hepática de albumina²⁸. Desse modo, na ocorrência de inflamação, a albumina por não ser uma proteína de fase aguda tem sua síntese prejudicada. Infelizmente, nenhum marcador de inflamação foi avaliado nessa população de renais crônicos, o qual poderia ter contribuído para a correta interpretação da hipoalbuminemia apresentada por uma grande parcela dos pacientes estudados.

Características do Consumo Alimentar:

A ingestão deficiente de energia e proteínas tem sido colocada como uma das principais causas de desnutrição no tratamento dialítico⁷. Neste estudo, os dados (Tabela 4) demonstram que, independente do sexo, a ingestão de energia e proteínas não foi deficitária, com percentuais de adequação superiores a 90% (energia) e 100% (proteínas). Em média os pacientes ingeriram em torno de 31 Kcal/Kg/dia e 1,4g de proteína/Kg/dia, valores dentro do recomendado⁷ e superiores aos encontrados em alguns estudos nacionais¹⁹ e internacionais⁵.

Outra informação importante diz respeito à qualidade da proteína consumida, sendo recomendado 50 a 80% de alto valor biológico (AVB), com o objetivo de assegurar o aporte adequado dos aminoácidos essenciais⁷. Conforme pode ser evidenciado na Tabela 4, esse percentual na amostra foi superior a 60%.

Quanto à distribuição percentual, segundo os pontos de corte da adequação dietética foi constatado que, 35,1% (IC 95% 20,7 – 52,6) e 10,8% (IC 95% 3,5 – 26,4) dos pacientes apresentaram baixo consumo de calorias e proteínas, respectivamente, revelando um sub-grupo que necessita ser melhor assistido. Vale a pena destacar que, entre os indivíduos com excesso de peso (18,9% da amostra – Tabela 3), foi

determinado, como recomendado, o teor calórico já ajustado para a perda ponderal. Portanto, a redução intencional de calorias da dieta não se constituiu em uma variável de confusão ao estudo.

Em virtude das precárias condições sócio econômicas, os pacientes inscritos no programa de hemodiálise recebem uma cesta básica mensal com 8 itens (ovos, leite em pó, arroz, macarrão, feijão, fubá, açúcar e doce) e são orientados por nutricionistas sobre a melhor forma de administrar os escassos recursos disponíveis. Além disso, o serviço de nutrição do HC/UFPE oferece nos três dias de diálise, duas refeições principais e um lanche, todos com elevado teor calórico protéico, totalizando 1700Kcal e 90g de proteína/dia. Medidas como as citadas acima devem ter contribuído para o adequado consumo de grande parte dos pacientes analisados.

Para se ter uma estimativa mais confiável do consumo do paciente em tratamento dialítico, recomenda-se um diário alimentar de pelo menos 3 dias, incluindo 1 dia do final de semana, 1 do período interdialítico e 1 dia de diálise. Períodos mais longos, por exemplo 7 dias, aumentam a probabilidade de erro devido à queda da motivação do paciente, e períodos mais curtos podem não fornecer uma estimativa adequada por conta da variação na ingestão diária¹⁰.

Com relação ao consumo de alguns minerais e vitaminas, verifica-se que a ingestão foi deficitária para o cálcio e vitamina A (Tabela 5). Por outro lado, o consumo de fósforo foi além da recomendação, o que pode ocasionar alguns sérios problemas.

O fósforo deve ser restrito na dieta desses pacientes, pois os procedimentos dialíticos são pouco eficientes em sua remoção, podendo ocorrer hiperfosfatemia com todas as suas conseqüências⁷. Além disso, como a necessidade protéica é elevada, a

ingestão de fósforo dificilmente será inferior a 800mg/dia sendo freqüentemente necessário o uso de quelantes de fósforo. Por outro lado, os alimentos ricos em cálcio, como os laticínios, são também fontes de fósforo e, por esse motivo, rotineiramente são limitados na dieta, exigindo suplementação de cálcio.

Com base no exposto, pode-se pensar que o déficit na ingestão de cálcio teria como causa principal a orientação dietoterápica. No entanto, levantamentos realizados no Nordeste e Sudeste do país, com diferentes grupos populacionais, evidenciaram a mesma magnitude de inadequação; ou seja, o déficit não estaria restrito a esse grupo de renais crônicos em particular^{29,30,31}.

No que se refere à vitamina A, desde a década de 30 sabe-se da ocorrência de níveis séricos elevados de retinol em pacientes com IRC. No entanto, sintomas de toxicidade não foram relatados³². A teoria mais amplamente aceita para esse distúrbio é que, na insuficiência renal, a proteína carreadora do retinol (RBP) é menos catabolizada, sofrendo acúmulo, e tornando-se mais disponível para ligar-se ao retinol, o qual é então retido na circulação³³.

Por outro lado, vale a pena salientar que a grande maioria dos trabalhos, relatando a ocorrência de níveis séricos elevados de vitamina A na IRC, foi realizada em regiões desenvolvidas onde, segundo Chazot & Kopple (1997)³⁴, até mesmo as dietas hipoprotéicas, utilizadas em uma fase anterior à diálise, possuíam conteúdo normal de vitamina A. Realidade que muito provavelmente, não corresponde a da grande maioria das regiões mais pobres.

Desse modo, contextualizando o problema no Nordeste brasileiro, Kosminsky (1993)³², em estudo realizado com pacientes em tratamento dialítico no Recife/Brasil, além de não encontrar níveis séricos elevados de retinol, constatou a presença de 8% de níveis abaixo da normalidade. Fato novo no estudo do problema, levantando a questão

da provável influência de condições sócio-econômicas e demonstrando a necessidade de maiores pesquisas na área, principalmente, no que se refere ao consumo alimentar e ao estado de saúde desse grupo tão *sui-generis*.

Neste estudo, o percentual de adequação dietética de vitamina A foi baixo, oscilando entre 51 e 65% (Tabela 5). Vale a pena registrar, a ausência na literatura especializada, de recomendações dietéticas para a vitamina A nos pacientes com IRC. O que se vê são contra-indicações para a suplementação. A maioria dos textos técnicos não aborda a necessidade ou recomendação dietética. Desse modo, neste estudo, foi utilizado como parâmetro à recomendação para adultos saudáveis¹³.

O baixo consumo de vitamina A encontrado pode ser um reflexo do que ocorre na população geral. No Brasil, mais especificamente no Nordeste, o consumo dessa vitamina sempre foi deficitário. O Estudo Nacional de Despesa familiar (ENDEF), realizado na década de 70, mostrou que 53% das famílias, com crianças menores de 5 anos no Nordeste urbano, não consumiam a metade da recomendação diária dessa vitamina³⁵. Mais recentemente, outros pesquisadores, também da região Nordeste, encontraram prevalências de inadequação de consumo na mesma ordem de grandeza que aqueles estimados pelo ENDEF, nos meados da década de 70³⁰.

Os pacientes de ambos os sexos apresentaram uma ingestão de ferro adequada. No entanto, a deficiência desse elemento traço é freqüente em pacientes com IRC, mesmo nas fases da doença que antecedem ao tratamento dialítico³⁶. Essa condição é agravada em pacientes hemodialisados, nos quais podem ocorrer perdas significativas de sangue, durante o procedimento dialítico, em exames laboratoriais de rotina, em cirurgias e em acidentes com o acesso vascular^{36,37}. Essas perdas, se não repostas, podem levar a um balanço negativo de 1 a 3g de ferro por ano³⁷.

Outra dificuldade, em termos de manutenção adequada dos estoques de ferro, é a diminuição da absorção. A absorção desse micronutriente aumenta acentuadamente em resposta a um quadro de deficiência. No entanto, em estudo conduzido por Kooistra et al (1998)³⁸, ficou evidenciado que tanto a captação pela mucosa, quanto à retenção de ferro foi significativamente diminuída em pacientes submetidos à hemodiálise, quando comparados a indivíduos deficientes em ferro não urêmicos.

A associação entre anemia e IRC é conhecida há mais de 150 anos, tendo como uma das principais causas a produção deficiente de eritropoietina (EPO) pelos rins. Em 1986, foram iniciados os ensaios terapêuticos com eritropoietina recombinante humana (Epo-rHu), tendo sido este um passo marcante no tratamento da anemia do renal crônico^{36,37}. No entanto, os estudos mostram que se não houver estoques adequados de ferro, não haverá adequada hematopoiese. Ao mesmo tempo, as necessidades de ferro, em pacientes recebendo Epo-rHu, encontram-se quase sempre acima da capacidade de absorção intestinal, indicando a necessidade de suplementação, geralmente através da via parenteral³⁶.

Também tem sido proposto que a suplementação com carnitina pode melhorar os níveis de hemoglobina, sendo útil no tratamento da anemia resistente a eritropoietina³⁹. No entanto, embora existam relatos de que essa suplementação também possa ser efetiva no controle de muitos sintomas, tais como: astenia, câibras intradialíticas, anorexia e hipotensão, a totalidade da evidência é insuficiente para recomendar o uso rotineiro da carnitina no tratamento dialítico⁷.

Doentes crônicos, muitas vezes, também podem manifestar carência de zinco, devido à diminuição da oferta alimentar ou pelo aumento das perdas fecais e/ou urinárias, sendo que a IRC se constitui em uma das principais condições clínicas associadas à deficiência de zinco⁴⁰.

No final da década de 80, com o objetivo de determinar as causas do metabolismo anormal de zinco na uremia, foi realizado um estudo de balanço de zinco em 10 pacientes adultos submetidos à hemodiálise e 5 controles normais. Os indivíduos foram alimentados com dieta padrão para hemodiálise, contendo 10mg de zinco. Após uma semana de estabilização, foram coletadas amostras de sangue, urina e fezes. Comparados aos controles, os pacientes tinham excreção urinária e níveis plasmáticos de zinco mais baixos, as perdas dialíticas foram mínimas, no entanto, as fecais foram elevadas, o que poderia ser um reflexo da má absorção de zinco, outra possível complicação da uremia⁴¹.

De fato, Abu-Hamdan et al. (1986)⁴² já tinham evidenciado deficiência de absorção de zinco em pacientes dialisados, além de relatarem agravamento dessa condição com o uso de sulfato ferroso e quelantes de fósforo.

Alguns autores têm sugerido que a hipozincemia em nefropatas crônicos pode estar relacionada à redistribuição do zinco corporal. Isso porque, na maioria dos estudos em que o zinco plasmático foi encontrado reduzido, os níveis nos eritrócitos estavam elevados^{43,44}. Desse modo, não está claro se a hipozincemia na IRC representa uma verdadeira depleção de zinco corporal total ou uma mudança deste oligoelemento do compartimento extracelular para o intracelular⁴⁴.

Segundo Martins (2001)⁷, na Insuficiência renal, a deficiência de zinco pode estar ligada a muitos sintomas da doença, como a perda do apetite, redução do paladar (hipogeusia), do olfato (hiposmia) e distúrbios na função sexual. Apesar de alguns estudos sugerirem melhora desses sintomas com a sua suplementação⁴⁵, outros resultados não confirmam esse achado⁴⁶.

Neste estudo, a média de ingestão de zinco esteve dentro dos padrões esperados. No entanto, esse fato não descarta a possibilidade de deficiência. Quanto aos possíveis

benefícios da suplementação, Cabral & Diniz (2003)⁴⁰, em um trabalho de revisão sobre o tema mostraram que os dados da literatura ainda não são conclusivos, muito embora, as evidências tenham sugerido que, em um futuro próximo o zinco possa ter um papel importante no tratamento do renal crônico, amenizando e/ou prevenindo muitos dos sintomas urêmicos.

Conclusões:

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que, apesar das precárias condições sócio-econômicas, a ingestão calórico-proteica não foi deficitária, a média do IMC se situou dentro da faixa de normalidade e foi encontrada a mesma prevalência (18,9%) para o baixo peso e o excesso de peso. Por outro lado, o consumo de cálcio e vitamina A foi baixo (<50% e <70% da ingestão diária recomendada, respectivamente), o que, principalmente para esse último nutriente, deixa claro a necessidade de pesquisas dentro do contexto social e regional. Se a dieta é deficiente em vitamina A, deve-se ter cautela ao tomar como padrão os resultados e as condutas praticadas em regiões desenvolvidas, onde as recomendações, são baseadas no pressuposto de que os pacientes renais crônicos apresentam concentrações elevadas de retinol sérico.

Tabela 1 – Características sócio-econômicas e demográficas de pacientes submetidos a hemodiálise regular no Hospital das Clínicas – Recife/2002

Variáveis	N*	%	IC 95%**
Sexo			
Masculino	18	48,6	32,2 – 65,3
Feminino	19	51,4	34,7 – 67,8
Idade (anos)			
20-44	12	32,4	18,6 – 49,9
45-59	14	37,8	22,9 – 55,2
≥ 60	11	29,7	16,4 – 47,2
Instrução			
Analfabeto	15	40,6	25,2 – 57,8
≤ 4º série – 1º Grau	12	32,4	18,6 – 49,9
≥ 5ª série – 1º Grau	10	27,0	14,4 – 44,4
Ocupação			
Aposentado	32	88,5	70,4 – 94,9
Outra	05	13,5	5,1 – 29,6
Renda Familiar Mensal			
≤ 2 salários mínimos	31	83,8	67,3 – 93,2
> 2 salários mínimos	06	16,2	6,8 – 32,7
Nº de pessoas no domicílio***			
≤ 4	23	63,9	46,2 – 78,7
> 4	13	36,1	21,3 – 53,8

* N = 37 ** IC = Intervalo de Confiança

*** 1 paciente residia em um hospital psiquiátrico

Tabela 2 – Dados antropométricos, bioquímicos e tempo de tratamento, de pacientes submetidos à hemodiálise regular no Hospital das Clínicas – Recife/2002

Variáveis	Homens (n=18)			Mulheres (n=19)			Valor de p***
	X	±	DP	X	±	DP	
Idade (anos)	51,9	±	17,0	48,9	±	15,9	0,465
Altura (m)	1,60	±	0,11	1,55	±	0,04	0,003 [♦]
Peso (Kg)	56,5	±	12,0	51,8	±	10,7	0,218
IMC (Kg/m ²)	22,0	±	3,30	21,9	±	4,36	0,954
Tempo de HD* (meses)	45,7	±	61,7	20,1	±	18,5	0,241 [•]
Kt/V**	1,46	±	0,23	1,63	±	0,30	0,092
Albumina sérica (g/dl)	3,30	±	0,40	3,30	±	0,40	0,684

*HD= Hemodiálise

**Kt/V= Um dos índices de remoção de uréia

***Teste t de Student

• Kruskal-Wallis

♦ p< 0,05

Tabela 3 –Classificação antropométrica (IMC) e concentraçõesde albumina sérica dos pacientes submetidos a hemodiálise regular no Hospital das Clínicas - Recife/2002.

Variável (pontos de corte)	n	%	IC 95%*
IMC (Kg/m²)			
< 18,5	07	18,9	8,6 – 35,7
18,5 a 24,9	23	62,2	44,8 – 77,1
25,0 a 29,9	06	16,2	6,8 – 32,7
≥ 30	01	2,7	0,1 – 15,8
Albumina sérica (g/dl)			
< 3,5	20	54,1	37,1 – 70,2
3,5 a 3,9	15	40,5	25,2 – 57,8
≥ 4,0	02	5,4	0,9 – 19,5

* IC = Intervalo de Confiança

Tabela 4 – Ingestão diária de energia e proteínas de pacientes submetidos à hemodiálise regular no Hospital das Clínicas – Recife/2002

Nutrientes	Sexo Masculino		Sexo Feminino		Valor de p***
	X ± DP	% Adeq**	X ± DP	% Adeq**	
Energia (Kcal)	1708 ± 362	92	1570 ± 452	93	0,867
Energia (Kcal/Kg de peso)	31 ± 9	-	31 ± 9	-	0,922
Prot (g)	77 ± 18	113	71 ± 19	113	0,344
Prot (g/Kg de peso)	1,4 ± 0,4	-	1,4 ± 0,5	-	0,896
Prot AVB* (g)	50 ± 15	-	47 ± 17	-	0,562
% Prot AVB	64	-	65	-	0,777

* Prot AVB = Proteína de Alto Valor Biológico ** = % de Adequação

*** Teste t de Student

Tabela 5 – Ingestão diária de cálcio, fósforo, ferro, zinco e vitamina A de pacientes submetidos à hemodiálise regular no Hospital das Clínicas – Recife/2002

Nutrientes	Sexo Masculino		Sexo Feminino		Valor de p**
	X ± DP	% Adeq*	X ± DP	% Adeq*	
Cálcio (g)	440 ± 222	44	685 ± 1053	45	0,362***
Fósforo (g)	938 ± 252	118	883 ± 332	117	0,577
Ferro (mg)	14 ± 5	139	13 ± 5	103	0,676
Zinco (mg)	12 ± 4	83	11 ± 5	90	0,309
Vit A (µRE)	462 ± 295	51	458 ± 242	65	0,969

* % de Adequação ** Teste t de Student *** Kruskal-Wallis

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Riella MC, Pecoits-Filho R. Insuficiência Renal crônica – Fisiopatologia da Uremia. In: Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. 4ed nd. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 661-690.
2. Lessa I. Outras doenças crônicas não transmissíveis de importância social. In: Lessa I. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade – epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis. São Paulo: Hucitec-Abrasco; 1998. p. 81-201.
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) - Censo SBN 2002: Dados consolidados por estado. Disponível na Internet: www.sbn.org.br/. Acesso em 15 dez. 2003.
4. Sesso R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise no Brasil. J Bras Nefrol 2000; 22 (3 Supl 2):23-26.
5. Dwyer JT, Cunniff PJ, Maroni BJ, Kopple JD, Burrowea JD, Powers SN, et al. The hemodialysis (HEMO) pilot study: Nutrition program and participant characteristics at baseline. J Ren Nutr 1998; 8:11-20.
6. Kopple JD. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure. J Nutr 1999; 29 Suppl 1:247-251.
7. Martins C, Riella MC. Nutrição e Hemodiálise. In: Riella MC, Martins C. Nutrição e o Rim. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 114-131.
8. National Kidney Foundation: NKF-DOQI - I. Adult guidelines – A. Maintenance Dialysis – 1. Evaluation of protein-Energy Nutritional Status. New York: National Kidney Foundation, 2000.

9. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series, n. 854, 1995.
10. National Kidney Foundation: NKF-DOQI - I. Adult guidelines – C. Appendices – Appendix III. Dietary Interviews and Diaries. New York: National Kidney Foundation, 2000.
11. Pinheiro AVB, Lacerda EMA, Haimbenzecry E, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. Rio de Janeiro: [s.n.], 1994. 74p. (Produção Independente).
12. Martins C. Vitaminas e Oligoelementos na Insuficiência Renal. In: Riella MC, Martins C. Nutrição e o Rim. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 43-57.
13. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board. Dietary References Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, National Academy Press, 2001. 650p.
14. World Health Organization. Epi Info. Version 6.04. A word processing, database and statistic program for public health. [programa de computador]. Genebra, 1997
15. Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student version. Release 7.5. Marketing Department. Chicago, 1996.
16. Programa de Apoio a Nutrição. Versão 2.5. Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo - São Paulo/SP, 1993 (software)

17. Franco G. Tabela de composição química dos alimentos. São Paulo: Atheneu, 1997. 307p.
18. Lameire N. Management of the hemodialysis patient: A european perspective. In: Ronco C, Levin NW. Advances in end-stage renal disease – 2002. Basel: Karger, 2002. p. 93-100.
19. Valenzuela RGV, Giffoni AG, Cuppari L, Canziani MEF. Estado nutricional de pacientes com insuficiencia renal cronica em hemodialise no Amazonas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49 (1):72-78.
20. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Flory A, Laville M et al. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (7):1679-1686.
21. Jager KJ, Merkus MP, Huisman RM, Boeschoten EW, Dekker FW, Korevaar JC et al. Nutritional status over time in hemodialysis and peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2001; 12:1272-1279.
22. Leavey SF, Strawderman RI, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31:997-1006.
23. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 56:1136-1148.

24. Canziani MEF, Draibe SA, Nadaletto MAJ. Técnicas dialíticas na insuficiência renal crônica. In: Ajzen H, Schor N. Nefrologia – Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar/UNIFESP/Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole, 2002. p.195-209.
25. Kuhlmann MK, König J, Riegel W, Kohler H. Gender-specific differences in dialysis quality (Kt/V): “big men” are at risk of inadequate haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:147-153.
26. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variable and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-482.
27. Owen W, Lwe N, Lui Y et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodiálisis. *N Engl J Med* 1993; 329:1001-1006.
28. Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients-how to measure and how to distinguish. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1521-1524.
29. Velásquez-Meléndez G, Martins IS, Cervato AM, Fornés NS, Marucci MFN. Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes em área metropolitana de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1997; 31(2):157-162.
30. Albuquerque MFM, Monteiro AM. Ingestão de alimentos e adequação de nutrientes no final da infância. *Rev Nutr* 2002; 15(3): 291-299.

31. Cabral PC, Melo AMCA, Amado TCF, Santos RMAB. Avaliação antropométrica e dietética de hipertensos atendidos em ambulatório de um hospital universitário. *Rev Nutr* 2003; 16(1): 61-71.
32. Kosminsky LB. Hipervitaminose A em pacientes em hemodiálise regular: um apriorismo. [Dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 1993.
33. Muth I. Implication of hypervitaminosis A in chronic renal failure. *J Ren Nutr* 1991; 1:2-8.
34. Chazot C, Kopple JD. Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure. In: Kopple JD, Massry SG. *Nutritional Management of Renal Disease*. New York: Williams & Wilkins, 1997. p. 415-477.
35. Fundação IBGE. Perfil estatístico de crianças e mães no Brasil: aspectos nutricionais 1974-75. Rio de Janeiro, 1982.
36. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3):319-333.
37. Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistake and misconceptions. *J Nephrol* 1998; 11(1):5-15.
38. Kooistra M, Niemantsverdriet E, van Es A, Mol-Beermann N, Struyvenberg A, Marx J. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients; effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(1):82-88.
39. Ahmad S, Hoppel C, Nava D, Nicora R. Role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial Transplant* 1994; 23:177-181.

40. Cabral PC, Diniz AS. Alterações metabólicas e funcionais do zinco em pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev Bras Nutr Clin* 2003; 18(1):31-36.
41. Mahajan SK. Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney Int* 1989; 36(275):5269-5273.
42. Abu-Hamdan DK, Mahajan SK, Migdal SD, Prasad AS, McDonald FD. Zinc tolerance test in uremia. *Ann Intern Med* 1986; 104(1):50-52.
43. Smythe WR, Alfrey AC, Craswell PW, Crouch CA, Ibels LS, Kubo H, et al. Trace element abnormalities in chronic uremia. *Ann Intern Med* 1982; 96:302-310.
44. Kimmel PL, Watkins DH, Teller EB, Khanna R, Dosa S, Phillips TM. Zinc balance in combined zinc deficiency and uremia. *Kidney Int* 1988; 33:1091-1099.
45. Antoniou LD, Shalhoud RJ. Zinc –induced enhancement of lymphocyte function and viability in chronic uremia. *Nephron* 1985; 40:13-21.
46. Bonomini M, Di Paolo B, De Risio F, Niri L, Klinkmann H, Ivanovich P, et al. Effects of zinc supplementation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1166-1168.

2.4. Quarto Artigo Artigo Original

**2.4.1. Vitamin A and zinc status in patients on
maintenance hemodialysis**

**Será enviado para o periódico Nephrology
Dialysis Transplantation**

Vitamin A and zinc status in patients on maintenance hemodialysis

Poliana Coelho Cabral, PhD student [♦]

Alcides da Silva Diniz, PhD [†]

Ilma Kruze Grande de Arruda, PhD [†]

[♦]PhD candidate in Human Nutrition - Federal University of Pernambuco

[†] Professor of Nutrition, Federal University of Pernambuco

Affiliation: Department of Nutrition - Federal University of Pernambuco, Recife - Pernambuco, Brazil

Address reprint request to: Poliana Coelho Cabral / Rua Conselheiro Nabuco 559
Apto 201 Casa Amarela Recife/PE CEP: 52070-010 e-mail: pccabral@uol.com.br

Index Terms: vitamin A, zinc, hemodialysis, chronic renal failure

Short title: Vitamin A and zinc on hemodialysis...

SUMMARY

The objective of this study was to assess the vitamin A and zinc serum levels in patients undergoing hemodialysis in the city of Recife, in the northeastern region of Brazil. The study comprised 55 patients and 28 healthy controls. The retinol and zinc serum concentrations were analyzed by using high-performance liquid chromatography (HPLC) and atomic absorption spectrophotometry, respectively. The mean retinol serum concentration in patients undergoing hemodialysis ($2.50 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) was significantly greater ($P=0.000$) than that found in controls ($1.26 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$). The retinol serum levels in the patients were as follows: 47.3% (95% CI = 33.9 – 61.1) of the patients had elevated levels (≥ 2.24 and $< 3.50 \mu\text{mol/L}$); 16.4% of the patients (95% CI = 8.2 – 29.3) had serum levels $\geq 3.50 \mu\text{mol/L}$, which indicated hypervitaminosis; and 9.1% of the patients (95% CI = 3.4 – 20.7) had serum levels below the normal range ($< 1.05 \mu\text{mol/L}$), a rate that among the controls was 42.9% (95% CI = 25.0 – 62.6) ($P=0.001$). In regard to zinc, the serum levels found in the patients ($10.59 \pm 3.12 \mu\text{mol/L}$) were similar to those found in the controls ($11.43 \pm 2.82 \mu\text{mol/L}$) ($P=0.234$). Although, 49.1% (95% CI = 35.5 – 62.8) of the patients and 35.7% (95% CI = 19.3 – 55.9) of the controls were classified as deficient in zinc, this difference was not statistically significant ($P=0.355$). The mean retinol serum level in patients undergoing hemodialysis in the predialysis phase ($2.50 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) was similar to that observed in the postdialysis phase ($2.39 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) ($P=0.504$). A similar trend was observed in the distribution of the zinc serum levels, which did not differ in the predialysis ($10.59 \pm 3.12 \mu\text{mol/L}$) and postdialysis ($11.40 \pm 3.40 \mu\text{mol/L}$) phases ($P=0.196$). These findings showed the lack of interference of dialysis in the vitamin A and zinc status. The results identified a high prevalence of zinc deficiency in the groups studied, and point to

a trend towards more elevated retinol serum levels in patients undergoing dialysis as compared with those in healthy controls.

INTRODUCTION

Changes in the metabolism of vitamins and trace elements frequently occur in patients with chronic renal failure (CRF) undergoing dialysis ¹.

Some studies ^{1,2,3,4} have shown an elevation in retinol serum levels in patients with CRF. Of the factors that may contribute to an elevation in vitamin A concentrations, the following 2 stand out: a decrease in the enzymatic transformation of retinol into retinoic acid, and a decrease in the catabolism of the retinol binding protein (RBP). Those functions are related to the renal excretion of vitamin A and RBP ^{2,3,4}.

Patients with chronic nephropathies may often manifest zinc deficiency due to an increase in zinc fecal excretion or a decrease in its absorption ^{5,6}. Zinc deficiency has been associated with many uremic symptoms, such as anorexia, hypogeusia, hyposmia, and disorders in the sexual and immunologic functions ^{7,8,9,10}. Some authors have reported disappearance of those symptoms with zinc supplementation ^{8,9}, although others have not been able to evidence any improvement, mainly in sexual dysfunction, after supplementation ¹⁰.

Vitamin A and zinc seem to play an important role in different metabolic processes of chronic renal patients, but the probable interference of the dialysis treatment in the serum levels of those micronutrients is still unclear. On the other hand, the interpretation of the possible effects of dialysis on the levels of those trace elements, in addition to controversial, has been supported only by the international literature, due to the scarcity of data originating from studies about other ecological contexts, such as that of the northeastern region of Brazil, an area considered endemic in regard to the

deficiency of micronutrients ¹¹. Therefore, this study aimed at assessing the vitamin A and zinc nutritional status of chronic renal patients undergoing hemodialysis, and also at investigating the influence of dialysis on the serum concentrations of those micronutrients.

METHODS

Study Design and Case Series:

This case series study was carried out in 2 hemodialysis centers of the city of Recife, in Brazil, in May 2003. The services were chosen due to their similarity in both the treatment offered and the patients treated. Together, the 2 centers treat 200 patients on a regular regimen. Sixty-one patients, who met the following eligibility criteria, were selected for the study: to belong to the first shift (from 6 to 10 AM) of the regular hemodialysis program in the 2 centers; to be between 20 and 80 years old; to have no other type of chronic and consumptive pathology; and to agree to take part in the study.

Aiming at assessing the possible influence of hemodialysis on the vitamin A and zinc status, 2 blood samples (pre- and postdialysis) were collected. A control group was formed with the objective to establish a pattern of comparison for interpreting the zinc and vitamin A serum levels. That control group comprised 28 apparently healthy volunteers of both sexes, with socioeconomic status and age similar to those of the patients on hemodialysis. The control group also underwent 2 blood collections, at 4-hour intervals, corresponding to the duration of the dialysis session.

Biochemical assessment

Two blood samples of 5 mL were collected before and after the hemodialysis (HD) procedure, in a poorly lit room, and were stored in photoprotected tubes. For the first blood collection (before HD), the patients had been fasting for at least 8 hours. Right after blood collection, they received a light meal composed of banana, bread and margarine, and coffee. Four hours later, at the end of HD, another blood sample was collected. The controls underwent a similar procedure.

The blood samples were centrifuged (3000 rpm), and 2 serum samples (1mL each) were withdrawn. The first aliquot was stored in photoprotected Eppendorf tubes for retinol measurement; the second aliquot was stored in previously decontaminated glass tubes for zinc analysis.

The samples were immediately frozen at - 20°C and transported to the laboratories for analyses, and the cold chain was maintained.

The retinol serum concentration was measured by use of the chromatographic method (high-performance liquid chromatography - HPLC), according to the technique by Furr et al (1992) ¹². For interpreting the retinol serum levels, the cutoff point < 1.5 µmol/L (< 30 µ/dL) ¹³ was used to indicate the deficiency range. Due to controversies in the literature regarding the definition of which value would indicate elevated retinol serum concentrations, the cutoff point ≥ 2.24 µmol/L ($\geq 64\mu/dL$) was chosen, corresponding to the mean retinol serum level found in the control group increased by 2 standard deviations. Hypervitaminosis A was defined as serum levels ≥ 3.50 µmol/L (≥ 100 µg/dL) ¹⁴.

Analysis of zinc serum levels was performed by use of atomic absorption spectrophotometry with the SPECTRAA 220 FS-Varian device. The results were

compared with the normal plasma values, according to the Gibson recommendations (1990) ¹⁵, who adopted the cutoff point of 10.50 $\mu\text{mol/L}$ (70 $\mu\text{g/dL}$) for analyzing the risk of zinc serum deficiency.

In addition to the biochemical parameters previously cited, the following were also analyzed: the urea removal index (Kt/V), for assessing the adequacy of the dialysis procedure; and the albumin serum concentrations, used as an indirect indicator of the inflammatory status. Those indices were classified according to the cutoff points recommended by the National Kidney Foundation (NKF-DOQI) ^{16,17}. The formula to calculate the Kt/V (Daugirdas II) and the analytical method to measure serum albumin (bromocresol green) have also been described in the NKF-DOQI ^{16,17}. In the anthropometric assessment of the nutritional status, body mass index (BMI) was used with the classification proposed by the WHO in 1995 ¹⁸.

Analytic approach and statistical method

The continuous variables were tested according to the criterion of normal distribution by using the Kolmogorov-Smirnov test, and all variables had a normal or symmetric distribution.

In describing the proportions, the binomial distribution was approximated to the normal distribution by the 95% confidence interval. In the comparative study between the proportions observed in the case series and their respective controls, nonparametric tests (the conventional chi-square test with Yates correction and the Fisher exact test) were used. In the parametric results, the Student t test was used. The significance level of 5% was adopted for rejecting the null hypothesis.

Ethical considerations

The research protocol was approved by the committee on ethics of the Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), Brazil, according to the recommendations for research in human beings.

RESULTS

Fifty-five patients and 28 controls were studied. The losses observed in the case series (n=6) were due to problems in blood collection or processing. In regard to sex, age, and body mass index (BMI), a homogeneous distribution between patients and controls was observed (Table 1). The case series comprised relatively young individuals with a BMI within the normal range.

The duration of the dialysis treatment was approximately 43 months and patients underwent effective hemodialysis sessions [urea removal index (Kt/V) = 1.5]. The mean albumin serum concentration was below the recommended value of 4.0 g/dL.

The mean retinol serum level of the patients before dialysis ($2.50 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) was similar to that after dialysis ($2.39 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) (P=0.504). A similar trend was observed in the distribution of zinc serum levels, in which no difference between the means before ($10.59 \pm 3.12 \mu\text{mol/L}$) and after ($11.40 \pm 3.40 \mu\text{mol/L}$) dialysis occurred (P=0.196), showing the lack of interference of dialysis in the vitamin A and zinc status.

The group of healthy individuals had a mean variation in the retinol and zinc serum levels of $0.11 \mu\text{mol/L}$ and $-0.76 \mu\text{mol/L}$, respectively, in a 4-hour period. These differences are not statistically significant and may be attributed to a homeostatic variability in the concentrations of those micronutrients.

In the predialysis phase, the mean retinol concentration in the patients on hemodialysis ($2.50 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) was significantly greater ($P=0.000$) than that in the control individuals ($1.26 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$). Figure 1 shows that 47.3% (95% CI = 33.9 – 61.1) of the patients had elevated serum levels of retinol (≥ 2.24 and $< 3.50 \mu\text{mol/L}$), and 16.4% of them (95% CI = 8.2 – 29.3) had serum levels equal to or greater than $3.50 \mu\text{mol/L}$, which indicates hypervitaminosis. On the other hand, 9.1% of the patients (95% CI = 3.4 – 20.7) had retinol serum levels below normal, a percentage that among controls reached 42.9% (95% CI = 25.0 – 62.6) ($P=0.001$).

In regard to zinc, the means among patients ($10.59 \pm 3.12 \mu\text{mol/L}$) and controls ($11.43 \pm 2.82 \mu\text{mol/L}$) were similar ($P=0.234$) and close to the lower limit of normality for that mineral distribution ($\geq 10.50 \mu\text{mol/L}$). Although, 49.1% (95% CI = 35.5 – 62.8) of the patients and 35.7% (95% CI = 19.3 – 55.9) of the controls were classified as zinc deficient, that difference was not statistically significant ($P=0.355$) (Figure 2).

DISCUSSION

In European countries, the mean age of the patients undergoing dialysis ranges from 58 to 62 years¹⁹, an age group much older than that in our case series. This shows the small number of elderly individuals undergoing dialysis in the northeastern region of Brazil. The occurrence of renal failure among younger individuals is typical of poor regions, where, despite the increasing incidence of nontransmissible chronic diseases, one of the major causes of CRF continues to be the infectious processes that affect the younger populations, a very different trend from that which occurs in more developed regions.

The adequacy of the nutritional status found in our patients should be carefully analyzed, because, according to Valenzuela et al (2003)²⁰, changes in the hydration status, which often occur in renal patients, may increase weight and, therefore, contribute to the inadequate interpretation of BMI in such cases.

In regard to albumin, the mean serum concentrations were below the recommended value of 4.0 g/dL. Hypoalbuminemia plays an important role in patients on dialysis, because it is a strong predictor of mortality, independent of the nutritional status²¹. Patients with CRF have been reported to be in a chronic inflammatory state, characterized by an elevation in the inflammatory markers and a reduction in the hepatic synthesis of negative acute phase proteins²². Therefore, in the presence of inflammation, albumin, not being a protein of the acute phase, such as prealbumin and transferrin, has its synthesis impaired.

Elevated serum levels of vitamin A have been routinely reported in patients undergoing dialysis^{1,2,3,4}. It is worth emphasizing, however, that no standardization exists in the literature regarding the retinol serum levels that could indicate a state of hypervitaminosis in CRF. The recommended values found in the specialized literature have ranged from $\geq 3.50 \mu\text{mol/L}$ to $> 10.50 \mu\text{mol/L}$ ^{14,23}. The same lack of consensus has been observed in defining the maximum limit of normality, to which values such as $2.79 \mu\text{mol/L}$, $2.89 \mu\text{mol/L}$, and $3.32 \mu\text{mol/L}$ have been proposed by different authors^{3,4,24}, hindering the identification of the normality range. Thus, which retinol serum value more reliably reflects the actual vitamin A nutritional status remains questionable.

Although the mean retinol serum level in patients ($2.50 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) was almost twice that observed in controls ($1.26 \pm 0.49 \mu\text{mol/L}$), that mean concentration is lower than that reported in the international literature for patients on hemodialysis who

do not undergo vitamin A supplementation. Ono et al (1984)², in a study with a methodology very similar to ours, reported mean retinol serum levels of 14.6 ± 0.84 $\mu\text{mol/L}$. Other authors have also reported serum levels of 5.14 ± 2.82 $\mu\text{mol/L}$ ²⁵ and 5.39 ± 1.34 $\mu\text{mol/L}$ ²³.

It is worth emphasizing that most of the previously cited studies were carried out in developed regions, where, according to Chazot & Kopple (1997)¹, even the low-protein diets used in the predialysis phase had an adequate content of vitamin A. This reality, however, most probably does not correspond to that of the great majority of the poorest regions in the world. Considering this, Cabral et al (2005)²⁶ assessed the diet of patients undergoing dialysis in the northeastern region of Brazil and found a low percentage of dietary adequacy regarding vitamin A (range: 51 to 65%). These dietary findings²⁶, in association with the fact that we have found lower retinol serum concentrations than those reported in the international literature, emphasize the role of the diet in determining the nutritional status regarding vitamin A in that ecological context. Thus, the occurrence of hypervitaminosis A in an area traditionally recognized as of deficient vitamin A intake¹¹ and of increased risk for that vitamin deficiency is a fact that should be more carefully investigated.

On the other hand, the chronic inflammatory state, so common in patients with CRF also reduces the retinol serum levels, mainly due to a decrease in the synthesis of negative proteins of the acute phase, such as RBP²⁷. Approximately 40% of our patients also had hypoalbuminemia, which indirectly suggests the frequent occurrence of chronic inflammatory processes in the patients studied. Therefore, vitamin A serum concentrations do not always reflect the actual status of that vitamin in the organism, because reduced serum levels do not necessarily mean inadequate body reserves.

Some studies have stressed the important role of inflammation in the progression of atheromatous lesions, whose process, in association with the decrease in the antioxidant defense, is a significant cardiovascular risk factor in patients undergoing dialysis^{25,28}. This fact deserves greater attention in that group of patients, because cardiovascular disease is the major cause of death in individuals undergoing hemodialysis²⁵.

Considering that vitamin A plays a role in significantly reducing the severity of infections²⁹, one could admit that that micronutrient could contribute to a reduction in the inflammatory process of infectious origin, and, therefore, acts in the prevention of atherogenesis, a hypothesis that deserves further investigation.

During the last 2 decades, retinol and carotenoids have been consolidated as important antioxidant agents, capable of inhibiting a step considered a prerequisite for the development of atherogenesis, which is the oxidation of low-density lipoproteins (LDL)²⁵. Unfortunately, few studies have been carried out aiming at investigating the changes in lipophilic antioxidants (retinol and tocopherol) in patients with CRF²⁵. Peuchant et al (1994)³⁰, studying patients undergoing hemodialysis and aiming at assessing lipid peroxidation in plasma and red blood cells, have suggested that the higher levels of vitamin A in those patients could provide a certain protection against oxidative stress, a phenomenon evidenced in red blood cells, but not confirmed in plasma.

On the other hand, Aguilera et al (2002)³¹ have reported that, despite the high serum levels of vitamins A and E, patients on hemodialysis may have changes in the intracellular metabolism of those micronutrients, in their bioavailability, in their membrane receptors, or in the vitamin/carrier complex, which may cause intracellular and clinical signs of hypovitaminosis A. In another study, Vahlquist et al (1982)³²

reported low levels of vitamin A in the cutaneous tissue of chronic renal patients, in addition to lesions such as xerosis, which suggest hypovitaminosis A. Those findings indicate a change in vitamin A receptors or in the vitamin/carrier complex, with a reduction in the entrance of retinol into the cells. Therefore, those findings of intracellular deficiency in lipophilic antioxidants (vitamins A and E) may change the traditional risk conception of hypervitaminosis in patients undergoing hemodialysis.

In regard to zinc, the high prevalence of its deficiency observed in patients and controls shows the great vulnerability of those individuals, considering the importance of that trace element for vital human functions. The occurrence of inadequate serum concentrations in patients (49.1%) and controls (35.7%), although similar from the viewpoint of statistical significance ($P=0.355$), could be interpreted rather as a reflex of the limited number of patients and respective controls than a finding of pure biological nature. The deleterious effects of CRF and its treatment on the zinc nutritional status have already been well documented. It is characterized by a low zinc intake, due to dietary restrictions, in association with an increase in its fecal excretion or decrease in its absorption, constant findings in CRF^{5,6}.

On the other hand, according to the international literature, the low zinc serum concentrations found in patients on hemodialysis may be related to a redistribution of zinc in the tissues and not to its true deficiency^{7,33}, because in most studies reporting a reduction in zinc serum levels, the concentration of that mineral in red blood cells was elevated⁷.

One possible explanation for that abnormality may be the fact that the transference of zinc to red blood cells may result from metabolic acidosis, common in CRF, with the consequent increase in the activity of carbonic anhydrase, a zinc-dependent enzyme present in red blood cells, which plays an essential role in the

regulation of the acid-base balance in the organism ⁷. The relation between iron deficiency anemia and zinc should also be considered, because when the organism does not have iron available for incorporation into protoporphyrin-IX and synthesis of heme in red blood cells, zinc replaces it, and zinc protoporphyrin is formed. This, consequently, increases the concentration of that trace element in red blood cells ³³.

Reduced zinc serum concentrations have also been found during an infectious or inflammatory process, or both, which probably occurs due to a transference of plasma zinc to the liver ³⁴. Cytokines, released during the response of the acute phase, activate the hepatic synthesis of metallothionein, a carrying protein involved in the liver uptake of zinc ³⁴. Zinc is transported in plasma bound to albumin; therefore, hypoalbuminemia also leads to a reduction in the serum concentrations of that trace element ³⁵.

The measurement of serum zinc has not been considered a reliable indicator of the zinc nutritional status ¹⁵. Therefore, the additional use of the following indicators has been recommended: the zinc concentration in hair; the determination of the dietary amounts and sources of that trace element; its bioavailability, analyzed through the dietary zinc/phytates ratio; the functional response to an oral zinc supplementation; and indirect indicators, such as the analysis of the activity of serum alkaline phosphatase ¹⁵.

Cabral et al (2005) ²⁶, analyzing the dietary intake of individuals on hemodialysis from the same microenvironment of the patients in this study, reported a mean intake within the recommended values, but very close to the lower limit of normality. This, according to Mahajan (1989) ⁶, could not be adequate to compensate the increase in the metabolic requirements or to replace the zinc lost in the elevated fecal excretion occurring in uremia. One should not forget that patients undergoing hemodialysis are routinely supplemented with iron, calcium, and folic acid, and that the presumed antagonistic role of those nutrients could interfere with zinc absorption ^{7,8}.

The nature of that potential effect is still obscure, and a decrease in zinc absorption or an increase in the endogenous zinc secretion may occur ⁶. Therefore, further studies are required for defining the effect of those drugs and their impact on zinc balance in uremia.

Table 1 – Characteristics of the hemodialysis (HD) patients and healthy controls

Variable	HD patients	controls	P values
Gender (% male)	50.9%	57.1%	0.760
Age (years)	48.2 ± 16.1	46.3 ± 15.1	0.484
BMI (Kg/m ²)	22.3 ± 4.0	24.5 ± 3.1	0.054

Continuous variables are reported as mean ± SD, and their P values are based on the Student *t* test. Nonparametric values (gender) are in percentage, and their P values are based on the chi-square test.

Figure 1 – Retinol serum levels (µmol/L) in hemodialysis (HD) patients and healthy controls

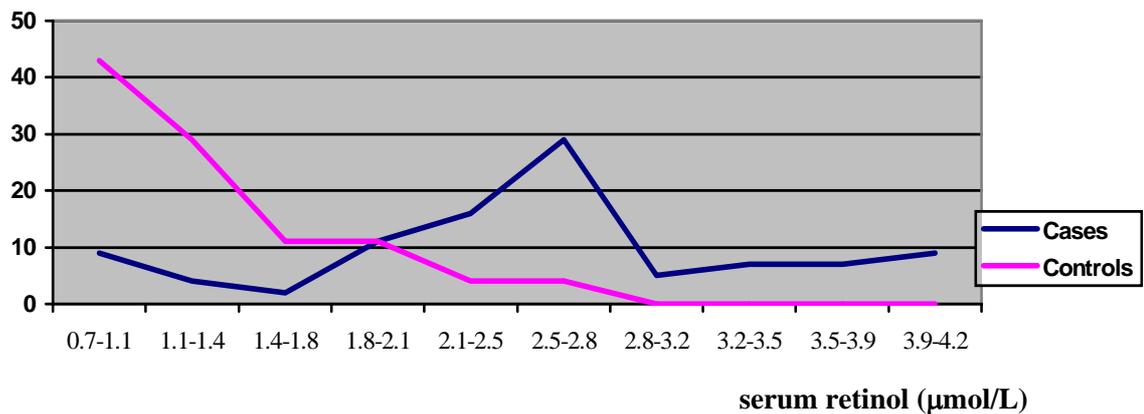
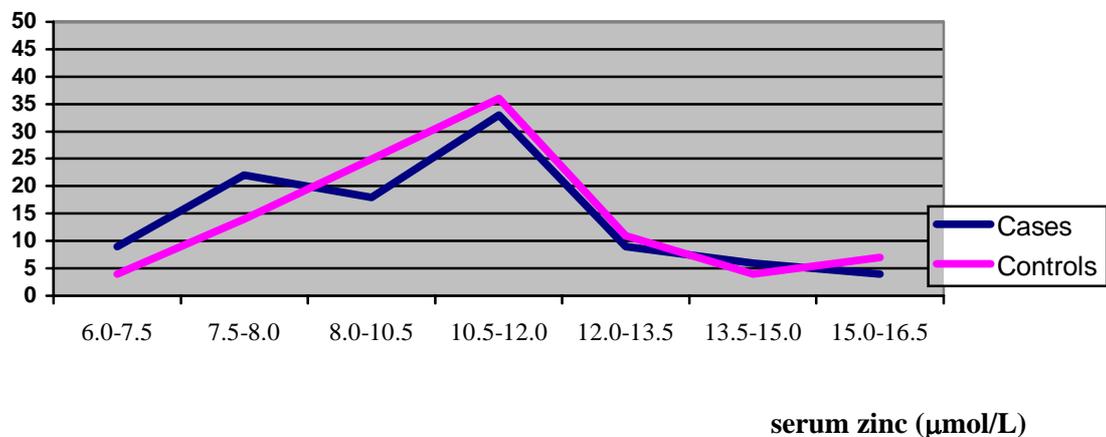


Figure 2 – Zinc serum levels (µmol/L) in hemodialysis (HD) patients and healthy controls



REFERENCES

1. Chazot C, Kopple JD. Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure. In: Kopple JD, Massry SG. Nutritional Management of Renal Disease. New York: Williams & Wilkins; 1997. p.415-477.
2. Ono K, Waki Y, Takeda K. Hypervitaminosis A: A contributing factor to anemia in regular dialysis patients. *Nephron* 1984; 38:44-47.
3. Fishbane S, Frei GL, Finger M, Dressler R. Hypervitaminosis A in two hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:346-349.
4. De Bevere VORC, De Paepe M, De Leenheer AP, Nelis HJCF, Lambert WEES, Claeys AE, Ringoir S. Plasma vitamin A in haemodialysis patients. *Clin Chimica Acta* 1981; 114:249-256.
5. Kimmel PL, Watkins DH, Teller EB, Khanna R, Dosa S, Phillips TM. Zinc balance in combined zinc deficiency and uremia. *Kidney Int* 1988; 33:1091-1099.
6. Mahajan SK, Bowersoz EM, Rye DL, Abu-Hamdan DK, Prasad AS, McDonald FD et al. Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney Int* 1989; 36(Suppl.27):S269-S273.
7. Blendis LM, Ampil M, Wilson DR, Kiwan J, Labranche J, Johson M, Williams C. The importance of dietary protein in the zinc deficiency of uremia. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:2658-2661.
8. Sprenger KB, Bundschu D, Lewis K, Spohn B, Schutz J, Franz HE. Improvement of uremic neuropathy and hypogeusia by dialisater zinc supplementation: a double-blind study. *Kidney Int* 1983; 24 (Suppl 16):S315-318.
9. Antoniou LD, Shalhoud RJ. Zinc-induced enhancement of lymphocyte function and viability in chronic uremia. *Nephron* 1985; 40:13-21.

10. Rodger RS, Sheldon WL, Watson MJ, Dewar JH, Wilkinson R, Ward MK, Kerr DN. Zinc deficiency and hyperprolactinaemia are not reversible causes of sexual dysfunction in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:888-892.
11. Santos LMP, Batista Filho M, Diniz AS. Epidemiologia da carência de vitamina A no Nordeste do Brasil. *Bol Sanit Panam* 1996; 20:525-536.
12. Furr HC, Tanumihardjo SA, Olson JA. Training manual for assessing vitamin A status by use of the modified relative dose response and the relative dose response assays. *Sponsored by the USAID Vitamin A Field Support Project-VITAL.*, Washington, 1992. 70p.
13. Flores H, Azevedo MNA, Campos FACS, Barreto-Lins MHC, Cavalcanti AA, Salzano A, Varela RM, Underwood BA. Serum vitamin A distribution curve for children aged 2-6y known to have adequate vitamin A status: a reference population. *Am J Clin Nutrition*, 1991; v.54, p.707-711.
14. Komindr S, Puchaiwatananon O, Thirawitayakom J, Domrongkiitchaiporn S, Songchitsomboon S. Effects of dietary counseling on vitamin A, B1, B2 and zinc status of chronic hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai*, 1997; 80(11):724-30.
15. Gibson RS. *Principles of Nutrition Assessment*. New York: Oxford University Press, 1990, p.542-553.
16. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. New York, National Kidney Foundation, 1997.
17. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. New York, National Kidney Foundation, 2000.
18. World Health Organization. *Physical status: The use and interpretation of anthropometry*. WHO Technical Report Series, n. 854, 1995.

19. Lameire N. Management of the hemodialysis patient: A European perspective. In: Ronco C, Levin NW. Advances in end-stage renal disease – 2002. Basel: Karger, 2002. p. 93-100.
20. Valenzuela RGV, Giffoni AG, Cuppari L, Canziani MEF. Estado nutricional de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise no Amazonas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49 (1):72-78.
21. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variable and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15: 458-482.
22. Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients - how to measure and how to distinguish. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1521-1524.
23. Stewart WK, Fleming LW. Plasma retinol and retinol binding protein concentrations in patients on maintenance haemodialysis with and without vitamin A supplements. Nephron 1982; 30:15-21.
24. Gleghorn EE, Eisenberg DL, Hack S, Parton P, Merrit RJ. Observations of vitamin A toxicity in three patients with renal failure receiving parenteral alimentation. Am J Clin Nutrition 1986; 44:107-112.
25. Lim PS, Chan EC, Lu TC, Yu YL, Kuo SY, Wang TH et al. Lipophilic antioxidants and iron status in ESRD patients on hemodialysis. Nephron 2000; 86: 428-435.
26. Cabral PC, Diniz AS, Arruda IKG. Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise. Rev Nutr 2005; 18(1).
27. Tomkins A. Assessing micronutrient status in the presence of inflammation. J Nutr 2003; 133:1649S – 1655S.
28. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. J Am Soc Nephrol 2000; 12:1549-1557.

29. Semba RD. Vitamin A as “anti-infective” therapy, 1920-1940. *J Nutr* 1999; 129:783-791.
30. Peuchant E, Carbonneau MA, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A, Vallot C et al. Lipoperoxidation in plasma and red blood cells of patients undergoing haemodialysis; vitamins A, E and iron status. *Free Radic Biol Med* 1994; 16:339-46.
31. Aguilera A, Bajo MA, peso G, Diez JJ, Codoceo R, Rebollo F, Mariano M, Selgas R. True deficiency of antioxidant vitamins E and A in dialysis patients. Relationship with clinical patterns of atherosclerosis. *Adv Perit Dial* 2002; 18:206-211.
32. Vahlquist A, Berne B, Berne C. Skin content and plasma transport of vitamin A and beta-carotene in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 1982; 12:63-67.
33. Mafra D, Cuppari L, Cozzolino SMF. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. *J Ren Nutr* 2002; 12:38-41.
34. Rofe AM, Philcox JC, Coyle P. Trace metal, acute phase and metabolic response to endotoxin in metallothionein-null mice. *Biochem J* 1996;314:793-797.
35. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. *Am J Clin Nutr* 1979;32:856-871.

2.5. Quinto Artigo Artigo Original

**2.5.1. Iron deficiency and anemia in
patients on regular hemodialysis**

Será enviado para o periódico Nephrology

Iron deficiency and anemia in patients on regular hemodialysis

Poliana Coelho Cabral, PhD student [♦]

Alcides da Silva Diniz, PhD [†]

Ilma Kruze Grande de Arruda, PhD [†]

[♦]PhD candidate in Human Nutrition - Federal University of Pernambuco

[†] Professor of Nutrition, Federal University of Pernambuco

Affiliation: Department of Nutrition - Federal University of Pernambuco, Recife - Pernambuco, Brazil

Address reprint request to: Poliana Coelho Cabral / Rua Conselheiro Nabuco 559
Apto 201 Casa Amarela Recife/PE CEP: 52070-010 e-mail: pccabral@uol.com.br

Key Words: anemia, iron status, chronic renal insufficiency, hemodialysis, inflammation

SUMMARY:

This study aimed to assess iron deficiency and anemia in patients on regular hemodialysis in Recife, a city in the Northeastern region of Brazil. We evaluated 61 maintenance hemodialysis outpatients (31 males and 30 females, aged 49.1 ± 16.1 years). All but seven patients received intravenous recombinant human erythropoietin (rhEPO), 139 units/Kg/weekly and 67% patients had been on maintenance doses of intravenous iron dextran (between 50 and 100mg/week). Iron status was assessed by serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TSAT) and anemia by hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct). The prevalence of anemia (Hb <11g/dL and Hct <33%) corresponded to 52.4% (95% CI: 39.4 - 65.2). Average serum ferritin was $759.3 \pm 520.8\mu\text{g/L}$, in which 37.7% (95% CI: 25.9 – 51.1) of patients displayed values $\geq 800\mu\text{g/L}$ and 6.6% (95% CI: 2.1 – 16.7) concentrations $< 100\mu\text{g/L}$. Transferrinemia showed 22.9% (95% CI: 13.5 – 35.8) of the patients with serum iron $< 50\mu\text{g/L}$, none of the patients with TIBC $> 400\mu\text{g/L}$ and 14.7% (95% CI: 7.4 – 26.7) with TSAT $< 20\%$. Results demonstrate that, in spite of the regular use of rhEPO and intravenous iron supplementation, the prevalence of anemia was quite high, which suggests the possibility of hyporesponsiveness to rhEPO. Moreover, high serum ferritin values, in combination with low TIBC levels, point much more towards the influence of a possible inflammation process than towards an absolute iron deficiency.

INTRODUCTION:

Anemia is considered to be the main hematological consequence of chronic renal failure (CRF), contributing to the increase in cardiovascular morbidity and mortality and to the limited physical capacity of patients suffering from renal failure¹.

The main mechanism responsible for anemia of CRF is the deficiency of erythropoietin (EPO), a hormone secreted by the kidneys, which is active in primary bone marrow cells and stimulates the production of red blood cells². EPO production is stimulated by tissue hypoxia, including anemia³. The serum level is inversely correlated with the hematocrit so that, when the latter decreases, the EPO level rises, except in cases of renal failure³. Due to its paramount importance in erythropoiesis, EPO has been an important research subject in anemia of CRF⁴, as well as in chronic inflammation processes⁵. Therapeutic tests with intravenous recombinant human erythropoietin (rhEPO) started in 1986, which was a decisive step for correcting anemia of CRF⁶.

However, in spite of the emergence of rhEPO therapy, researches in the USA⁴ and in Europe⁸ at the end of the 1990's mentioned that an important number of uremic patients did not manage to reach acceptable hematocrit (33 to 36%) and hemoglobin (11 to 12g/dL) levels, as recommended by the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI)⁹. In the European study⁸, almost 50% of the patients displayed hemoglobin concentrations < 11g/dL.

Many factors can limit rhEPO efficiency, including iron deficiency, infections, non infectious inflammation process and chronic blood loss^{2, 4}. Nevertheless, there is evidence that the most important cause would be the presence of inadequate iron quantities available for erythropoiesis^{2, 4}. Thus, the efficient treatment of anemia in these patients requires constant monitoring of iron reserves, which has revealed to be a difficult task in view of the occurrence of pathological processes that are common in

CRF, like infections and inflammations for example, and their influence on the nutritional status markers of this trace element⁵.

This study aimed to assess iron deficiency and anemia in patients on regular hemodialysis at two treatment centers in Recife, Brazil, with a view to a better understanding of the hematological iron-related status, and, consequently, the improvement of applied treatments.

METHODS:

Study design and patient selection:

A cross-sectional study was held at two hemodialysis centers in Recife, Brazil, in May 2003. The two services were selected because they offered similar treatments and attended a similar clientele. On the whole, they attended about 200 patients on a regular basis.

61 patients were selected, who complied with the following eligibility criteria: being part of the first shift (from 06 till 10 a.m.) of the regular hemodialysis program at the two treatment centers; between 20 and 80 years old; not being carrier of any other chronic and consumptive disease; and consenting to participate in the study.

Fifty-four patients (88.5%) were on regular intravenous rhEPO use of about 139 units/Kg/week, after hemodialysis. About 67% of these patients also received doses of parenteral iron supplementation, in the form of iron (III) hydroxide saccharate (Noripurum[®]), between 50 and 100mg/week.

Biochemical assessment:

Iron status and anemia were assessed through the biochemical and hematological parameters that are routinely analyzed at the two hemodialysis services, in accordance

with the following methodology: The blood was collected before the dialysis procedure, through puncture of the arteriovenous fistula, with patients fasting for at least 8 hours. It should be pointed out that the blood sample was collected 16 days after the last iron administration.

Biochemical and hematological parameters were processed and analyzed by means of the methods and techniques described in picture 1 below, including recommended reference values for CRF patients on hemodialysis, as proposed by the NKF-DOQI⁹.

Picture 1 – Biochemical and hematological parameters: analytic methods and reference values.

Parameters	Method	Reference values ⁹
Serum iron	Ferrozine colorimetric	50 to 150 µg/dL
Serum ferritin	Elisa	100 to 800 µg/L
Total Iron Binding Capacity (TIBC)	Ferrozine colorimetric	250 to 400 µg/dL
Transferrin saturation (TSAT)	Calculated as serum iron ÷ TIBC x 100	≥ 20% to < 50%
Hemoglobin (Hb)	Cyanometahemoglobin with spectrophotometric reading	11 to 12 g/dl
Hematocrit (Hct)	Microhematocrit	33% to 36%

In addition, apart from the biochemical and hematological iron parameters, the removal index for urea (Kt/V) was analyzed to assess the adequacy of the dialysis procedure, as well as serum albumin concentrations, to assess the inflammatory status. These parameters were ranked in accordance with the cut-off points recommended by NKF-DOQI^{10, 11}. The formula adopted for calculating the Kt/V (Daugirdas II), as well as the analytic method used for serum albumin determination (bromocresol green), are also described in NKF-DOQI^{10, 11}. Anthropometric measures of weight and height and

the Body Mass Index (BMI) were used for nutritional status assessment, adopting the WHO 1995 classification¹².

Analytic approach and statistical method:

The algorithm developed for statistical data analysis initially included a study of continuous variables for normality. All parameters in the analysis displayed a Gaussian distribution, according to the Kolmogorov-Smirnoff test. The variables were described through mean values and their respective standard deviations. In the description of proportions, the binomial distribution approximated the normal distribution through a 95% confidence interval. In the comparative analysis of proportions, the nonparametric chi-square test was used with Yates' correction, when applicable. In the parametric results with homogeneous variances, the mean values were compared by means of Student's t-test for non-paired data. When the homoscedasticity criterion was not reached, Mann-Whitney's nonparametric test was used to compare mean values. A 5% significance level was adopted for rejecting the null hypothesis. Data base construction and statistical analysis were carried out in Epi-Info, version 6.04¹³ and SPSS for Windows, version 7.5¹⁴.

Ethical considerations:

The research protocol was approved by the ethics committee at the Pernambuco Maternal-Infant Institute (IMIP), in accordance with standards for research involving human beings.

RESULTS:

Research subjects were 61 patients (31 men and 30 women), whose average age was 49.1 ± 16.1 years. These patients were on efficient hemodialysis ($Kt/V=1.53 \pm 0.32$). Average hemodialysis time was about 44 months. About 14.8% (95% CI: 7.4 - 26.7) of the patients were underweight ($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$) and 38% (95% CI: 25.9 - 51.1) displayed hypoalbuminemia (serum albumin $< 3.5 \text{ g/dL}$).

It was observed that 52.4% (95% CI: 39.4 - 65.2) of the patients on hemodialysis presented anemia ($Hb < 11 \text{ g/dL}$ and $Hct < 33\%$). No significant association came up between anemia and gender ($p=0.366$), BMI ($p=0.137$), hemodialysis time ($p=0.689$), removal index for urea (Kt/V) ($p=1.349$), serum albumin ($p=0.909$) and serum ferritin levels ($p=0.652$). On the other hand, average age for anemic patients (42.8 ± 14.5 years) was significantly lower ($p=0.004$) than for non-anemic patients (55.1 ± 16.0 years) (Table 1)

With respect to iron reserves and transferrinemia, it was observed that average serum ferritin was $759.3 \pm 520.8 \mu\text{g/L}$, with 37.7% (95% CI: 25.9 - 51.1) of the patients presenting levels or higher than $800 \mu\text{g/L}$, while only 6.6% (95% CI: 2.1 - 16.7) presented concentrations $< 100 \mu\text{g/L}$. What serum iron is concerned, the average value was $69.5 \pm 35.5 \mu\text{g/dL}$ and the prevalence of levels below normal ($< 50 \mu\text{g/dL}$) was 22.9% (95% CI: 13.5-35.8). For TIBC, the average was $212.5 \pm 35.4 \mu\text{g/dL}$, with none of the patients displaying values that indicated iron deficiency ($> 400 \mu\text{g/dL}$). On the other hand, the prevalence of patients with inadequate TSAT ($< 20\%$) was 14.7% (95% CI: 7.4 - 26.7).

DISCUSSION:

In spite of the regular use of rhEPO and intravenous iron supplementation, the authors still consider the prevalence of anemia quite high. This result reproduces the situation found in developed countries, where equally high figures for anemia prevalence were reported at the end of the 1990's⁸. In this study, the high prevalence of anemia points towards the possibility of hyporesponsiveness to rhEPO. The most common cause of this inadequate treatment response has been attributed to absolute or functional iron deficiency, followed by infection, non-infectious inflammatory status and chronic blood loss^{2,4}.

It should be emphasized that, with respect to demographic, clinical and nutritional variables, the only association was between anemia and age range, with younger individuals showing greater susceptibility to low Hb and Hct concentrations. In a study of more than 6000 adult patients on hemodialysis in the USA, Frankefield et al. (2000)⁷ also demonstrated that patients between 18-44 years displayed lower hematocrit in comparison with older patients ($p < 0.001$). Among possible explanations for this fact, it is highlighted that younger patients have a more active lifestyle and present higher nutritional and metabolic demands, thus requiring greater activity from hematopoietic organs¹.

Serum ferritin concentration and transferrin saturation index (TSAT) are the two most frequent iron metabolism assessment parameters used in dialysis patients^{9, 15}. In people suffering from CRF, iron deficiency is considered absolute when serum ferritin concentrations are $< 100\mu\text{g/L}$ and TSAT percentage values $< 20\%$ ⁹, indicating the depletion of reserves and deficient erythropoiesis. For many patients, on the other hand, iron demand increases during rhEPO treatment, which may lead to a status known as functional deficiency, characterized by $\text{TSAT} < 20\%$, in spite of normal or even high

serum ferritin concentrations^{9, 15}. The authors believe that the low amount (14.7% 95% CI: 7.4 – 26.7) of patients with inadequate TSAT (<20%), in combination with the high amount of patients displaying normal (55.7% 95% CI: 42.5-68.2) and even high (37.7% 95% CI: 25.9-51.1) serum ferritin values could be much more a sign of functional iron deficiency or the presence of an inflammation process, than of an absolute deficiency of this trace element.

Inflammation is very common in patients on hemodialysis, with prevalence rates around 40-60%¹⁶. In the last couple of years⁴, increasing attention has been paid to the role of pro-inflammatory cytokines, such as the tumoral necrosis factor (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and interferon- γ (IFN- γ), in inhibiting erythropoiesis. It is known that ferritin is also a positive acute-phase protein, which may be at an increased level during an inflammation process⁹. Thus, its increased serum concentrations in more than 1/3 of the research participants may largely be due to inflammation, independently from iron reserves¹⁶.

One crucial question is the distinction between functional deficiency and an inflammatory iron block. Without a clear definition of this condition, the administration of 50-150mg of intravenous iron is recommended, with a weekly administration during 10 weeks at most. If there is no response to the therapeutic test, the erythropoietic hyporesponsiveness more probably results from an inflammatory block⁹. In view of the reverse causality phenomenon, the cross-sectional nature of this study does not allow the authors to establish a cause and effect relation between the origins of these two phenomena. One biochemical and low-cost parameter that is considered as a sign of inflammatory activity is serum albumin, being a negative acute-phase protein^{16, 17, 18}. Hypoalbuminemia, found in almost half of the study participants, could reflect an acute

reaction mediated by inflammatory cytokines and is thus useful in this different diagnosis.

Iron circulates in plasma bound to transferrin. In practice, the plasma level of this protein is quantified by the quantity of iron it can hold, which is called the Total Iron Binding Capacity (TIBC). It should be highlighted that, according to the authors, none of the patients displayed serum TIBC levels $> 400\mu\text{g/dL}$, which has been considered as deficient transferrinemia. On the other hand, almost all of the patients (about 80%) showed levels $< 250\mu\text{g/dL}$. It must be emphasized that, in a healthy person, TIBC levels increase to the extent that iron reserves decrease. However, transferrin is a negative acute-phase protein and, thus, reduced during an inflammation process, so that TIBC no longer increases, not even in cases of iron deficiency¹⁹.

Almost 25% of the patients presented serum iron (FeS) below normal levels ($50\mu\text{g/dL}$). However, a false reduction in serum iron levels can also occur in cases of acute or chronic infection, when iron is kidnapped from the plasma to the liver, as a possible protection mechanism aimed at denying this mineral to certain bacteria, which need it for their proliferation¹⁵. However, Fishbane & Maesaka (1997)² brought up the question that, in CRF, this hypoferrinemia could inhibit the erythropoiesis process even further.

Intravenous iron therapy has recently become a well-accepted strategy for treating iron deficiency in these patients^{20, 21, 22}. Many clinical studies have shown that intravenous iron not only improves erythropoietic response, but also results in a significant decrease (by about 41%) in the quantities of rhEPO that were previously needed^{21, 22}. However, a safe top level for this treatment is not clear yet. The NKF-DOQI⁹ recommends the suspension of this intervention when serum ferritin exceeds

800 μ g/L concentrations, because such levels could reflect an iron overload, entailing the possibility of hemochromatosis and its harmful consequences for the individual. It should be highlighted that, according to the authors, average serum ferritin levels (759.3 \pm 520.8 μ g/L) were very near to this maximum acceptable ferritinemia limit. On the other hand, Gunnell et al. (1999)²³ report that hyperferritinemia is not necessarily a sign of iron overload and that, in patients on hemodialysis, it is linked up with resistance to rhEPO and more serious anemia. The hypothesis that hyperferritinemia would be associated with more serious anemia was not confirmed in this study, since serum ferritin levels displayed a homogeneous distribution among anemic and non-anemic patients (p=0.652).

In the above mentioned cases of hemochromatosis in patients on hemodialysis, serum ferritin concentrations were much higher than 2000 μ g/L, generally between 3000 and 10000 μ g/L²⁴. Hence, moderate increases in serum ferritin, up to 2000 μ g/L, may not be a sign of iron overload in patients on hemodialysis²⁴. In conformity with these findings, in a study involving 82 American patients on hemodialysis, Kalantar-Zadeh et al. (2004)²⁵ mentioned that serum ferritin levels between 200 and 2000 μ g/L may occur during inflammation associated with malnutrition, independently from the nutritional iron status. These findings give rise to the discussion on the NKF-DOQI's recommendations, prohibiting iron administration to patients on hemodialysis with serum ferritin > 800 μ g/L, which could deny these individuals, which may suffer from inflammation but not from iron overload, the necessary supplementation with this trace element. On the other hand, Patruta et al. (1998)²⁶ mentioned an increased inhibition in the leukocyte activity of polymorphonuclear neutrophils in patients on hemodialysis who were treated with intravenous iron and presented serum ferritin levels > 650 μ g/L, even in those cases when TSAT was < 20%. These findings clearly demonstrate the

need for further researches with a view to clearly defining the potential risk of intravenous iron therapy in uremic patients. In this respect, some authors suggest a possible link between high parenteral iron doses and increased morbidity and mortality, mainly due to infection^{27, 28}. Iron is recognized as an agent stimulating bacterial growth²⁹ and is also suspected of causing neutrophil inhibition²⁶.

Research also tries to disclose iron as an important risk factor in the atherosclerosis process, suggesting that the transitory presence of free iron may lead to an increase in oxidative stress, and, subsequently, to the development of atheromatous changes³⁰. However, this suspicion is as of yet a hypothesis, since epidemiological studies have led to contradictory results, with some demonstrating increased cardiovascular risk due to increased iron reserves³¹, while others did not manage to evidence this causal link³². A literature review at the end of the 1990's did not find strong signs of an association between iron overload and risk of cardiovascular diseases³³.

In an evaluation of the impact of parenteral iron administration in Americans on hemodialysis, Feldman et al. (2002)⁶ observed that, among almost 6,000 research subjects, the use of more than 1000mg of iron during 6 months brought about a significant increase in mortality and hospitalization admission. However, in 2004³⁴, the same research group brought up the possibility that confounding variables impaired the interpretation of these results, suggesting that iron treatment with the administration of these doses may be safe. Actually, in accordance with the same conceptual framework, Kalantar-Zadeh et al. (2004)²⁵ mentioned that infection in itself can be the primary cause of death and that the association with hyperferritinemia could be a secondary phenomenon. Thus, according to the authors, considering high ferritin levels to be the primary cause of increased mortality could be a faulty reasoning.

In summary, according to literature reports, routine methods used in clinical practice for assessing iron status in patients on hemodialysis may not be sensitive and specific enough to detect a deficiency status^{2, 7, 15, 35}. Therefore, when assessing the nutritional iron status, additional indices of inflammatory activity should complement the body iron assessment parameters, with a view to the adequate interpretation of this mineral's organic concentrations.

Table 1 – Demographic, biochemical, clinical and nutritional characteristics of anemic and non anemic patients submitted to hemodialysis – Recife, Brazil

Characteristics	Anemic (n=32)			Non anemic (n=29)			p***
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	
Men	14	43.8	26.8 – 62.1	17	58.6	39.1 – 75.9	0.3661
Women	18	56.2	37.9 – 73.2	12	41.3	24.1 – 60.9	
		X ± DP		X ± DP			0.0043
Age (years)		42.8 ± 14.5		55.1 ± 16.0			
BMI (Kg/m ²)		22.7 ± 3.6		22.8 ± 4.3			0.1369
HD* time (months)		44.9 ± 32.6		48.5 ± 54.9			0.6885•
Kt/V**		1.46 ± 0.33		1.59 ± 0.27			1.3496
Serum albumin (g/dL)		3.49 ± 0.48		3.60 ± 0.38			0.9098
Serum ferritin (µg/l)		804 ± 548		712 ± 497			0.6523

*HD= Hemodialysis **Kt/V= removal index for urea

***Student's t test •Mann-Whitney test

Table 2 – Nutritional iron status assessment parameters in patients on hemodialysis - Recife, Brazil.

Parameters	n	%	95%CI*
Serum iron (µg/dl)			
< 50	14	22.9	13.5 – 35.8
50-150	43	70.5	57.3 – 81.1
>150	04	6.6	2.1 – 16.7
Serum ferritin (µg/l)			
0-99	04	6.6	2.1 – 16.7
100-800	34	55.7	42.5 – 68.2
> 800	23	37.7	25.9 – 51.1
TIBC* (µg/dl)			
0-249	49	80.3	67.8 – 89.0
250-400	12	19.7	11.0 – 32.2
Transferrin saturation (%)			
0-19	09	14.7	7.4 – 26.7
20-49	40	65.6	52.2 – 77.0
≥50	12	19.7	11.0 – 32.2

*TIBC = total iron binding capacity

REFERENCES:

1. Macdougall IC. Individualizing target haemoglobin concentrations – tailoring treatment for renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 7): 9-14.
2. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:319-333.
3. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Muñoz C. Hierro, anemia e infección. In: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E. Deficiencia de hierro: desnutrición oculta en América Latina. Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil. Buenos Aires, 1997.
4. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 7): 25-28.
5. Stevinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 7): 36-40.
6. Feldman HI, Santanna J, Guo W, Furst H, Franklin E, Joffe M et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:734-744.
7. Frankenfield D, Johnson CA, Wish JB, Rocco MV, Madore F, Owen WF. Anemia management of adult hemodialysis patients in the US: results from the 1997 ESRD Core Indicators Project. *Kidney Int* 2000; 57(2):578-589.
8. Jacobs C, Hörl WH, Macdougall IC et al. European Best Practice Guidelines 5: target hemoglobin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 4):15-19.
9. National kidney Foundation I, Kidney-Dialysis Outcome Quality Initiative. K-DOQI clinical practice guidelines: anemia. *Am J Kidney Dis* 2001;37 (Suppl 1).

10. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. New York, National Kidney Foundation, 1997.
11. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. New York, National Kidney Foundation, 2000.
12. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series, n. 854, 1995.
13. World Health Organization. Epi Info. Version 6.04. A word processing, database and statistic program for public health. [computer program]. Geneva, 1997.
14. Statistical Package for the Social Sciences for Windows Student version. Release 7.5. Marketing Department. Chicago, 1996.
15. Fishbane S, Paganini EP. Hematologic abnormalities. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.477-494.
16. Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram M, Kopple J. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis 2003; 42(5):864-881.
17. Besarab A, Kaiser JH, Frinak S. A study of parenteral iron regimen in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 34:21-28.
18. Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients-how to measure and how to distinguish. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1521-1524.
19. Cabral VLB, Carvalho L, Miszputen SJ. Importância da albumina sérica na avaliação nutricional e de atividade inflamatória em pacientes com Doença de Crohn. Arq Gastroenterol 2001; 38(2): 104-108.

20. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Baker LRI, Paine AEG. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50:1694-1699.
21. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction of recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:41-46.
22. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:2070-2076.
23. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:63-72.
24. Barany P, Eriksson LC, Hulterantz R, Pettersson E, Bergstrom J. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:273-276.
25. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial transplant* 2004; 19:141-149.
26. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Horl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:655-663.
27. Tielemans CL, Lenckud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections: Beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:883-887.

28. Boelaert JR, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, Gordts BZ, Van Landuyt HW. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:130-134.
29. Payne SM. Iron and virulence in the family Enterobacteriaceae. *Crit Rev Microbiol* 1988; 16:81-111.
30. Kletzmayer J, Sunder-Plassmann G, Horl WH. High dose intravenous iron: a note of caution. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:962-965.
31. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyysönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation* 1998; 21:1461-1466.
32. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willet W, Hennekens C. A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1993; 87:688.
33. Corti MC, Gaziano M, Hennekens CH. Iron status and risk of cardiovascular disease. *Ann Epidemiol* 1997; 7:62-68.
34. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, Franklin-Becker E, Faich G. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6):1623-1632.
35. Fisbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Intern* 2001; 60:2406-2411.

3. Considerações Finais

Os dados antropométricos e de consumo energético-protéico, revelam uma condição nutricional satisfatória, apesar das precárias condições sócio-econômicas dos pacientes avaliados. No entanto, deve-se salientar que, segundo Valenzuela et al (2003), as alterações no estado de hidratação do paciente em hemodiálise poderiam aumentar o peso, mascarando o efeito da desnutrição sobre o IMC. Desse modo, outros parâmetros antropométricos, tais como as medidas do braço, que sofrem menores influências da condição hídrica do paciente, deveriam ser incorporadas rotineiramente na avaliação antropométrica do indivíduo submetido a tratamento dialítico.

Contrariando os diversos estudos nacionais (Cuppari et al, 1989; Valenzuela et al, 2003) e internacionais (Lorenzo et al, 1995; Dwyer et al, 1998; Burrowes et al, 2002) a ingestão calórico-protéica dos pacientes não foi deficitária, com percentuais de adequação superiores a 90% (energia) e 100% (proteínas), ressaltando a importância e a eficácia da intervenção nutricional agressiva, aplicada aos pacientes analisados, com o objetivo de minimizar os efeitos deletérios de uma condição sócio-econômica desfavorável. Por outro lado, o consumo de cálcio e vitamina A foi baixo (<50% e <70% da ingestão diária recomendada, respectivamente), o que, principalmente para esse último nutriente, deixa claro a necessidade de pesquisas dentro do contexto social e regional. Se a dieta é deficiente em vitamina A, deve-se ter cautela ao tomar como padrão os resultados e as condutas praticadas em regiões desenvolvidas, onde as recomendações, são baseadas nos relatos da literatura de que os pacientes renais crônicos apresentam conteúdo adequado de vitamina A na dieta (Chazot & Kopple, 1997) e concentrações elevadas de retinol sérico (Ono et al, 1984; Fishbane et al, 1995; Chazot & Kopple, 1997).

No que se refere ao estado nutricional de vitamina A, quase 50% dos pacientes apresentaram níveis elevados de retinol sérico quando comparados a indivíduos saudáveis. No entanto, vale a pena ressaltar, que não existe padronização na literatura quanto aos níveis séricos de retinol que seriam indicativos de um estado hipervitaminose na IRC, tão pouco existe consenso sobre os limites máximos para a normalidade. Desse modo, torna-se essencial à realização de estudos que determinem as curvas de referência para os níveis de retinol sérico, para esse grupo populacional, com a recomendação dos limites críticos que deveriam ser utilizados na definição dos quadros de deficiência, normalidade e excesso.

Apesar dessa elevada prevalência de altos níveis de retinol sérico, o valor médio encontrado foi inferior ao relatado na literatura internacional (Stewart & Fleming, 1982; Ono et al, 1984; Lim et al, 2000) fazendo ressaltar o papel da dieta na determinação do estado nutricional dessa vitamina. Desse modo, a ocorrência de hipervitaminose, em uma área tradicionalmente reconhecida como de consumo deficitário e alto risco para a carência de vitamina A (Santos et al, 1996), é um fato que deve ser melhor investigado.

Os dados de consumo, evidenciaram uma média de ingestão de zinco dentro do recomendado, apesar de muito próxima ao limite inferior de normalidade, o que, segundo Mahajan (1989), poderia não ser adequado para compensar o aumento das necessidades metabólicas ou das perdas ocorridas na uremia. De fato, quase 50% dos pacientes apresentaram concentrações séricas inadequadas, o que, segundo alguns autores (Blendis et al, 1981; Mafra et al, 2002), pode estar relacionado a uma redistribuição do zinco nos tecidos em decorrência da acidose metabólica e da anemia, tão comuns na IRC. Desse modo, não está claro se essa hipozincemia representa uma verdadeira depleção de zinco corporal total ou uma mudança deste oligoelemento do

compartimento extra para o intracelular (Kimmel et al, 1988). Neste sentido, novos estudos deverão ser realizados para que se tenha uma melhor compreensão das alterações metabólicas do zinco na IRC, além da definição da necessidade de suplementação, sem que ocorra risco de toxicidade. Por outro lado, a dieta é outro fator de extrema importância para melhorar o aporte de zinco nesses indivíduos, exigindo a realização de estudos que enfoquem a relação consumo/ biodisponibilidade.

Na nossa casuística, apesar do uso regular da eritropoietina (rhEPO) e do suplemento intravenoso de ferro, a prevalência de anemia foi ainda bastante elevada, sugerindo uma possível hiporesponsividade a rhEPO. A causa mais comum dessa inadequada resposta à terapia tem sido atribuída a deficiência absoluta ou funcional de ferro, seguida pela infecção, pelo estado inflamatório não infeccioso e pela perda crônica de sangue (Fishbane & Maesaka, 1997; Frankenfield et al, 2000). No caso específico dos pacientes analisados, os elevados valores da ferritina sérica, associados aos baixos níveis de capacidade total de ligação do ferro são muito mais sugestivos da influência de um possível processo inflamatório do que de uma deficiência absoluta de ferro. Esses resultados, demonstram a importância de se incorporar marcadores de atividade inflamatória, como a proteína c-reativa, na rotina da avaliação da anemia e do estado nutricional de ferro nos pacientes submetidos à hemodiálise.

3.1. Referências Bibliográficas

Chazot, C., Kopple, J.D. Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure. In: Kopple, J.D., Massry, S.G. *Nutritional Management of Renal Disease*. New York: Williams & Wilkins, 1997. p. 415-477.

Cuppari, L.; Draibe, S.A.; Ancao, M.S.; Sigulem, D. Sustovich, D.R.; Ajzen, H. Ramos, O.L. Nutritional assessment of chronic renal patients in hemodialysis programs. A multicenter study. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.35, n.1, p.9-14, 1989.

Blendis, L.M.; Ampil, M.; Wilson, D.R.; Kiwan, J.; Labranche, J.; Johson, M.; Williams, C. The importance of dietary protein in the zinc deficiency of uremia. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.34, p.2658-2661, 1981.

Burrowes, J.D.; Cockram, D.B.; Dwyer, J.T.; Larive, B.; Paranandi, L. Bergen, C. Cross-sectional relationship between dietary protein and energy intake, nutritional status, functional status, and comorbidity in older versus younger hemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*, v.12, n.2, p. 87-95, 2002.

Dwyer, J.T.; Cunniff, P.J.; Maroni, B.J.; Kopple, J.D.; Burrowea, J.D.; Powers, S.N. et al. The hemodialysis (HEMO) pilot study: Nutrition program and participant characteristics at baseline. *Journal of Renal Nutrition*, v.8, p.11-20, 1998.

Frankenfield, D.; Johnson, C.A.; Wish, J.B.; Rocco, M.V.; Madore, F.; Owen, W.F. Anemia management of adult hemodialysis patients in the US: results from the 1997 ESRD Core Indicators Project. *Kidney International*, v.57, p.578-589, 2000.

Fishbane, S.; Frei, G.L.; Finger, M.; Dressler, R. Hypervitaminosis A in two hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, v.25, p.346-349, 1995.

Fishbane, S.; Maesaka, J.K. Iron management in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, v.29, p.319-333, 1997.

Kimmel, P., Watkins, D., Teller, E. et al. Zinc balance in combined zinc deficiency and uremia. *Kidney International*, v. 33, p. 1091-1099, 1988

Lim, P. S., Chan, E. C., Lu, T. C., Yu, Y. L., Kuo, S. Y., Wang, T. H., Wei, Y. H. Lipophilic antioxidants and iron status in ESRD patients on hemodialysis. *Nephron*, v. 86, p. 428-435, 2000.

Lorenzo, V.; de Bonis, E.; Rufino, M. Calorie rather than protein deficiency predominates in stable chronic hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v.10, p.1885-1889, 1995.

Mafra, D.; Cuppari, L.; Cozzolino, S.M.F. Iron and zinc status of patients with chronic renal failure who are not on dialysis. *Journal Renal Nutrition*, v.12, p.38-41, 2002.

Mahajan, S.K. Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney International*, v. 36, n.275, p. 5269-5273, 1989

Ono, K.; Waki, Y.; Takeda, K. Hypervitaminosis A: A contributing factor to anemia in regular dialysis patients. *Nephron* , v.38, p.44-47, 1984.

Santos, L.M.P.; Batista Filho, M.; Diniz, A.S. Epidemiologia da carência de vitamina A no Nordeste do Brasil. *Boletim da Oficina Sanitária Panamericana*, v.20, p.525-536, 1996.

Stewart, W. K., Fleming, L. W. Plasma retinol and retinol binding protein concentrations in patients on maintenance haemodialysis with and without vitamin A supplements. *Nephron*, v. 30, p. 15-21, 1982.

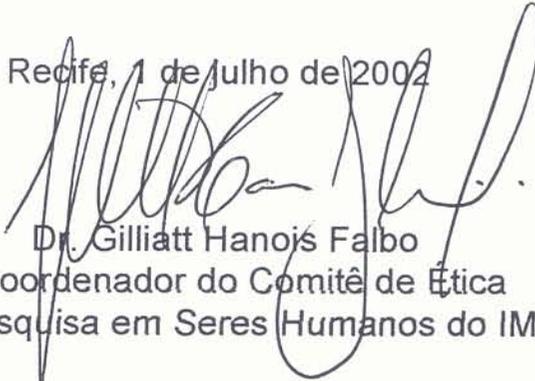
Valenzuela RGV, Giffoni AG, Cuppari L, Canziani MEF. Estado nutricional de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodialise no Amazonas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.49, p.72-78, 2003.

4. Anexos

DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa de **POLIANA COELHO CABRAL**, intitulado: "ESTADO NUTRICIONAL DE FERRO, ZINCO E VITAMINA A EM NEFROPATAS SUBMETIDOS A TRATAMENTO DIALÍTICO" foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, em sua reunião em 1 de julho de 2002.

Recife, 1 de julho de 2002



Dr. Gilliatt Hanois Falbo
Coordenador do Comitê de Ética
e Pesquisa em Seres Humanos do IMIP

Revista Brasileira de NUTRIÇÃO CLÍNICA

Brazilian Journal of
CLINICAL NUTRITION

Revista Brasileña de
NUTRICIÓN CLÍNICA

Volume 18 – No. 1 • Janeiro, Fevereiro, Março • 2003

EDITORIAL

Envelhecimento e qualidade de vida

Ageing and quality of life

Envejecimiento y calidad de vida

Wilson Jacob Filho

ARTIGOS ORIGINAIS

Estado nutricional de idosos e sua relação com a qualidade de vida

Nutritional status of elderly and association with life quality

Estado nutricional de ancianos y su relación con la calidad de vida

Vânia Passero, Emília Addison Machado Moreira

Aspectos nutricionais e de qualidade de vida em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica

Nutritional aspects and quality of life in bariatric surgery patients

Aspectos nutricionales y de calidad de vida de los pacientes sometidos a la cirugía bariátrica

Maria Paula Carlini Cambi, Glaycon Michels, João Batista Marchesini

Avaliação antropométrica de pacientes ambulatoriais em um posto de saúde no Rio de Janeiro

Anthropometric evaluation of outpatients in a public health care unit in Rio de Janeiro city

Evaluación antropométrica de pacientes ambulatoriales en un puesto de salud en la ciudad del Rio de Janeiro

Adriana Leal Luciano, Renata Werneck Vargens, Antônio Cláudio Goulart Duarte, Homero Soares Fogaça

Avaliação do risco de desnutrição de idosos com insuficiência cardíaca internados em hospital especializado em cardiologia

Evaluation of the risk of malnutrition in hospitalized elderly with heart failure in a specialized cardiac hospital

Evaluación de riesgo de desnutrición en ancianos con insuficiencia cardíaca internados en hospital especializado en cardiología

Aparecida de Oliveira, Elisabeth Cardoso, Mitsue Isosaki

Estimativa de gordura corporal total através da bioimpedância tetrapolar: estudo comparativo entre o método convencional e um monitor de gordura corporal

Evaluation of total body fat by tetrapolar bioimpedance: comparative study by conventional method and a body fat monitor

Estimativa de grasa corporal total por medio de la impedancia bioeléctrica: estudio comparativo entre el método convencional y un monitor de grasa corporal

Christiane de Mesquita Barros Almeida Leite, Rogério Andrade Mulinari, José Gastão Rocha de Carvalho

ARTIGOS DE REVISÃO

Alterações metabólicas e funcionais do zinco em pacientes com insuficiência renal crônica

Metabolic and functional zinc disorders in patients with chronic renal failure

Alteraciones metabólicas y funcionales del zinc en pacientes con insuficiencia renal crónica

Poliana Coelho Cabral, Alcides da Silva Diniz

Termogênese induzida pela dieta: uma revisão sobre seu papel no balanço energético e no controle de peso

Diet-induced thermogenesis: a review on its role in the energy balance and weight control

La termogénesis inducida por la dieta: revisión acerca de su papel en el balance energético y control de peso

Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Josefina Bressan Resende Monteiro, Denise Machado Mourão, Marta Cristina Teixeira Leite

RELATO DE CASO

Quilotórax congênito: abordagem nutricional

Congenital chylothorax: nutritional support

Quilotórax congênito: soporte nutricional

Mário Cícero Falcão, João Fázio Jr

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral
(SBNPE) e da Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y
Enteral (FELANPE)

ISSN 0103-7196

Alterações metabólicas e funcionais do zinco em pacientes com insuficiência renal crônica

Metabolic and functional zinc disorders in patients with chronic renal failure
Alteraciones metabólicas y funcionales del zinc en pacientes con insuficiencia renal crónica

Poliana Coelho Cabral¹ e Alcides da Silva Diniz²

Resumo

O objetivo desta revisão foi discutir aspectos que envolvem as alterações metabólicas e funcionais do zinco na falência renal crônica. Até o presente, existem evidências que sugerem que a deficiência de zinco está ligada a muitos dos sintomas urêmicos, incluindo: anorexia, hipogeusia, imunodeficiência, prejuízo na função sexual e polineuropatia. Muitos fatores podem levar a deficiência de zinco na uremia, tais como alterações nos processos de ingestão do alimento, absorção intestinal, utilização e excreção deste elemento. O nível sérico normal de zinco varia de 50-150 mcg/ml. Avaliação do estado nutricional de zinco é difícil desde que os testes sanguíneos não se constituem em indicador confiável de sua deficiência. Muitos pacientes urêmicos apresentam baixos níveis plasmáticos de zinco, mas ainda não está claro se a hipozincemia representa uma verdadeira depleção do zinco corporal ou uma mudança do zinco do compartimento extracelular para o intracelular. Com base na presente revisão, pode-se concluir que a pesquisa sobre zinco tem sido conflitante, mas tem se mostrado promissora no tratamento de algumas complicações urêmicas. (Rev Bras Nutr Clin 2003; 18(1):31-36)

UNITERMOS: insuficiência renal crônica, zinco, micronutrientes

Abstract

The aim of this review was to discuss aspects that involve metabolic and functional zinc disorders in chronic renal failure. Up to now there are evidences suggesting that zinc deficiency is linked to many uremic symptoms including anorexia, hypogeusia, immunodeficiency, impaired sexual function and polyneuropathy. Many factors could lead to zinc deficiency in uremia, such as alterations in the processes of food intake, intestinal absorption, utilization and excretion of this element. The normal serum zinc levels ranges from 50-150 mcg/ml. Assessment of zinc status is difficult since blood tests are not a reliable indicator of deficiency. Many uremic patients have low plasma zinc levels, but it is not clear whether hypozincemia reflects true total body zinc depletion or a shift of zinc from extracellular to intracellular compartments. On the basis of the present review, it can be concluded that research on zinc has been conflicting but zinc therapy has been shown to be promising in its use in some common uremic complications. (Rev Bras Nutr Clin 2003; 18(1):31-36)

KEYWORDS: chronic renal failure, zinc, micronutrients

Resumen

El objetivo de esta revisión fue discutir los aspectos que envuelven las alteraciones metabólicas y funcionales del zinc en la insuficiencia renal crónica. Hasta el presente, existen evidencias que sugieren que la carencia del zinc puede estar asociada a los síntomas urémicos, incluyendo anorexia, hipogeusia, inmunodeficiencia, perjuicio en la función sexual y polineuropatia. Hay muchos factores que pueden llevar a la deficiencia del zinc en la uremia. Son ellos: las alteraciones en la ingesta de alimentos, absorción, utilización y excreción de este elemento. Concentraciones séricas normales de zinc varían de 50-150 mcg/ml. Su evaluación, sin embargo, es difícil y los testes sanguíneos no constituyen indicador fiable por su imprecisión. Muchos pacientes urémicos presentan bajos niveles plasmáticos de zinc, pero aún no es claro si la hipozincemia representa una verdadera depleción del zinc corporal o un cambio del zinc del compartimento extracelular para el intracelular. Delante de lo expuesto se puede concluir que la pesquisa sobre el zinc ha sido conflictante pero se ha mostrado promissoria en el auxilio del tratamiento de algunas complicaciones urémicas. (Rev Bras Nutr Clin 2003; 18(1):31-36)

UNITÉRMINOS: insuficiencia renal crónica, zinc, micronutrientes

1. Doutoranda em Nutrição – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Vice-coordenadora da Residência em Nutrição Clínica do Hospital das Clínicas – UFPE - Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE); 2. Doutor em Nutrição pela UFPE - Professor Adjunto do Departamento de Nutrição - UFPE

Endereço para correspondência: Dra. Poliana Coelho Cabral / Rua Conselheiro Nabuco 559 Apto 201 Casa Amarela Recife/PE CEP: 52070-010 e-mail: pccabral@uol.com.br

Submissão: 24 de julho de 2002

Aceito para publicação: 6 de fevereiro de 2003



PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA

SOCIEDADE CAMPINEIRA DE EDUCAÇÃO E INSTRUÇÃO
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
NÚCLEO DE EDITORAÇÃO SBI/CCV

REVISTA DE NUTRIÇÃO/BRAZILIAN JOURNAL OF NUTRITION
INDEXADA EM BASES DE DADOS INTERNACIONAIS:
CHEMICAL ABSTRACT - CAB ABSTRACT -
EMBASE - FSTA - POPLINE
BASES NACIONAIS: LILACS - SciELO - PERI
QUALIS (CAPES) A-NACIONAL
ISSN 1415-5273

Campinas, 3 de março de 2004

OF/NE 446/2004

Ilustríssima Senhora

Vimos por meio desta cumprimentá-la e, na oportunidade informar a V.Sa. que o seu trabalho intitulado *Avaliação nutricional de pacientes... (protocolo 492)*, foi aprovado para publicação na Revista de Nutrição, será publicado no volume 18 de 2005.

Em fase final de editoração/normalização entraremos em contato.

Valho-me do ensejo para agradecer sua valiosa colaboração, esperando contar com futuras contribuições.

Cordialmente


Maria Cristina Matoso
Editora Gerente

Ilustríssima Senhora
Profa. Poliana Coelho Cabral
IMIP/UFPE