

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA

ANNEROSE BARROS

**COMPOSIÇÃO CORPORAL, DEPRESSÃO,
QUALIDADE DE VIDA E
MORTALIDADE EM HEMODIÁLISE**

Porto Alegre
2015

ANNEROSE BARROS

**COMPOSIÇÃO CORPORAL, DEPRESSÃO, QUALIDADE DE VIDA
E MORTALIDADE EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia – da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Domingos Otavio L. d'Avila

Porto Alegre
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B277c Barros, Annerose

Composição corporal, depressão, qualidade de vida e mortalidade em hemodiálise. / Annerose Barros. – Porto Alegre, 2015.

181f. : gráf.; tab.; il. Inclui dois artigos científicos submetidos à publicação.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otavio Lorenzoni d'Avila

1. Nefropatias. 2. Diálise Renal. 3. Composição Corporal. 4. Inflamação. 5. Adipocinas. 6. Quemerina Humana. 7. Depressão. 8. Estudos de Coortes. I. D'avila, Domingos Otavio Lorenzoni. II. Título.

CDD 616.61

Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441

ANNEROSE BARROS

**COMPOSIÇÃO CORPORAL, DEPRESSÃO, QUALIDADE DE VIDA
E MORTALIDADE EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde – Área de Concentração em Nefrologia – da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: 26 de março de 2015.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dra. Vanessa Ramos Kirsten – UFSM

Prof. Dr. Francisco José Veríssimo Veronese – UFRGS

Prof. Dr. Paulo Roberto Zimmerman – PUCRS

Prof. Dr. Ivan Carlos Antonello – PUCRS

Prof. Dr. Carlos Abaeté de Los Santos (suplente) - PUCRS

Porto Alegre
2015

*Dedico esta tese aos pacientes em hemodiálise
que diariamente lutam pelas suas vidas!*

AGRADECIMENTOS

Início esta seção agradecendo aos protagonistas deste trabalho: os *Pacientes* que fazem hemodiálise no Hospital São Lucas da PUCRS. Sem a colaboração de cada um de vocês este trabalho não seria realidade! Apesar da dor, dos momentos difíceis, do mal estar físico e psicológico, que por vezes insistem em se fazer presentes, estiveram dispostos a colaborar. Obrigada pelo esforço e colaboração de cada um de vocês ao longo destes anos.

À toda minha *família*, meus *avós* e minhas *irmãs*, pelo apoio e incentivo. Especialmente aos meus *pais* por terem nossa educação como prioridade, por apoiarem minhas escolhas e me oferecerem condições para chegar até aqui, obrigada por tudo.

Estendo meus agradecimentos aos amigos que a pós-graduação me proporcionou: *Alessandra Bender, Bruna Krauspenhar, Daniela Moraes, Daniele Escouto, Joice Nedel Ott, Karla Cusinato Hermann, Luciana Zamproгна e Marisa Vieira*. Ao acadêmico *Fernando Sontag* pela disponibilidade e curiosidade infinitas, e a todos os colegas do Laboratório de Nefrologia pelos momentos que dividimos durante este período.

Ao *Serviço de Nefrologia* por ter me recebido de portas abertas! *Márcia e Vera* obrigada pelo auxílio nas coletas de dados e acesso às informações dos pacientes, sempre disponíveis para contribuir neste processo. À *Equipe de Enfermagem* da hemodiálise que auxiliou nas coletas de sangue, obrigada pelo cuidado e imprescindível apoio nesta etapa. A todo grupo de *médicos e residentes*, especialmente àqueles professores que acompanharam e contribuíram com este processo de construção de novos saberes: *Dr. David Saitovitch, Dr. Ivan Antonello e Dr. Carlos E. Poli de Figueiredo*. Agradeço pela disponibilidade e atenção irrestritos da *Dra. Bartira P. Costa*, que esteve especialmente presente nesta jornada. Muito obrigada por todas as lições, pelo grande auxílio nos ensaios laboratoriais e pela amizade.

Aos professores *Dr. Mário Bernardes Wagner* e *Dra. Rita Mattiello*, pelo auxílio, paciência e dedicação na análise estatística desta tese. Obrigada por todos os ensinamentos.

Aos *funcionários* do programa de Pós-Graduação, em especial ao *Ernesto C. Amaral da Silva*, que de forma gentil recebe cada aluno pelo nome na secretaria, pronto para auxiliar no que for preciso, obrigada pela atenção.

À *Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul*, que através da Faculdade de Medicina propicia o curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, curso de excelência no Brasil, do qual tive a honra de ser aluna desde 2008. Ao *Hospital São Lucas* da PUCRS pela estrutura disponibilizada para o desenvolvimento deste projeto.

Aos *fomentadores* do Laboratório de Nefrologia - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que me contemplou com uma bolsa integral de doutorado.

De uma forma muito especial devo agradecer ao meu orientador. *Dr. Domingos O. d'Ávila*, o orientador, mentor da minha carreira na pesquisa e deste projeto – hoje minha tese. Obrigada por ter acreditado no meu potencial, aceito as minhas escolhas e acolhido as minhas ideias, mas principalmente por tê-las direcionado ao caminho certo. Lhe agradeço pelas constantes demonstrações de sabedoria e humildade, por ter, ao longo destes anos, me conduzido a pensar criticamente. É uma honra ser sua aluna!

Agradeço a *Deus* por ter colocado cada uma destas pessoas, tão caprichosamente, em minha vida!

Obrigada a todos!

ALTERNÂNCIAS

*Como o pêndulo que entre extremos
a oscilar vacila, e só por breve instante
se equilibra - também assim a vida flui.*

*Quase sempre sem nos consultar, o tempo –
variável relativa, mas muito elástica –
desdobra-se, encolhe, e nos surpreende:
um só descuido e estamos fora do compasso.*

*Há um dia de correr e o momento de parar,
a idade de fazer e a hora de lembrar, mas
o oposto de viver, melhor desconsiderar...*

Autor: Domingos O. d'Ávila

RESUMO

A doença renal crônica é uma doença progressiva, que não contempla expectativa de cura, mas o prolongamento da cronicidade, com acompanhamento e tratamento adequados. Quase 100.000 pacientes são submetidos a tratamento dialítico, 90% em hemodiálise. A taxa de mortalidade bruta varia entre 15 a 20%, sendo eventos cardiovasculares os principais responsáveis. Dentre os problemas mentais que acometem pacientes com doença renal, depressão é a comorbidade mais frequente, associada a aumento das taxas de morbimortalidade. Desnutrição pode se relacionar com sintomas de depressão, assim como inflamação e doença cardiovascular, em pacientes tratados por hemodiálise. As mudanças de estilo de vida induzidas pela doença renal crônica terminal causam inúmeras limitações que afetam a qualidade de vida. Depleção proteica em pacientes submetidos a hemodiálise é frequentemente observada, e se associa com elevada mortalidade. Curiosamente, pode se acompanhar por excesso de peso e acúmulo de gordura central. O papel das adipocitocinas na doença renal crônica tem despertado interesse: associação de quemerina sérica com indicadores de síndrome metabólica, inflamação e obesidade foram sugeridas. O objetivo do presente estudo é correlacionar estado nutricional, sintomas de depressão, qualidade de vida e mortalidade em hemodiálise. Foi realizado estudo prospectivo de coorte com pacientes em hemodiálise no Hospital São Lucas/PUCRS, Porto Alegre, Brasil. Os pacientes estavam há três ou mais meses em hemodiálise, clinicamente estáveis. A cada doze meses, pacientes incluídos no estudo foram reavaliados para: sintomas de depressão – por questionário Beck de depressão; percepção da qualidade de vida – pelo questionário WHOQOL-bref; medidas antropométricas – peso, altura, circunferência da cintura; coleta de sangue - para dosagens de parâmetros bioquímicos, proteína C-reativa e quemerina; análise da composição corporal – por bioimpedância segmentar de multi-frequências. Foram incluídos 105 pacientes. Houve um predomínio de pacientes com percentagem de gordura padrão, mas mais da metade dos pacientes tinha excesso de gordura corporal. Não houve diferença na presença de sintomas depressivos e na qualidade de vida entre os grupos classificados por estado nutricional. A principal causa associada ao desfecho óbito

por qualquer causa foi evento cardiovascular, seguida por infecção. A massa muscular apresentou efeito protetor para sobrevida. Quemerina sérica aparentemente tem ação anti-inflamatória em pacientes com doença renal crônica terminal, e está associada a percentual de gordura corporal e a circunferência da cintura aumentada.

Palavras-chave: Hemodiálise. Composição Corporal. Inflamação. Mortalidade. Adipocinas. Quemerina.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a progressive condition, with no healing prospect, yet extended upholding under adequate monitoring and treatment. Approximately 100,000 patients currently undergo dialysis therapy - ninety percent on hemodialysis. Mortality ratio varies between 15 to 20%, being cardiovascular events mainly responsible. Among mental ailments thwarting kidney disease patients, depression is the most frequently associated co-morbidity, and linked to increased mortality and morbidity rates. In patients undergoing hemodialysis, malnourishment may relate with depressive symptoms, besides inflammation and cardiovascular diseases. Life style changes induced by end-stage renal disease impose a number of limitations that end up affecting the quality of life. Protein depletion is commonly observed in patients submitted to hemodialysis, and is associated with higher mortality. Strangely enough, it may be accompanied by weight gain and central fat accumulation. The role of adipocytokines in chronic kidney disease has recently drawn attention: association of serum chemerin to metabolic syndrome indicators, inflammation and obesity has been suggested. The aim of this study was to longitudinally evaluate nutritional status, presence of depressive symptoms, quality of life and mortality of hemodialysis patients, in a cohort study at the São Lucas Hospital /PUCRS, Porto Alegre, Brazil. Stable patients, undergoing hemodialysis for at least three months, were enrolled and evaluated at twelve month-intervals, thereafter. Participants were assessed for: depressive symptoms using the *Beck* Depression Inventory and for quality of life perception by the WHOQOL-bref questionnaire. Anthropometric data: weight, height, waist circumference; blood collection: for biochemical determinations, high-sensitivity C-reactive protein, chemerin; body composition analysis by direct segmental multi frequency bioimpedance, were obtained at a mid week dialysis session. One hundred and five participants were included. Patients classified as having *standard* percentage of body fat predominated, although more than half of the enrolled participants presented with excess body fat. There was no significant difference in the rate of depressive symptoms or in the quality of life between groups, classified by nutritional status. The cause more often associated with the outcome *death by any cause* was cardiovascular event, followed by infection. Lean body mass had a

protective effect on survival. Chemerin may have an anti-inflammatory effect, being associated with increased body fat percentage and augmented waist circumference, on end-stage renal disease patients.

Keywords: Hemodialysis. Body Composition. Inflammation. Mortality. Adipokines. Chemerin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Linha do tempo representando a descrição das adipocinas.....	25
Figura 2:	Representação do índice de conicidade.....	34
Figura 3:	Diluição da solução padrão para obtenção da curva de calibração do ensaio ELISA.....	37
Figura 4:	Representação ilustrativa da placa de ELISA.....	39
Figura 5:	Curva de sobrevida global (n=105).....	48
Gráfico 1:	Causas de óbito (n=34).....	48
Figura 6:	Curva de sobrevida pelo índice de massa muscular (n=105).....	61
Gráfico 2:	Gráfico da relação óbito e composição corporal (n=34).....	62
Figura 7:	Curva de sobrevida e sintomas de depressão (n=104).....	68
Figura 8:	Correlação entre porcentagem de gordura e concentração de quemerina.....	71
Figura 9:	Porcentagem de indivíduos com circunferência da cintura aumentada, por tercil de quemerina.....	72
Figura 10:	Curva de sobrevida e concentração de quemerina (n=67).....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Características demográficas e clínicas iniciais (n=105).....	44
Tabela 2:	Características laboratoriais basais.....	45
Tabela 3:	Avaliação nutricional e da composição corporal basais (n=105)...	46
Tabela 4:	Classificação questionário WHOQOL-bref basal (n=104).....	47
Tabela 5:	Distribuição da coorte pela classificação nutricional.....	49
Tabela 6:	Dados antropométricos e composição corporal pela classificação nutricional.....	50
Tabela 7:	Características laboratoriais pela classificação nutricional.....	51
Tabela 8:	Sintomas de depressão, qualidade de vida e escore de desnutrição-inflamação pela classificação nutricional.....	52
Tabela 9:	Distribuição da coorte pela classificação nutricional.....	55
Tabela 10:	Dados antropométricos e composição corporal pela classificação nutricional.....	56
Tabela 11:	Características laboratoriais e inflamação pela classificação nutricional.....	58
Tabela 12:	Distribuição da coorte por sintomas de depressão.....	63
Tabela 13:	Qualidade de vida e sintomas de depressão.....	65
Tabela 14:	Composição corporal e sintomas de depressão.....	66
Tabela 15:	Parâmetros laboratoriais, indicadores inflamatórios e sintomas de depressão.....	67
Tabela 16:	Características clínicas e laboratoriais basais dos grupos por tercil de quemerina.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
BDI	Questionário Beck de depressão (<i>Beck Depression Inventory</i>)
BIA	Bioimpedância elétrica
CCA	Circunferência da cintura aumentada
CMKLR1	<i>Chemokine-like receptor 1</i>
CONEP	Comissão Nacional de Ética e Pesquisa
DCV	Doença Cardiovascular
DEXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
DSM-BIA	Bioimpedância segmentar multi-frequência (<i>Direct segmental multi-frequency BIA technique</i>)
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético (<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>)
ELISA	Ensaio Imunoadsorvente Ligado à Enzima (<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>)
HA	Hipertensão arterial
HD	Hemodiálise
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSL	Hospital São Lucas
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
IMC	Índice de massa corporal
IMM	Índice de massa muscular
ISRNM	<i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
kg	Kilograma
kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
kHz	<i>Quilohertz</i>
Kt/V	<i>Clearance</i> de uréia normalizado
L	Litro
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
m	Metro
mcg	Micrograma
µL	Microlitro
mg	Miligramas
MIA	<i>Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis</i>
MIDA	<i>Malnutrition inflammation depression arteriosclerosis</i>

MIS	Escore de desnutrição-inflamação (<i>Malnutrition Inflammation Score</i>)
mL	Mililitro
MM	Massa muscular
mmHg	Milímetro de mercúrio
MO	Massa óssea
ng	Nanograma
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
nm	Nanometro
NS	Não significativa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-reativa
PCR-us	Proteína C-reativa ultra sensível
PCT	Proteína corporal total
PTH-i	Paratormônio intacto
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
QV	Qualidade de vida
r	Coefficiente de correlação de Pearson
r _s	Coefficiente de correlação de Spearman
rpm	Rotações por minuto
SD	Sintomas depressivos
SM	Síndrome metabólica
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
t	Tempo
TG	Triglicerídeos
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade (<i>very low density lipoprotein</i>)

SUMÁRIO

1 Introdução	19
2 Desenvolvimento	29
2.1 Objetivos.....	29
2.1.1 Objetivo Geral.....	29
2.1.2 Objetivos Específicos.....	29
2.2 Metodologia.....	31
2.2.1 Delineamento.....	31
2.2.2 Sujeitos da Pesquisa.....	31
2.2.3 Critérios de Inclusão.....	31
2.2.4 Critérios de Exclusão.....	31
2.2.5 Aspectos Éticos.....	31
2.2.6 Desenvolvimento do Estudo.....	32
2.2.6.1 Avaliação da Qualidade de Vida.....	32
2.2.6.2 Presença de Sintomas de Depressão.....	33
2.2.6.3 Avaliação Nutricional.....	33
2.2.6.4 Análises Laboratoriais.....	35
2.2.6.5 Ensaio ELISA para Dosagem de Quemerina.....	36
2.2.6.6 Análise Estatística.....	40
2.3 Resultados.....	42
2.3.1 Resultados Gerais.....	42
2.3.1.1 Análise Estatística.....	42
2.3.1.2 Resultados.....	42
2.3.2 Resultados Composição Corporal.....	53
2.3.2.1 Análise Estatística.....	53
2.3.2.2 Resultados.....	54
2.3.3 Resultados Sintomas de Depressão.....	62
2.3.3.1 Análise Estatística.....	62
2.3.3.2 Resultados.....	63
2.3.4 Resultados Quemerina.....	68
2.3.4.1 Análise Estatística.....	68
2.3.4.2 Resultados.....	69

2.4 Discussão.....	75
2.4.1 Discussão Geral.....	75
2.4.1.1 Conclusão Geral.....	82
2.4.2 Discussão Composição Corporal.....	83
2.4.2.1 Conclusão Composição Corporal.....	89
2.4.3 Discussão Sintomas de Depressão.....	90
2.4.3.1 Conclusão Sintomas de Depressão.....	93
2.4.4 Discussão Quemerina.....	94
2.4.4.1 Conclusão Quemerina.....	96
2.4.5 Limitações.....	97
2.5 Perspectivas Futuras.....	100
3 Conclusão.....	102
4 Referências.....	104
Apêndices.....	118
Anexos.....	171

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial; uma doença progressiva, que não contempla expectativa de cura, mas o prolongamento da cronicidade, com acompanhamento e tratamento adequados. À medida que há progressão da lesão renal, quadro clínico com características específicas começa a se delinear: anemia, acidose, anorexia, desnutrição energético-protéica, elevação dos níveis pressóricos, hipervolemia, hiperfosfatemia, hiperpotassemia, hiperparatireoidismo e osteodistrofia renal (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002; MORANNE, 2009).

O Censo de 2012 da Sociedade Brasileira de Nefrologia mostra uma população de quase 100.000 pacientes submetidos a tratamento dialítico, 90% em hemodiálise (HD). A prevalência de DRC é alta, e crescente nas últimas décadas. Sua incidência aumenta por ampliação da expectativa de vida e por crescimento no número de indivíduos com hipertensão arterial (HA) e diabetes mellitus (DM) – condições associadas a mais de 60% dos casos de doença renal crônica terminal (DRCT) em terapia de substituição da função renal (SESSO, 2014).

A DRCT expõe seus portadores a altas taxas de morbimortalidade. A taxa de mortalidade bruta varia entre 15 a 20%, sendo eventos cardiovasculares os principais responsáveis (USRDS, 2013). A explicação para esta evolução sombria é que doentes renais crônicos podem apresentar fatores de risco clássicos para doença cardiovascular (DCV), como idade avançada, sexo masculino, dislipidemia, sedentarismo, etc., somados a fatores de risco especificamente relacionados à doença renal, como anemia, estresse oxidativo aumentado, inflamação crônica, alterações do metabolismo de cálcio e fósforo, hipoalbuminemia, etc. (STENVINKEL, 2003). Ainda que progressos significativos no controle da DCV na população geral tenham ocorrido, tais intervenções não se acompanharam dos mesmos benefícios em pacientes com DRCT (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2005).

Nas últimas três décadas se tem dedicado maior atenção à depressão em HD. Seu diagnóstico tardio, em alguns casos, pode ser explicado por sua

sintomatologia semelhante à da uremia, sendo essa uma das justificativas para prevalência mais baixa em estágios iniciais da doença renal (PALMER S, 2013). Levy propôs o termo *psychonephrology* para se referir a problemas mentais acometendo pacientes com doença renal ou transplantados de rim. Dentre aqueles problemas, a depressão é a comorbidade mais frequente em pacientes com DRCT (LEVY, 2008). A taxa de prevalência ainda é incerta e, quando comparada com a população geral, pode ser até três vezes maior (HEDAYATI, 2009a). Conforme a progressão da doença e a redução da taxa de filtração glomerular, aumenta também o risco para aparecimento de sintomas depressivos (SD) (CUKOR, 2012).

A carga emocional a que esta população especial está exposta pode ter efeitos intensos sobre a qualidade de vida (QV) e se associar a piores resultados clínicos. O desenvolvimento de depressão pode se dar em resposta a essas tensões, estar relacionado a doenças psiquiátricas subjacentes, ou a características de personalidade do indivíduo (FEROZE, 2010). Genes relacionados com citocinas inflamatórias também podem estar envolvidos na etiologia da depressão (BUFALINO, 2013). Há evidências de que a depressão na DRCT está associada a aumento das taxas de morbimortalidade, desde o início do tratamento dialítico (RICARDO, 2010; PALMER SC, 2013). O risco de morte é 2,7 vezes maior, quando presentes SD: cada ponto a mais no Questionário Beck de Depressão (BDI, do inglês: *Beck Depression Inventory*) eleva em 7% o risco de morte (CHILCOT, 2011).

SD e desnutrição têm se relacionado, em pacientes submetidos a HD. Uma fração destes indivíduos inicia HD com algum grau de desnutrição (DUMLER, 2005). A presença do complexo MIDA (do inglês: *malnutrition-inflammation-depression-arteriosclerosis*), a associação de desnutrição, inflamação, depressão e arteriosclerose tem sido relatada nestes pacientes. MIDA aparece como fator de risco independente para DCV, associado a elevada morbimortalidade cardiovascular (CHOI, 2012). Nesta população vulnerável a depressão, a melhora do quadro psiquiátrico favoreceria o aumento da QV (HEDAYATI, 2010; RICARDO, 2010).

A QV é entendida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a percepção, pelo indivíduo, de sua posição na vida, no contexto cultural e no sistema de valores em que vive, e em relação a suas expectativas, seus padrões e suas preocupações (THE WHOQOL GROUP, 1995). O *Kidney Disease Outcome Quality*

Initiative (K/DOQI) recomenda a avaliação periódica da QV como um dos parâmetros de adequação do tratamento dialítico (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

As mudanças no estilo de vida acarretadas pela DRCT e pelo tratamento por HD ocasionam múltiplas limitações - físicas, psicológicas, familiares e sociais - que podem afetar a QV. Em estudo anterior, população semelhante à atual apresentou maior comprometimento no domínio *físico* da QV, que se justificou pelo comprometimento corporal ocasionado pela doença e, também, se correlacionaram negativamente com a idade (BARROS, 2011). Aparentemente, a modalidade de diálise (HD ou diálise peritoneal) não tem impacto diverso sobre a QV (BOATENG, 2011). Baixos escores de QV são relacionados com aumento de mortalidade e número de hospitalizações (FEROZE, 2011; AVRAMOVIC, 2012), bem como com desnutrição energético-protéica e maior percentual de gordura corporal. Há indicação para intervenções nutricionais que melhorem o estado nutricional (e, conseqüentemente, a QV), sem aumentar a gordura corporal (FEROZE, 2011).

A nutrição tem importante papel no tratamento da DRCT, com desafios relacionados ao estado nutricional do paciente, incluindo medidas preventivas. Estudos iniciais sobre nutrição e HD mantinham o foco em desnutrição energético-protéica, mas a transição nutricional - aumento na prevalência da obesidade e redução da desnutrição - deu espaço para que a obesidade entre como fator de risco para DRCT. A epidemia de obesidade que atinge a população geral predispõe à doença renal crônica, independentemente da ocorrência de DM e de HA, sendo proteinúria evidência clínica inicial de comprometimento renal na obesidade. Esta é um fator de risco controlável, já que percentagem significativa dos casos de DRCT pode ser evitada, eliminando-se o excesso de peso corporal (KALAITZIDIS, 2011).

Depleção proteica em pacientes submetidos a HD é frequentemente observada e se associa com elevada mortalidade nestes pacientes (CARRERO, 2008). A causa da desnutrição em HD é multifatorial, incluindo condições não alimentares: acidose metabólica, inflamação, resistência à insulina e alterações metabólicas (KALANTAR-ZADEH, 2004; FOUQUE, 2008). Na tentativa de melhor identificar a desnutrição em pacientes com DRCT, a *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) propôs um ponto de corte para o IMC diferente do usado para a população geral (proposto pela OMS). Para a ISRNM, $IMC < 23 \text{ kg/m}^2$

seria definido como desnutrição (FOUQUE, 2008). Entretanto, este ponto de corte não parece sensível para definir desnutrição, já que perda de massa muscular esteve presente abaixo e acima de 23 kg/m^2 (LEAL, 2012).

Curiosamente, a desnutrição pode se acompanhar por excesso de peso e acúmulo de gordura central nesta população (CORDEIRO, 2010), tornando a maneira de avaliar a obesidade fundamental: distinguir corretamente massa muscular e massa gorda. Obesidade não é indicativa de bom estado nutricional: a *sarcopenia obesa* (obesidade acompanhada de reduzida massa muscular) está associada a inflamação e aumento de mortalidade em pacientes com DRCT (HONDA, 2007). Já um aumento de peso dependente de massa muscular parece ser benéfico (KALANTAR-ZADEH, 2010). Kovesdy e cols. sugeriram que pacientes obesos em HD teriam melhor sobrevida (KOVESDY, 2007); já Kalantar-Zadeh e cols. confirmaram a associação, mas mostraram que a creatinina sérica foi igualmente associada a melhor sobrevida (KALANTAR-ZADEH, 2010).

A localização do tecido adiposo – central ou periférica – traz diferentes implicações metabólicas ao paciente em HD. Distúrbios metabólicos e DCV estão mais associados com aumento de gordura visceral, do que com deposição de gordura subcutânea. Gordura abdominal está relacionada com inflamação e maior risco de morte (por causa cardiovascular ou não), independente do IMC e a circunferência da cintura é um preditor de mortalidade (CORDEIRO, 2010; POSTORINO, 2009).

Não há um padrão-ouro para avaliação nutricional em HD. Por isso, a avaliação e acompanhamento do estado nutricional destes indivíduos utiliza métodos subjetivos e objetivos, incluindo parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos (KOVESDY, 2012; SBNPE, 2013). É comum pacientes com DRC apresentarem diferenças significativas na composição corporal, comparativamente a indivíduos hígidos: proporção de água, de massa magra e de gordura (PIRATELLI, 2012). Escolher um método adequado de rastreamento é essencial para a detecção dessas diferenças. Um parâmetro antropométrico frequentemente usado em estudos epidemiológicos envolvendo pacientes com DRC é o índice de massa corporal (IMC) (LEAL, 2012; MEKKI, 2012). Por avaliar apenas o peso e a altura, sem considerar a composição corporal, ou diferenças étnicas, de sexo e idade na classificação,

apresenta sérias limitações. Uma delas é a incapacidade de distinguir alterações da composição corporal, comuns em indivíduos com DRC (MOLFINO, 2012).

A bioimpedância elétrica (BIA) é um método de análise da composição corporal baseado nas propriedades de condução elétrica de diferentes tecidos corporais. Pela medida da impedância – a oposição ao fluxo da corrente elétrica alternada sobre um corpo - são avaliadas duas propriedades elétricas do corpo humano: a resistência e a reactância. A resistência é a oposição dos componentes corporais à corrente elétrica aplicada ao corpo - líquidos e eletrólitos são meios de baixa resistência (são bons condutores), enquanto outros tecidos têm alta resistência. A reactância reflete a carga elétrica produzida pelas membranas celulares em oposição ao fluxo de corrente (KYLE, 2004). Os primitivos equipamentos de BIA utilizavam corrente elétrica de única frequência (50 kHz). Frequências mais altas penetram totalmente nas células, permitindo melhor calcular volumes da água corporal. Aparelhos segmentares avaliam cada membro separadamente, considerando que há variações de composição em cada região do corpo, assim aumentando a precisão das medidas (JAFFRIN, 2009; WARD, 2012). Atualmente, utilizam-se equipamentos de bioimpedância octopolar (com oito eletrodos), que permitem obter medidas de resistência e reactância de todos os segmentos corporais em múltiplas frequências. Diversos estudos compararam estes equipamentos com outros métodos, como DEXA (*Dual-energy X-rayabsorptiometry*), hidrometria e ressonância nuclear magnética, demonstrando excelentes níveis de correlação e baixos índices de erro de medida, além da praticidade (JAFFRIN, 2009; WARD, 2012). Há forte correlação entre massa de gordura medida por DEXA e BIA, em pacientes com DRCT em HD (MOLFINO, 2012). Comparativamente ao método do somatório de dobras cutâneas, há considerável vantagem na BIA, por permitir quantificar, além de gordura, água e outros componentes corporais, eliminando o erro intra e interobservador (ZOCCALI, 2012). BIA tem sido considerado um método adequado à análise da composição corporal, em contraposição a DEXA e mensuração de dobras cutâneas (que não avalia compartimentos líquidos).

Desde os estágios iniciais da DRC há um estado inflamatório crônico, que se agrava após o início do tratamento dialítico, evidenciando-se por altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (BARRETO, 2010). É possível que,

pelo aumento do catabolismo proteico associado à inflamação, haja uma relação com desnutrição (CHEUNG, 2010). Na DRCT, desnutrição e inflamação estão associadas a aumento de morbimortalidade e a prognóstico menos favorável (ELEWA, 2012; ZARITSKY, 2012). Possíveis causas deste processo poderiam estar dependentes da progressão da doença renal, por ativação da cascata inflamatória durante a HD, por falta de biocompatibilidade da membrana usada no tratamento, por inadequada pureza da água, por utilização de cateter central, ou por comorbidades associadas, como infecções, aterosclerose, resistência à insulina (KALANTAR-ZADEH, 2004; RAMOS, 2008; HUNG, 2008).

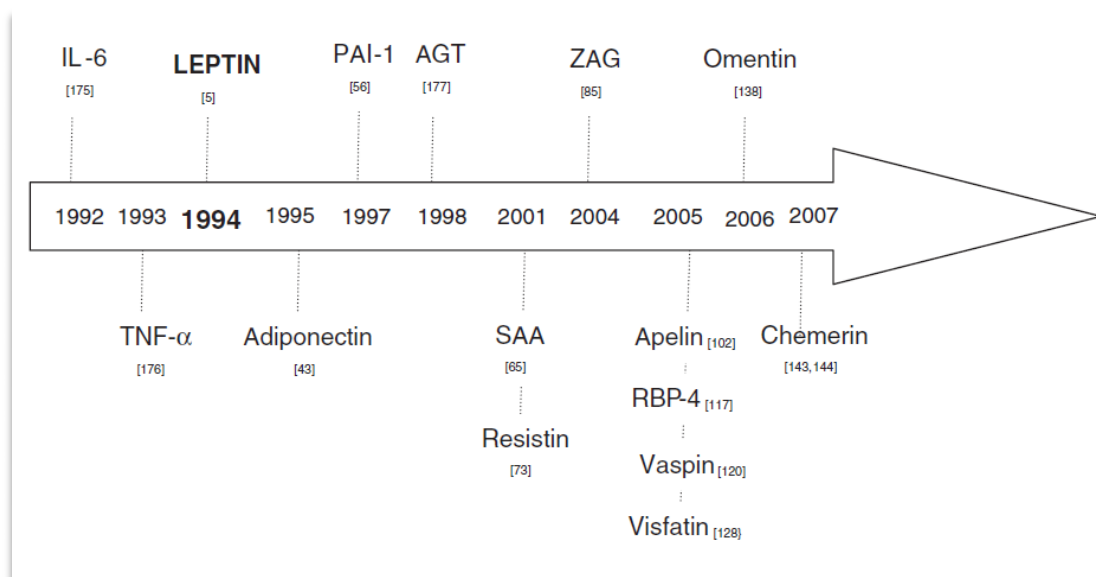
A proteína C-reativa (PCR) - proteína de fase aguda da resposta inflamatória - é um dos marcadores mais utilizados no diagnóstico e acompanhamento do processo inflamatório. A PCR tem sido considerada um preditor de eventos coronarianos na população em geral. Concentração sérica aumentada se relaciona com hipoalbuminemia, anemia, desnutrição e aumento da mortalidade. Adicionalmente, pode estar relacionada à disfunção/ativação endotelial e à patogênese da aterosclerose (BLAKE, 2002; JIALAL, 2004; VENUGOPAL, 2005). Em estudos prévios, marcadores inflamatórios, baixa concentração de albumina e alta pontuação no escore de desnutrição inflamação (MIS - do inglês: *Malnutrition Inflammation Score*) foram relacionados a aumento da mortalidade em pacientes com DRCT (COLMAN, 2005; RAMBOD, 2009). A presença da associação desnutrição, inflamação e aterosclerose é fator adicional associado à mortalidade cardiovascular em HD (BEVC, 2008; DE MUTSERT, 2009).

Obesidade também tem sido relacionada a um estado inflamatório crônico, em função da liberação de citocinas pelo tecido adiposo (WANG, 2010). Pacientes com DRCT têm expressão de citocinas pró-inflamatórias e de adipocinas aumentada, em comparação a indivíduos saudáveis. Essas diferenças sugerem que atividade inflamatória e estresse oxidativo possam ser características importantes ao tecido adiposo do urêmico (WITASP, 2011).

O papel das adipocitocinas (adipocinas secretadas pelo tecido adiposo branco) na DRC tem despertado interesse. Algumas destas moléculas, já estudadas há longo tempo, têm ações e relações conhecidas sobre o sistema urinário; outras começam a ser estudadas. Algumas, como a leptina, adiponectina, resistina,

visfatina e apelina têm sido associadas a desnutrição, inflamação, stress oxidativo, complicações cardiovasculares, resistência à insulina, além de serem possíveis preditores de desfecho (DERVISOGLU, 2008; PETERS, 2013; LIU, 2009; CHUNG, 2012; ABDALLAH, 2012). No presente estudo, avaliou-se uma destas moléculas – quemerina - recentemente descrita e com seus primeiros efeitos descritos em 2007, como mostra a figura 1.

Figura 1 – Linha do tempo representando a descrição das adipocinas



Fonte: Adaptado de LEAL, 2013.

A quemerina e seu receptor CMKLR1 (do inglês, “*chemokine-like receptor 1*”) parecem ter alta expressão no tecido adiposo de animais obesos. Embora este achado tenha sido descrito há algum tempo, suas ações no organismo humano ainda não foram esclarecidas e têm sido pouco examinadas em pacientes com DRCT. Associação da concentração de quemerina sérica com indicadores de síndrome metabólica, inflamação e obesidade foram sugeridas (BOZAOGLU, 2007; GORALSKI, 2007).

Até o momento, apenas três estudos avaliaram quemerina na DRC. Foi sugerido que o aumento da concentração sérica de quemerina, em pacientes submetidos a HD, esteja relacionado a menor mortalidade e que se associaria inversamente à taxa de filtração glomerular. A concentração sérica de quemerina se

reduz após um transplante bem sucedido (YAMAMOTO, 2010; PFAU, 2010; RUTKOWSKI, 2012). A influência da quemerina na composição corporal e na determinação do estado nutricional de pacientes submetidos à HD ainda é pouco explorada.

Desenvolvimento

Objetivos

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 OBJETIVO GERAL

Verificar e correlacionar sintomas de depressão e qualidade de vida com variáveis nutricionais, clínicas, laboratoriais e mortalidade, em uma coorte em hemodiálise.

2.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Acompanhar a variação do estado nutricional, segundo parâmetros antropométricos e bioquímicos;
 - b) Avaliar a percepção de qualidade de vida;
 - c) Acompanhar a evolução de sintomas depressivos;
 - d) Examinar relações de variáveis associadas ao desfecho: morte por qualquer causa ou por causa cardiovascular;
 - e) Analisar relações de quemerina com variáveis e desfecho.
-

Metodologia

2.2 METODOLOGIA

2.2.1 DELINEAMENTO

Estudo prospectivo de coorte.

2.2.2 SUJEITOS DA PESQUISA

O estudo foi conduzido em pacientes com DRC, em HD na Unidade de Hemodiálise do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS), que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo pacientes com DRC, fase cinco, em HD, com acesso vascular por fístula arteriovenosa, clinicamente estáveis (ausência de infecção atual ou intercorrência clínica aguda que demandasse internação hospitalar) há no mínimo três meses e com idade superior a 18 anos.

2.2.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não foram incluídos no estudo pacientes que não sabiam ler, escrever e deficientes visuais, por não terem condições de preencher os questionários (usados como instrumento da pesquisa) e aqueles com amputação de membros, prótese metálica ou marca-passo, que impossibilitasse a realização do exame de BIA.

2.2.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido de acordo com os padrões éticos da Declaração de Helsinki. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) foi obtido de cada participante antes de sua inclusão (CONEP resolução nº. 196 de 10 de outubro de 1996). O protocolo foi aprovado pelos Comitês Científico e de Ética em Pesquisa da PUCRS.

2.2.6 DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO

Os dados clínicos dos pacientes foram coletados de seus respectivos prontuários médicos. Quando do óbito, as causas foram retiradas do atestado de óbito do paciente ou, quando este ocorreu fora do HSL/PUCRS, pela informação registrada no prontuário do Serviço (informado por familiar).

Os participantes foram avaliados a cada 12 meses, exceto 33 pacientes que foram reavaliados após 24 meses. Os tempos de avaliação foram denominados como t0, t1, t2, t3 e t4; t0 (basal) foi o momento da inclusão do paciente no estudo; t1 a avaliação feita um ano após a inclusão; t2 a avaliação feita dois anos após a inclusão; t3 a avaliação feita três anos após e t4 a avaliação feita quatro anos após a inclusão no estudo, sendo, portanto, cinco, o número máximo de avaliações de um paciente, até o momento atual de seguimento da coorte.

A cada avaliação, todos os pacientes passaram pelas etapas descritas a seguir:

2.2.6.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

Para avaliação da percepção de QV pelos pacientes, usou-se o questionário WHOQOL-bref. O instrumento é composto por 26 questões, divididas em quatro domínios: *físico*, *psicológico*, *relações sociais* e *meio-ambiente* (THE WHOQOL GROUP, 1998). Cada domínio avalia, respectivamente:

Domínio 1 (*físico*) - dor, desconforto, energia, fadiga, sono, repouso, mobilidade, atividades da vida cotidiana, dependência de medicação ou de tratamentos e capacidade de trabalho.

Domínio 2 (*psicológico*) - sentimentos positivos, pensar, aprender, memória, concentração, autoestima, imagem corporal, aparência, sentimentos negativos e espiritualidade/religião/crenças pessoais.

Domínio 3 (*relações sociais*) - relações interpessoais, suporte social e atividade sexual.

Domínio 4 (*meio-ambiente*) – segurança física e proteção, ambiente no lar, recursos financeiros, cuidados de saúde e sociais (disponibilidade e qualidade), oportunidades de adquirir novas informações e habilidades, participação em, e oportunidades de, recreação/lazer, ambiente físico e transporte.

O instrumento é respondido em um único momento, sendo enfatizado que as respostas devem tomar por base as duas últimas semanas.

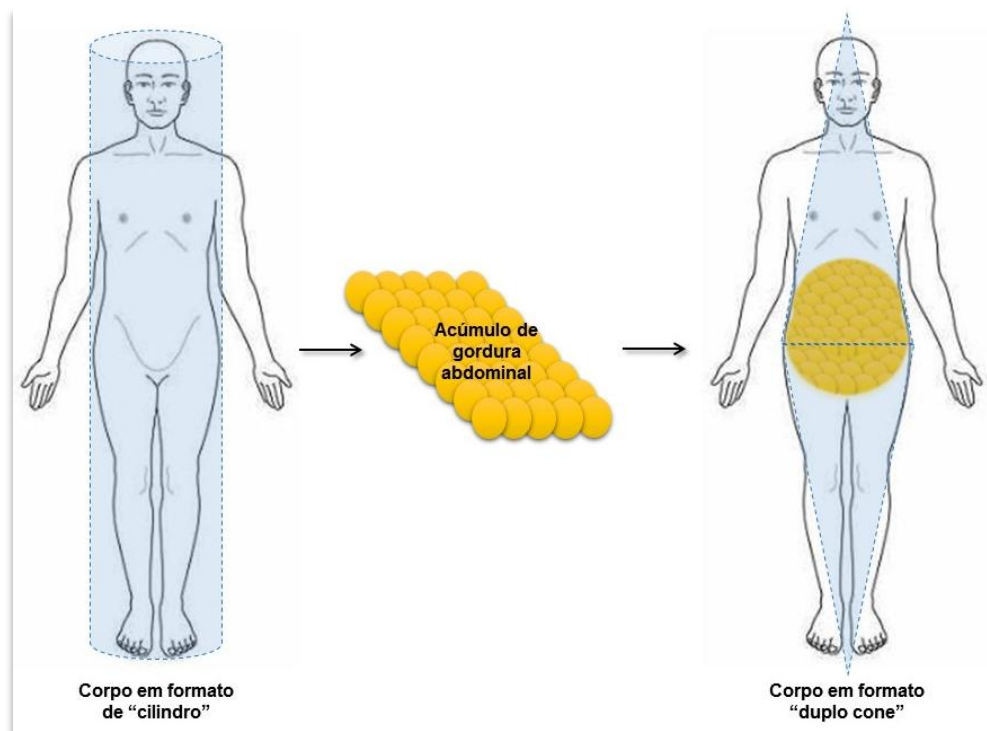
2.2.6.2 PRESENÇA DE SINTOMAS DE DEPRESSÃO

Para avaliar a presença de SD, utilizamos o Questionário Beck de Depressão, na versão em português (BECK, 1961). O instrumento foi validado por Gorestein e Andrade em 1998 (GORESTEIN, 1998). O ponto de corte escolhido para separar a presença, ou não, de SD foi o escore 15 – aparentemente, com maior sensibilidade e especificidade para a população em estudo (KIMMEL, 2007).

2.2.6.3 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

A avaliação nutricional, por medidas antropométricas, foi realizada 30 minutos após o término da sessão de hemodiálise do meio da semana. Para tanto, se verificou: peso pós-diálise, altura, IMC, circunferência da cintura, massa de músculo, massa óssea, porcentagem de gordura corporal, água corporal total e proteína corporal total, usando equipamento de bioimpedância segmentar multi-frequência (DSM-BIA, do inglês: *direct segmental multi-frequency BIA technique*) além de outros parâmetros por este fornecidos.

O IMC foi classificado conforme proposto pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995) e expresso em kg/m². O índice de massa muscular (IMM) foi calculado dividindo a massa muscular pela altura ao quadrado, expresso em kg/m² (SRIKANTHAN, 2014). A circunferência da cintura foi medida com o paciente em posição ortostática, utilizando fita métrica inelástica, com extensão de dois metros, circundando o indivíduo na altura da cicatriz umbilical. A leitura foi feita em expiração. O índice de conicidade, figura 2, foi calculado pela fórmula: circunferência da cintura (m)/[0,109 x √(peso (kg)/altura (m))], com variação de 1,0 – 1,73 (VALDEZ, 1991). O índice é baseado na ideia de que o corpo humano muda de forma (de *cilindro* para *duplo cone*), em função do acúmulo de gordura abdominal.

Figura 2: Representação do índice de conicidade

Fonte: Adaptado de CORDEIRO, 2013.

A análise da composição corporal, feita por DSM-BIA, foi realizada em aparelho InBody 520[®] (Biospace Co, *Seul, Coreia do Sul*), que utiliza o método de medição direta segmentar, multi-frequência, com sistema octopolar de eletrodos (oito pontos táteis), sendo dois em cada pé e dois em cada mão. O valor de impedância de cada segmento corporal (braço direito, braço esquerdo, tronco, perna direita e perna esquerda) é medido, utilizando as frequências de 5 kHz, 50 kHz e 500 kHz. O paciente recebeu orientação, quanto ao preparo necessário para fazer o exame, na sessão de HD precedente. Foram precauções tomadas sempre antes da condução do teste: jejum de duas horas; esvaziar a bexiga antes do teste; abster-se de exercício físico anteriormente; permanecer em pé por cerca de 5 minutos e não realizar o teste durante o período menstrual. A altura do paciente foi aferida antes do início do exame com estadiômetro fixo à parede (Tonelli[®], *Criciúma, SC, Brasil*), com amplitude de medida de 400 a 2.200 mm. O peso foi aferido no momento em que o paciente se posicionou na plataforma do aparelho de BIA.

Para classificação do percentual de gordura utilizou-se o critério de Gallagher e cols., corrigido para sexo e idade (GALLAGHER, 2000). De acordo com este

parâmetro os pacientes foram classificados como *desnutridos, padrão, sobrepeso* ou *obesos*.

Avaliou-se o estado nutricional associado à inflamação, pelo emprego do MIS, usado para avaliar a presença e intensidade da *MIA-Syndrome* – síndrome desnutrição, inflamação e aterosclerose. O MIS é um escore abrangente, considerado ferramenta superior à Avaliação Subjetiva Global e às medidas laboratoriais isoladas e, aparentemente, um bom preditor prognóstico de curto prazo em HD (PISETKUL, 2010). O questionário é composto por 10 componentes, referentes à história clínica, exame físico, IMC e parâmetros laboratoriais. Cada componente tem quatro níveis de severidade, de 0 (normal) a 3 (muito severo). A soma dos 10 componentes varia de 0 – 30, denotando um grau crescente de severidade. A pontuação ≤ 8 indica estado nutricional normal ou desnutrição leve, 9 – 18 indica desnutrição moderada e >18 , desnutrição severa (KALANTAR-ZADEH, 2001).

2.2.6.4 ANÁLISES LABORATORIAIS

Antes do início da sessão de HD, e em cada avaliação, foram coletados 8 mL de sangue periférico, sendo 4 mL em tubo contendo EDTA como anticoagulante e 4 mL em tubo sem anticoagulante. Os tubos foram centrifugados a 2000 rpm, por 10 minutos, separando-se soro e plasma, respectivamente, que foram, posteriormente, congelados (-80°C) separadamente, em alíquotas de 0,5 μL , em tubos Eppendorf para análises posteriores.

Alguns resultados de exames laboratoriais como: colesterol total, HDL-colesterol (HDL), LDL-colesterol (LDL), triglicerídeos (TG), fósforo, creatinina, hemoglobina, hematócrito, albumina, cálcio, paratormônio intacto (PTH-i), capacidade total de ligação do ferro e uréia pré e pós-diálise foram coletados dos prontuários de acompanhamento mensal. A dosagem de Proteína C-reativa ultra sensível (PCR-us) não fazia parte do protocolo de rotina e foi acrescentada.

A eficiência da sessão de HD foi determinada pelo cálculo do *clearance* de uréia normalizado (Kt/V), usando a fórmula de Lowrie (DAUGIRDAS, 2006). Utilizou-se a média dos valores de Kt/V dos últimos três meses para calcular um Kt/V médio.

Albumina, creatinina, fósforo, colesterol total, HDL, TG, cálcio e uréia foram medidos por química seca, com método automático (Vitros[®] 5,1 Fusion, Ortho Clinical Diagnostic, Rochester, NY, EUA). A PCR-us foi quantificada por turbidimetria de alta sensibilidade, com o mesmo equipamento. O LDL foi calculado pela equação de *Friedewald* ($TG \leq 400\text{mg/dL}$).

Hemograma foi processado por citometria de fluxo (Sysmex XE-2100D, Sysmex Corporation, Kobe, Japão). A capacidade de ligação total do ferro (capacidade ferropéxica) foi determinada pelo método manual de Goodwin, modificado (Labtest Diagnóstica S.A, Lagoa Santa, MG, Brasil), e o PTH-i foi dosado por quimioluminescência, com método automatizado (Architect i2000SR, Abbott, Chicago, IL, EUA).

2.2.6.5 ENSAIO ELISA PARA DOSAGEM DE QUEMERINA

A concentração sérica de quemerina foi determinada por teste imunoenzimático ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) de captura, para seres humanos (EMD Millipore, St. Charles, Missouri, USA). O teste se baseia em reações antígeno-anticorpo, detectáveis através de reações enzimáticas. Foram usados três kits de quemerina humana de um mesmo lote (857-6K). Cada kit continha: a) uma placa com 96 poços, previamente sensibilizada com o anticorpo de captura; b) adesivo vedante para placa; c) tampão de lavagem concentrado; d) tampão de corrida; e) solução padrão de quemerina, liofilizada; f) solução controle de quemerina 1 e 2, liofilizadas; g) solução de matriz sérica liofilizada; h) anticorpo de detecção; i) solução com enzima; j) substrato; k) solução de parada. O ensaio seguiu o protocolo indicado pelo fabricante, conforme etapas abaixo descritas.

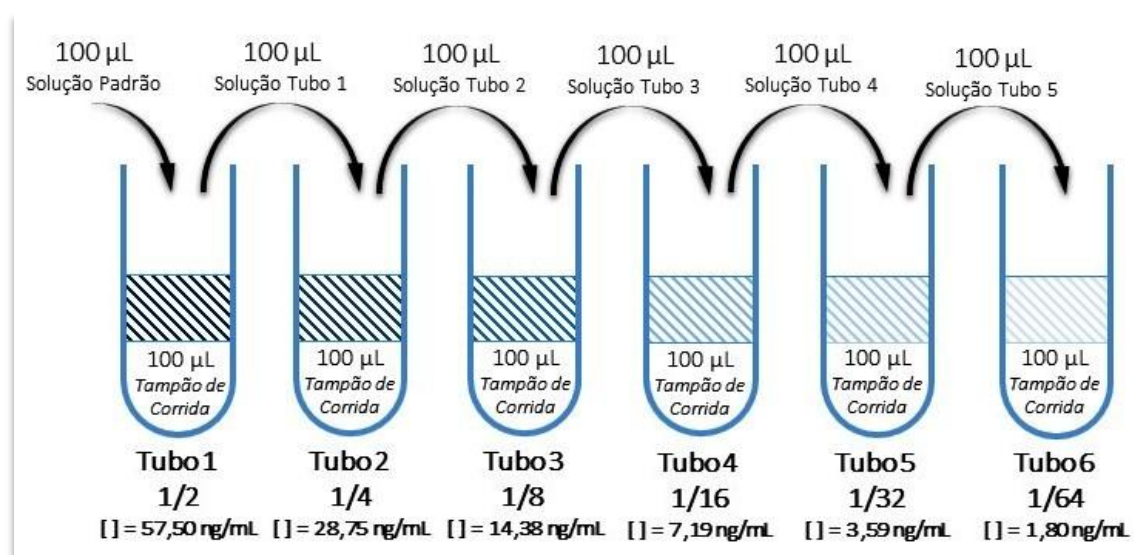
PREPARO DOS REAGENTES:

- O tampão de lavagem concentrado 10X foi diluído em água destilada, misturando 50 mL deste tampão concentrado com 450 mL de água destilada, obtendo-se solução final de 500 mL;

- A solução padrão de quemerina humana foi reconstituída com 0,5 mL de água destilada; o tubo ficou vertido por 5 minutos e, após, foi homogeneizado em vortex por 30 segundos, resultando em solução com volume final de 1,0 mL. Esta

solução foi usada no preparo dos padrões que originaram a curva de calibração do ensaio: seis tubos com diluições crescentes. A cada tubo foram adicionados 100 μL do *tampão de corrida*; ao tubo 1 foram adicionados 100 μL da *solução padrão* que, após agitado, originou solução diluída a $\frac{1}{2}$, com concentração de 57,50 ng/mL de quemerina; ao tubo 2 foram adicionados 100 μL da solução do tubo 1, seguido de agitação, originando solução diluída a $\frac{1}{4}$, com concentração de 28,75 ng/mL de quemerina e, assim consecutivamente, até a obtenção do sexto tubo, como ilustra a figura 3.

Figura 3: Diluição da solução padrão para obtenção da curva de calibração do ensaio ELISA



- Os *Controles 1 e 2* liofilizados (cuja concentração de quemerina é informada pelo fabricante: *Controle 1* [7,5-15,1 ng/mL] e *Controle 2* [30,4-63,2 ng/mL]) foram reconstituídos com 0,5 mL de água destilada, ficaram vertidos por 5 minutos e homogeneizados em vortex por 30 segundos.

- A *matriz sérica* (referência sérica para os controles) foi reconstituída com 0,5 mL de *tampão de corrida*; o tubo ficou vertido por 5 minutos, sendo homogeneizado em vortex por 30 segundos, resultando em solução com volume final de 1,0 mL.

PREPARO DAS AMOSTRAS:

Seguindo recomendação do fabricante, amostras dos pacientes foram diluídas 1:5. De cada alíquota de amostra do paciente foram retirados 40 µL de soro e depositados em tubo Eppendorf, contendo 160 µL do *tampão de corrida*.

ENSAIO ELISA:

Após preparo de todos os reagentes, e diluição das amostras, o ensaio foi iniciado. A placa foi lavada três vezes com 300 µL de *tampão de lavagem*; a cada lavagem a placa foi vertida e seca com papel toalha para eliminar o excesso de tampão (este procedimento se repetiu ao final das etapas: 1, 2, 3, descritas a seguir).

1. O *tampão de corrida* foi adicionado em cada poço da placa, sendo: 80 µL nos poços correspondentes ao branco (concentração de quemerina igual a zero), 60 µL nos poços da curva de calibração e dos controles, e 80 µL nos poços das amostras de soro dos pacientes. Após, 20 µL de *matriz sérica* foram adicionados nos poços do branco, da curva de calibração e dos controles, com posterior adição de 20 µL de amostra em cada poço (padrões, controles e pacientes). A placa recebeu um adesivo vedante e foi incubada em agitador orbital, em temperatura ambiente, a 120 rpm, por 1 hora e 30 minutos. Após, o adesivo foi retirado, e a placa vertida para remoção de soluções residuais nos poços.

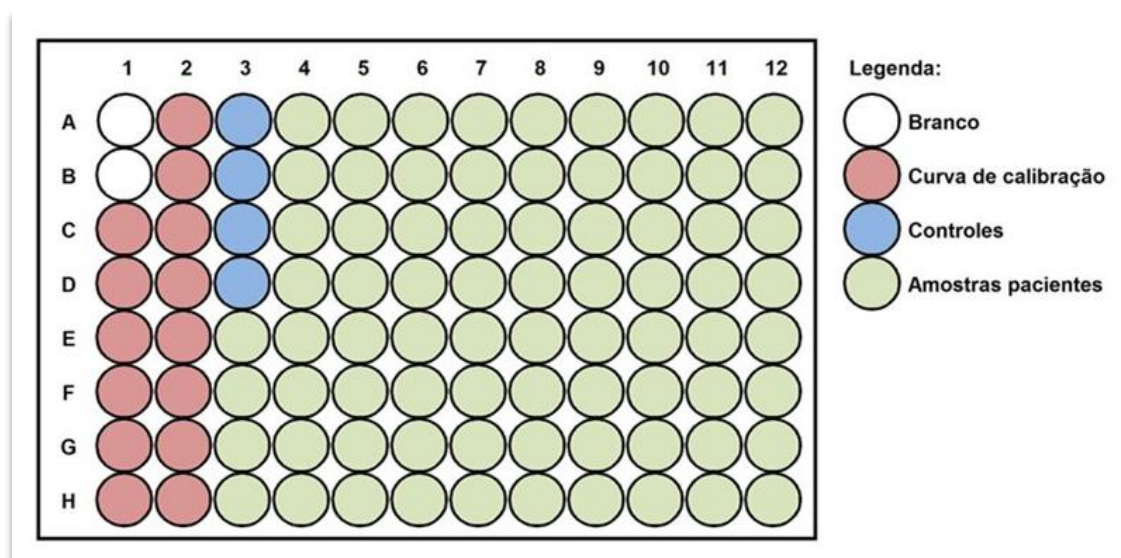
2. A seguir, foram adicionados 100 µL do *anticorpo de detecção* a todos os poços da placa e novamente colocado adesivo vedante para novo período de incubação no agitador orbital, em temperatura ambiente, a 120 rpm, por 1 hora. Após, o adesivo foi retirado e a placa vertida para remoção de resíduos de soluções dos poços.

3. Para catalisação da reação, foram adicionados 100 µL da solução de *enzima* em todos os poços da placa. Novamente, o adesivo vedante foi aplicado e se iniciou novo período de incubação em agitador orbital, em temperatura ambiente, a 120 rpm, por 30 minutos. O adesivo foi retirado e a placa vertida para remoção de soluções residuais.

4. A partir desta etapa, o ensaio foi realizado em ambiente escuro, com adição de 100 μL de *substrato* a todos os poços da placa. A última etapa de incubação foi realizada no agitador orbital, em temperatura ambiente, a 120 rpm e durou de 5 a 20 minutos (tempo suficiente para que a coloração se desenvolvesse). A reação de coloração do ensaio - a cor azul - aparecia nos poços, com intensidade proporcional à concentração de quemerina. Para que a reação fosse interrompida adicionaram-se 100 μL da *solução de parada*, em todos os poços. A cor azul passou a amarelo, e a placa foi colocada no espectrofotômetro Spectramax M2 (Molecular Devices/LLC, Sunnyvale, CA, USA), para leitura da absorbância, em 450 nm e 590 nm.

A concentração final de quemerina foi obtida multiplicando-se o resultado das leituras por cinco. As curvas de calibração e os controles foram realizados em duplicatas; as amostras dos pacientes foram analisadas em simplicata, duplicata e triplicata, localizadas em pontos variados da placa e em placas diferentes. O r^2 para cada curva obtida foi de 0,963; 0,985; 0,959 e 0,987, respectivamente e o coeficiente de variação intra e interensaio do método foi 5% e 6%, respectivamente. A figura 4 apresenta de forma ilustrativa a distribuição feita na placa durante os ensaios.

Figura 4: Representação ilustrativa da placa de ELISA



2.2.6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A construção do banco de dados foi feita por meio do aplicativo Excel e para análise dos dados utilizou-se o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA)* versão 21.0.

Na apresentação dos resultados, variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio padrão (DP), ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). As variáveis categóricas são apresentadas como frequência, porcentagem ou razão. Para as curvas de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier e Kaplan-Meier (teste Log Rank) entre grupos. A análise dos fatores associados ao desfecho foi feita por regressão de Cox. O nível de significância foi definido como $P \leq 0,05$.

Para facilitar a compreensão das análises realizadas, optou-se por apresentar a descrição específica da análise dos dados em blocos de resultados.

Resultados

2.3 RESULTADOS

Para melhor compreensão dos resultados gerados por esta tese optou-se por apresentar a seção subdividida em blocos. Cada bloco contém a descrição da análise estatística usada para aqueles dados e a apresentação dos respectivos resultados.

Primeiramente, apresentam-se resultados gerais com características basais da coorte; após, resultados referentes à composição corporal e classificação do estado nutricional; a seguir, resultados por presença de SD; e por fim, resultados derivados da dosagem de quemerina sérica.

2.3.1 RESULTADOS GERAIS

2.3.1.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar correlações entre as variáveis em estudo, foram empregados os testes de correlação de Pearson (para variáveis com distribuição normal) e o coeficiente de correlação de Spearman (para variáveis com distribuição assimétrica). As variáveis com distribuição normal tiveram as diferenças entre os quatro grupos - por estado nutricional - analisadas por ANOVA (com *post hoc* Tukey) e pelo teste de Kruskal-Wallis, para aquelas com distribuição assimétrica, ou categóricas. Sempre se realizou ajuste para tempo em HD.

2.3.1.2 RESULTADOS

A coorte foi constituída por 105 indivíduos em programa regular de HD. Ao longo do período de cinco anos de acompanhamento (janeiro de 2009 a agosto de 2014) ocorreram 76 interrupções de seguimento: 34 por óbito; 27 por transplante renal; 12 por transferência de Unidade ou tipo de tratamento dialítico; dois por amputações de membro inferior e um por não adesão ao tratamento. Atualmente, 29 pacientes permanecem em acompanhamento. Os dados foram analisados com base nos 105 pacientes incluídos; dados de pacientes com interrupção de seguimento foram examinados até a data do evento.

Na coorte, composta por 59 adultos e 46 idosos, 60% dos participantes é do sexo masculino, com média de idade de $55,4 \pm 15,5$ anos, com tempo mediano em HD de 18,0 (8,0 - 36,5) meses, variando de 3 a 338 meses de tratamento. As principais causas associadas à DRC são HA (35 pacientes), causas indefinidas/outras (34 pacientes) e DM (17 pacientes). Entre outras causas, havia doença renal policística hereditária e glomerulopatias (lúpus eritematoso sistêmico e outras). HA é a comorbidade presente na maioria dos pacientes (57,1%). O Kt/V médio no estudo é $1,25 \pm 0,21$, porém 41% dos pacientes apresentaram valor inferior a 1,2, conforme mostra a tabela 1. A mediana do tempo de acompanhamento foi 19,7 (9,3 – 33,6) meses, sendo 70 meses o tempo máximo de seguimento e três o mínimo. Cada intervalo seguinte à inclusão tem n de 49, 29, 11 e 7 pacientes, respectivamente.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas iniciais (n=105)

Variável	Valor
Idade (anos)*	55,4 ± 15,5
Sexo masculino n (%)	63 (60)
<i>Doença de base n (%)</i>	
Hipertensão arterial	35 (33,3)
Diabetes mellitus	17 (16,2)
Glomerulopatia	8 (7,6)
Rins policísticos	7 (6,7)
Lúpus eritematoso sistêmico	2 (1,9)
Nefropatia de refluxo	2 (1,9)
Indefinida/outras	34 (32,4)
<i>Principais comorbidades n (%)</i>	
Hipertensão arterial	60 (57,1)
Hiperparatireoidismo secundário	59 (56,2)
Doença cardiovascular	34 (32,4)
Diabetes mellitus	24 (22,9)
Hepatite C	9 (8,6)
Kt/V*	1,25 ± 0,21
Tempo de hemodiálise (meses)†	18,0 (8,0 - 36,5)

*Média ± desvio padrão; †Mediana (intervalo interquartil); Kt/V: *Clearance* de uréia normalizado.

A medida da pressão arterial teve como valores médios pré-HD: 152,1 ± 23,0 mmHg (sistólica); 81,2 ± 14,4 mmHg (diastólica) e pós-HD: 136,4 ± 23,7 (sistólica); 75,8 ± 12,8 (diastólica). Os parâmetros laboratoriais são apresentados na tabela 2. A concentração sérica de albumina está dentro do limite da normalidade, mas 52% (55 pacientes) têm albumina abaixo do recomendado. Os valores de hematócrito, hemoglobina e cálcio seguem as recomendações do K/DOQI (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002), diferentemente das concentrações de fósforo e PCR-us, que se apresentam fora dos limites recomendados.

Tabela 2: Características laboratoriais basais

Variável	Valor	n
Albumina (g/dL)*	4,0 ± 0,4	105
Hemoglobina (g/dL)*	11,0 ± 1,5	105
Hematócrito (%)*	33,7 ± 4,5	105
Colesterol total (mg/dL)*	163,5 ± 46,3	104
HDL-colesterol (mg/dL)*	40,9 ± 10,7	104
LDL-colesterol (mg/dL)†	86,0 (66,5 – 106,1)	101#
Triglicerídeos (mg/dL)†	146,0 (98,0 – 224,0)	104
Creatinina (mg/dL)*	9,5 ± 3,1	105
Fósforo (mg/dL)*	5,9 ± 1,7	105
Proteína C-reativa ultra sensível (mg/dL)†	0,7 (0,4 – 1,6)	104
Capacidade ferropéxica (mcg/dL)*	265,4 ± 53,6	105
Cálcio (mg/dL)*	8,7 ± 0,7	105
Paratormônio intacto (pg/mL)†	442,5 (186,0 – 826,7)	105

*Média ± desvio padrão; †Mediana (intervalo interquartil). #: resultados ausentes por impropriedade para uso da fórmula de Friedewald (triglicerídeos acima de 400mg/dL).

Quanto a medidas antropométricas, o peso final médio é de 68,2 ± 13,6 kg, a altura 1,64 ± 0,10 metros; a circunferência da cintura está aumentada na coorte, com média de 95,5 ± 12,2 cm. A média do IMC está acima do limite de eutrofia: 25,3 ± 4,5 kg/m² - na categoria *sobrepeso*. Em 4,8% da coorte (cinco pacientes) este índice é menor que 18,5, compatível com *desnutrição*; em 44,8% (47 pacientes), o índice está dentro do padrão *normal*, em 32,4% (34 pacientes), o índice é indicativo de *sobrepeso* e em 18% (19 pacientes) o índice está acima de 30,0, classificado como *obesidade*. Considerando a classificação pelo escore MIS, temos 96,2% (n=101) com estado nutricional normal ou desnutrição leve e apenas 3,8% (n=4) da coorte com desnutrição moderada. Os resultados da avaliação nutricional e da composição corporal (dados basais – t0) são mostrados na tabela 3.

Tabela 3: Avaliação nutricional e da composição corporal basais (n=105)

Variável	Valor
Peso final (kg)*	68,2 ± 13,6
Índice de massa corporal (kg/m ²)*	25,3 ± 4,5
Circunferência da cintura (cm)*	95,5 ± 12,2
Índice de conicidade*	1,36 ± 0,09
Percentual de gordura corporal*	29,3 ± 9,9
Massa muscular (kg)*	26,2 ± 5,0
Massa celular corporal (kg)*	31,0 ± 5,5
Proteína corporal total (kg)*	9,5 ± 2,1
Massa óssea (kg)*	2,7 ± 0,4
Água corporal total (l)*	34,9 ± 6,0
Percentual de água corporal (%)*	52,0 ± 7,3
Escore desnutrição-inflamação [†]	4,0 (2,0-5,0)

*Média ± desvio padrão; [†]Mediana (intervalo interquartil).

A pontuação do questionário aplicado para avaliar SD – BDI - variou de 0 a 51; 32 pacientes, de um total de 104, apresentavam SD. Em relação ao questionário WHOQOL-bref, a avaliação da QV *geral* tem média de 75,2 ± 18,4. O menor escore médio foi encontrado no domínio *físico*, sendo aquele que mais influencia a baixa QV dos participantes. No domínio *relações sociais* foi onde os pacientes apresentaram melhor QV, quando comparado aos demais domínios. A pontuação completa do questionário WHOQOL-bref é apresentada na tabela 4.

Tabela 4: Classificação questionário WHOQOL-bref basal (n=104)

	média ± DP	mínimo	máximo
Qualidade Vida Geral	75,2 ± 18,4	31,3	118,8
<i>Domínios</i>			
Físico	56,4 ± 16,3	10,7	100,0
Psicológico	61,1 ± 15,3	12,5	95,8
Relações sociais	65,7 ± 19,0	16,7	100,0
Meio ambiente	63,4 ± 13,7	21,9	100,0

Média ± DP: Média ± desvio padrão.

Ocorreram 34 óbitos na coorte; a sobrevida global em 60 meses foi 37,5% (Figura 5). Doença cardiovascular é a principal causa de óbito, responsável por 47,1% (n=16) dos casos. Causas infecciosas representam 32,4% (n=11) dos óbitos, causa desconhecida ou indeterminada 11,8% (n=4) e câncer 8,8% (n=3), conforme exposto no gráfico 1.

Indivíduos que entraram no estudo com percentual de gordura *padrão* (n=13) ou com *sobrepeso* (n=10) representam a maior parte dos óbitos ocorridos; já em *obesos* e *desnutridos* a ocorrência de óbito foi menor (n=8 e n=3, respectivamente). Óbito por causa cardiovascular ocorreu em maior número nos indivíduos com excesso de gordura corporal: *sobrepeso* e *obesos* (n=10). Entre as demais causas de óbito não se observou diferenças em relação ao estado nutricional.

Houve influência da idade (HR=1,1 [IC 95%=1,0-1,1]; P<0,01), conforme esperado, para o desfecho óbito. Já o tempo em HD não se relacionou com desfecho (HR=1,0 [IC 95%=1,00-1,01]; P=0,95), assim como o estado nutricional, segundo o percentual de gordura. Os marcadores inflamatórios, MIS ($r_s=0,239$; P=0,01) e PCR-us ($r_s=0,229$; P=0,02) tiveram correlação com óbito. Este também se correlacionou com DM ($r=0,253$; P<0,01) e DCV ($r=0,217$; P=0,03) e foi moderada e negativamente correlacionado com o domínio *físico* da QV ($r=-0,300$; P<0,01).

Figura 5: Curva de sobrevida global (n=105)

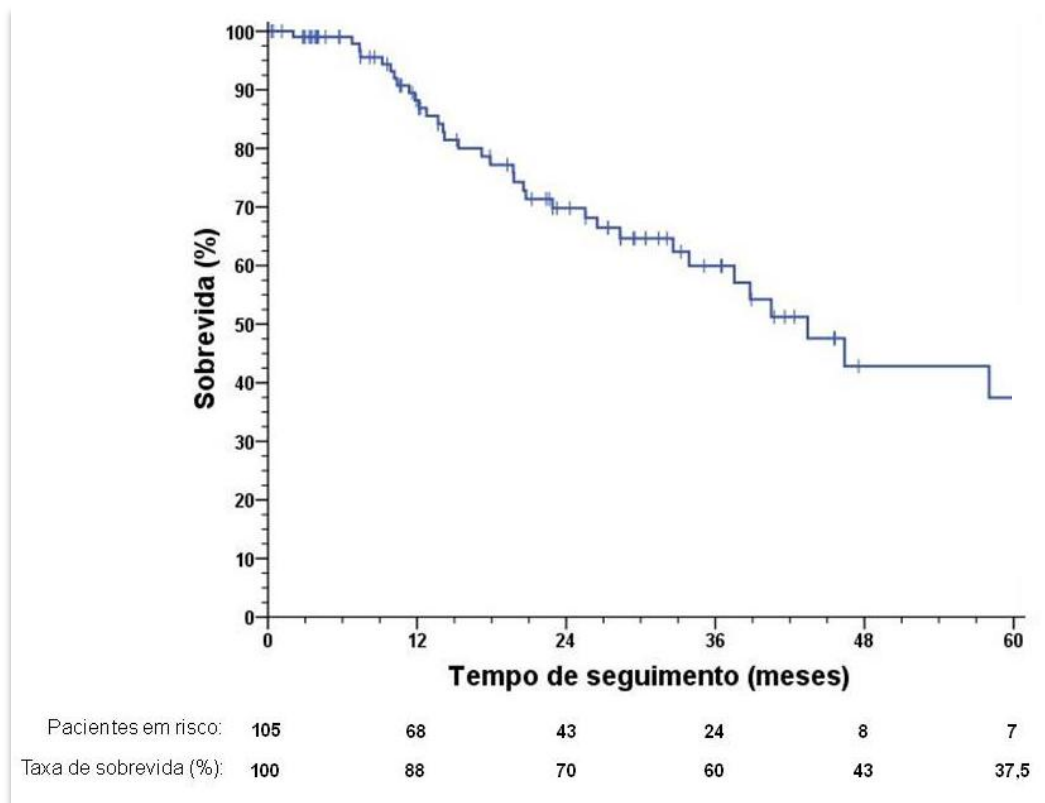
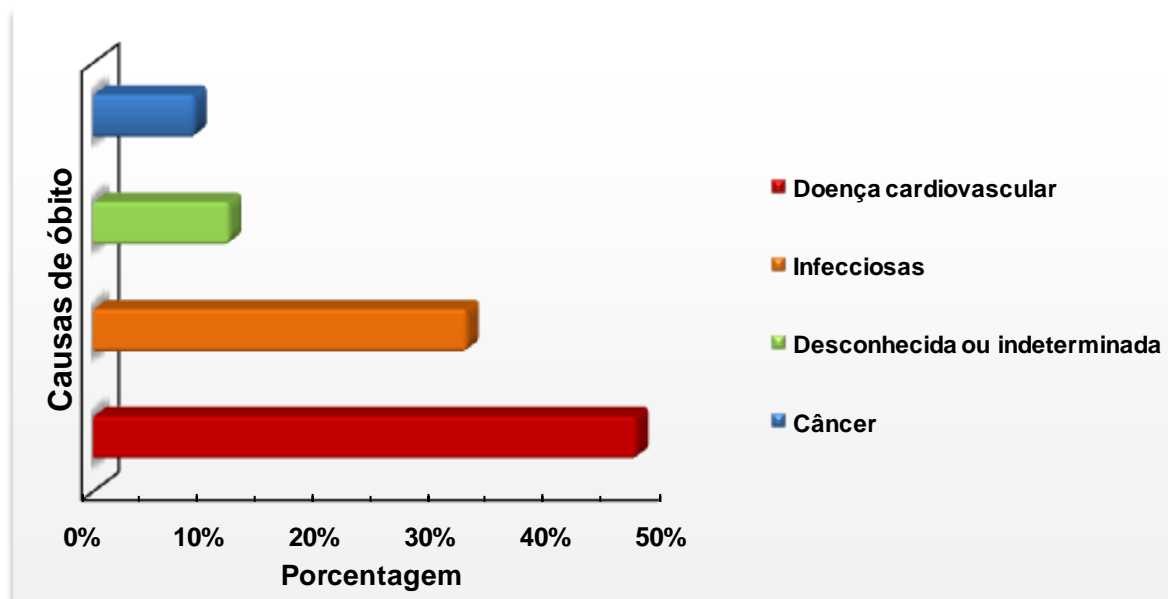


Gráfico 1: Causas de óbito (n=34)



A partir da classificação nutricional, pela percentagem de gordura, os resultados evidenciam um predomínio de indivíduos com percentagem de gordura *padrão* (33,3%, n=35), enquanto 30,5% (n=32) dos pacientes têm *sobrepeso*, 28,6% (n=30) são *obesos* e 7,6% (n=8) *desnutridos*. Não se observou diferenças de idade, sexo e tempo em HD entre os grupos (Tabela 5). Os valores de pressão arterial também não diferiram entre os grupos (Apêndice C).

Tabela 5: Distribuição da coorte pela classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional				P
	desnutrido (n=8)	padrão (n=35)	sobrepeso (n=32)	obeso (n=30)	
Sexo masculino (%)	25,0	60,0	59,4	70,0	0,07
Idade (anos)*	53,0 ± 20,6	53,3 ± 15,3	55,7 ± 16,1	57,9 ± 14,0	0,78
Tempo em HD (meses)†	36,0 (22,0-58,0)	20,0 (13,0-38,0)	15,0 (7,3-29,8)	11,0 (7,0-34,5)	0,10

*Média ± desvio padrão; †Mediana (intervalo interquartil).

Em relação aos parâmetros antropométricos e de composição corporal, houve diferenças significativas entre grupos (Tabela 6). Algumas eram esperadas: entre indivíduos com diferente estado nutricional, mostrando a coerência da classificação do estado nutricional a partir do percentual de gordura, usada no estudo. Dados adicionais são apresentados no apêndice C.

Tabela 6: Dados antropométricos e composição corporal pela classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional				P
	desnutrido (n=8)	padrão (n=35)	sobrepeso (n=32)	obeso (n=30)	
Peso final (kg)	47,6 ± 7,8	62,3 ± 9,0	68,2 ± 8,1	80,7 ± 12,9	<0,01
IMC (kg/m ²)	19,4 ± 1,7	22,5 ± 2,5	25,4 ± 2,9	29,9 ± 4,0	<0,01
Circ. cintura (cm)	77,4 ± 8,2	88,3 ± 8,6	96,8 ± 5,4	107,2 ± 10,0	<0,01
Índice de conicidade	1,29 ± 0,06	1,33 ± 0,10	1,38 ± 0,05	1,41 ± 0,07	<0,01
Massa muscular (kg)	21,5 ± 3,8	26,4 ± 4,9	26,2 ± 5,1	27,3 ± 4,7	0,03
Massa óssea (kg)	2,20 ± 0,36	2,70 ± 0,44	2,69 ± 0,38	2,79 ± 0,47	0,01
% água	61,3 ± 3,1	56,9 ± 5,6	50,8 ± 5,1	45,0 ± 4,6	<0,01

Dados apresentados como média ± desvio padrão; IMC: Índice de massa corporal; Circ.: Circunferência.

Os parâmetros laboratoriais são diferentes, entre grupos, para HDL, TG e capacidade ferropéxica, como mostra a tabela 7. Dados adicionais podem ser consultados no apêndice C.

Tabela 7: Características laboratoriais pela classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional				P
	desnutrido	padrão	sobrepeso	obeso	
Albumina (g/dL)*	(n=8) 4,0 ± 0,4	(n=35) 3,9 ± 0,4	(n=32) 4,0 ± 0,4	(n=30) 3,9 ± 0,4	0,92
Hemoglobina (g/dL)*	(n=8) 10,9 ± 1,3	(n=35) 10,9 ± 1,4	(n=32) 11,0 ± 1,6	(n=30) 11,1 ± 1,6	0,95
Hematócrito (%)*	(n=8) 34,3 ± 4,2	(n=35) 33,5 ± 4,3	(n=32) 33,5 ± 4,6	(n=30) 34,1 ± 4,8	0,92
HDL (mg/dL)*	(n=8) 44,9 ± 9,7	(n=35) 43,1 ± 9,3	(n=31) 42,1 ± 12,6	(n=30) 36,1 ± 9,3	0,03
TG (mg/dL)†	(n=8) 96,0 (87,3-152,6)	(n=35) 130,0 (84,0-167,0)	(n=31) 156,0 (104,0-274,0)	(n=30) 167,8 (117,2-260,5)	0,01
PCR-us (mg/dL)†	(n=8) 0,43 (0,13-1,15)	(n=35) 0,48 (0,15-1,29)	(n=31) 1,10 (0,48-2,60)	(n=30) 0,57 (0,39-1,12)	0,09
C. ferrop. (mcg/dL)*	(n=8) 242,4 ± 52,8	(n=35) 255,0 ± 48,1	(n=32) 261,4 ± 62,1	(n=30) 287,9 ± 44,3	0,04

*Média ± desvio padrão; †Mediana (intervalo interquartil); HDL: HDL-colesterol; TG: Triglicerídeos; PCR-us: Proteína C-reativa ultra sensível; C. ferro.: Capacidade ferropéxica.

Os grupos nutricionais não diferiram significativamente em relação à intensidade de SD, auto-avaliação do nível de QV e escore MIS, conforme mostrado na tabela 8. O escore MIS correlacionou-se negativamente com fósforo ($r_s=-0,384$; $P<0,01$), creatinina ($r_s=-0,291$; $P<0,01$) e albumina ($r_s=-0,339$; $P<0,01$).

Tabela 8: Sintomas de depressão, qualidade de vida e escore de desnutrição-inflamação pela classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional				P
	desnutrido	padrão	sobrepeso	obeso	
WHOQOL geral*	(n=8) 71,9 ± 20,9	(n=34) 77,0 ± 17,1	(n=32) 77,4 ± 18,9	(n=30) 71,7 ± 18,8	0,56
WHOQOL 1*	(n=8) 54,0 ± 28,4	(n=34) 58,8 ± 15,7	(n=32) 59,4 ± 14,3	(n=30) 51,1 ± 14,4	0,16
WHOQOL 2*	(n=8) 60,4 ± 22,4	(n=34) 62,4 ± 16,0	(n=32) 65,0 ± 12,4	(n=30) 55,7 ± 14,4	0,11
WHOQOL 3*	(n=8) 60,4 ± 21,7	(n=34) 65,5 ± 19,8	(n=32) 69,5 ± 17,5	(n=30) 63,3 ± 19,2	0,50
WHOQOL 4*	(n=8) 57,4 ± 17,3	(n=34) 64,6 ± 14,9	(n=32) 65,2 ± 13,9	(n=30) 61,8 ± 10,7	0,44
BDI†	(n=8) 11,5 (5,5-33,0)	(n=34) 12,5 (7,5-20,7)	(n=32) 10,5 (7,5-14,2)	(n=30) 15,5 (9,0-18,8)	0,33
Escore MIS†	(n=8) 6,0 (2,7-7,5)	(n=35) 4,5 (3,5-6,5)	(n=32) 3,5 (2,5-5,2)	(n=30) 3,5 (2,5-5,5)	0,07

*Média ± desvio padrão; †Mediana (intervalo interquartil); WHOQOL 1: Domínio físico; WHOQOL 2: Domínio psicológico; WHOQOL 3: Domínio de relações sociais; WHOQOL 4: Domínio de meio-ambiente; BDI: Questionário Beck de depressão; MIS: Escore desnutrição-inflamação.

Com respeito à evolução de algumas variáveis nutricionais, houve pouca variação entre t0 e t4, para a maior parte delas. Os percentuais de água e gordura corporal tiveram variação de -2,5% e 5,8%, respectivamente. A variação do percentual de água corporal sofreu influência do sexo e do tempo ($P < 0,01$; $P = 0,04$), respectivamente, e da interação entre tempo e idade ($P = 0,05$) e entre tempo e tempo em HD ($P < 0,01$). O percentual de água corporal esteve negativamente relacionado com a idade, na coorte ($r = -0,296$; $P < 0,01$). Na variação da gordura corporal, houve influência do sexo ($P < 0,01$), da interação entre tempo e idade ($P = 0,04$); a idade se correlacionou com o percentual de gordura corporal ($r = 0,311$; $P < 0,01$), ocorrência provavelmente associada ao envelhecimento da população em estudo. A gordura corporal também se correlacionou com sexo (mulheres tendem a ter mais gordura) ($r = 0,415$; $P < 0,01$) e moderadamente com a idade ($r = 0,311$; $P < 0,01$).

A massa muscular apresentou variação negativa de 7,6%, também com influência do sexo (mulheres têm menos músculo) ($P < 0,01$) e da idade ($P = 0,03$). O tempo em HD não interferiu na evolução deste componente corporal. Enquanto a massa óssea teve variação significativa e negativa, de 7,4% ($P = 0,04$), dependente em parte, do sexo ($P < 0,01$) - mulheres tinham menor massa óssea. Como seria esperado, o tempo tendeu a influenciar na redução da massa óssea ($P = 0,06$). O tempo em HD não se associou com a variação deste componente. A redução da massa óssea, ao longo do tempo de acompanhamento, foi independente da presença de hiperparatireoidismo secundário.

A variação da circunferência da cintura foi negativa em 0,8%. Nos homens, houve redução de 2,3% da primeira para a última avaliação, enquanto que nas mulheres houve aumento de 1,6%. Em ambos os casos as medidas estão acima do preconizado. Tempo em HD e sexo não influenciaram a evolução da circunferência da cintura, que se correlacionou com a idade ($r = 0,288$; $P < 0,01$), com o índice de conicidade ($r = 0,426$; $P < 0,01$), com PCR-us ($r_s = 0,208$; $P = 0,034$) e fortemente com o percentual de gordura corporal ($r = 0,692$; $P < 0,01$).

2.3.2 RESULTADOS COMPOSIÇÃO CORPORAL

2.3.2.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na inclusão, as variáveis com distribuição normal tiveram as diferenças entre grupos, classificados pelo estado nutricional, analisadas por ANOVA (*post hoc* de Tukey) e pelo teste de Kruskal-Wallis. Nas análises, se fez ajuste para o tempo em HD. Para avaliar o efeito dos dados agrupados nas múltiplas medidas de cada variável, utilizou-se modelo linear misto, com ajuste para o tempo em HD. Na apresentação das variáveis ao longo do tempo, as com distribuição normal são mostradas como média e desvio padrão e as com distribuição assimétrica sofreram transformação logarítmica; para descrever as variáveis se usou mediana e intervalo interquartil. ANOVA (com *post hoc* Tukey) de medidas repetidas foi usada para avaliar modificações das variáveis entre grupos, ao longo do tempo. Variáveis categóricas (de composição corporal) foram comparadas pelo teste qui-quadrado (χ^2). Na análise pelo modelo linear misto, ANOVA de medidas repetidas gerou quatro possibilidades de significância estatística a considerar: P basal; P grupo; P

tempo; P grupo x tempo (interação). Cada uma destas comparações deve ser interpretado como:

P basal – indicando que no momento da inclusão dos pacientes, há diferença entre os grupos.

P grupo – indicando que os grupos diferem em algum momento, independentemente do tempo.

P tempo – indicando que há diferenças, ao longo do tempo de acompanhamento, independentemente de grupo.

P grupo x tempo (interação) – indicando que há diferença entre grupos, ao longo do acompanhamento - há interação tempo x grupo.

Para avaliar as correlações entre as variáveis foram empregados os testes de correlação de Pearson (para variáveis com distribuição normal) e o coeficiente de correlação de Spearman (para variáveis com distribuição assimétrica).

2.3.2.2 RESULTADOS

Para avaliar a evolução das variáveis em estudo, ao longo do acompanhamento, de acordo com a classificação do estado nutricional (pelo percentual de gordura corporal), algumas foram comparadas entre os pacientes com porcentagem de gordura *padrão*, *sobrepeso* e *obesos*, durante o período de acompanhamento. Apesar de haver dados coletados do período total acompanhamento, os dois últimos períodos (t3 e t4) ainda têm n reduzido, assim como o grupo *desnutrido* (após t0, n=1). Foi definido, por esta razão, analisar somente dados das três primeiras avaliações (t0, t1 e t2), em três grupos de classificação nutricional, uma vez que o número amostral reduzido fez com que a análise perdesse poder estatístico e as comparações não fossem coerentes entre os grupos.

Ao analisar indivíduos com gordura *padrão* e o excesso deste componente corporal não se observou diferenças de idade, sexo e tempo em HD entre os grupos (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição da coorte pela classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional			P
	padrão (n=35)	sobrepeso (n=32)	obeso (n=30)	
Sexo masculino (%)	60,0	59,4	70,0	0,07
Idade (anos)*	53,3 ± 15,3	55,7 ± 16,1	57,9 ± 14,0	0,48
Tempo em HD (meses)†	20,0 (13,0 - 38,0)	15,0 (7,3-29,8)	11,0 (7,0-34,5)	0,22

*Média ± desvio padrão; †Mediana (intervalo interquartil).

Quando a análise foi feita levando em consideração a evolução das variáveis em estudo, ao longo do tempo e nos três grupos, algumas diferenças podem ser destacadas. Como mostrados na tabela 10, os dados antropométricos e de composição corporal apresentam pouca variação ao longo do tempo, de acordo com o estado nutricional, à exceção do percentual de água corporal ($P < 0,01$), que tem tendência a aumento, nos grupos com excesso de gordura, e redução, no grupo *padrão*. A circunferência da cintura, seguida pelo índice de conicidade, é diferente entre grupos, mostrando que o excesso de peso está associado a acúmulo de gordura abdominal.

Tabela 10: Dados antropométricos e composição corporal pela classificação nutricional

Variável	tempo	Classificação nutricional			P	
		padrão	sobrepeso	obeso		
Índice de massa corporal (kg/m ²)	t0	(n=35) 22,5 ± 2,5	(n=32) 25,4 ± 2,9	(n=30) 29,9 ± 4,0	Basal	<0,01
	t1	(n=15) 22,8 ± 2,4	(n=17) 25,5 ± 2,6	(n=16) 29,2 ± 4,7	Grupo	<0,01
	t2	(n=10) 23,0 ± 3,0	(n=9) 25,4 ± 4,0	(n=8) 27,6 ± 3,5	Tempo	0,79
Circ. cintura (cm)	t0	(n=35) 88,3 ± 8,6	(n=32) 96,8 ± 5,4	(n=30) 107,2 ± 9,9	Tempo x grupo	0,63
	t1	(n=15) 90,6 ± 9,5	(n=17) 97,4 ± 5,5	(n=16) 105,9 ± 11,9	Basal	<0,01
	t2	(n=10) 89,1 ± 10,7	(n=9) 97,8 ± 5,6	(n=8) 103,9 ± 14,0	Grupo	<0,01
Índice de conicidade	t0	(n=35) 1,33 ± 0,10	(n=32) 1,39 ± 0,10	(n=30) 1,41 ± 0,07	Tempo	0,38
	t1	(n=15) 1,36 ± 0,10	(n=17) 1,38 ± 0,05	(n=16) 1,41 ± 0,10	Tempo x grupo	0,27
	t2	(n=10) 1,33 ± 0,11	(n=9) 1,39 ± 0,05	(n=8) 1,40 ± 0,10	Basal	<0,01
Percentual de água corporal (%)	t0	(n=35) 56,9 ± 5,6	(n=32) 50,8 ± 5,1	(n=30) 45,0 ± 4,6	Grupo	<0,01
	t1	(n=15) 54,6 ± 6,1	(n=17) 51,0 ± 6,1	(n=16) 46,8 ± 5,6	Tempo	0,73
	t2	(n=10) 49,7 ± 13,7	(n=9) 52,4 ± 6,4	(n=8) 49,4 ± 5,5	Tempo x grupo	<0,01

Dados apresentados como média ± desvio padrão; Circ.: circunferência.

Na tabela 11, mostra-se que em nenhum momento o hemograma e o nível de albumina diferiram, por dependência do estado nutricional. O perfil lipídico parece ser diferente entre os grupos: o colesterol total é diferente no momento basal e entre os grupos. Surpreendentemente, o grupo com *sobrepeso* apresenta concentração mais elevada. HDL e TG também são diferentes no momento basal e entre grupos, mas as maiores concentrações estão entre os indivíduos com excesso de gordura. O LDL é diferente apenas entre grupos; no grupo com *sobrepeso* se encontram as mais elevadas concentrações. Os menores valores de Kt/V foram dos indivíduos com maior excesso de gordura e esteve forte e negativamente correlacionado com o volume de água corporal total ($r=-0,648$; $P<0,01$). Verificou-se que o escore MIS teve

um notável aumento ao longo do tempo, mas não o suficiente para alterar sua classificação. Houve forte correlação com a idade ($r_s=0,513$; $P<0,01$) e se correlacionou, também, com o tempo em HD ($r_s=0,278$; $P<0,01$), e negativamente com a massa muscular ($r_s= -0,253$; $P<0,01$).

Nos domínios da QV, houve diferença entre grupos, nos domínios *físico* e *psicológico*, no momento da inclusão. O domínio *físico* reduz ($P=0,05$) com o aumento da gordura corporal, redução evidenciada principalmente entre o grupo *obeso* e os demais; já o *psicológico* foi diferente entre os três grupos ($P=0,04$), sendo também o grupo *obeso* o de escores mais baixos. A evolução de outros parâmetros está apresentada no apêndice D.

Tabela 11: Características laboratoriais e inflamação pela classificação nutricional

Variável	tempo	Classificação nutricional			P		
		padrão	sobrepeso	obeso			
Albumina (g/dL)*	t0	(n=35) 3,9 ± 0,4	(n=32) 4,0 ± 0,4	(n=30) 4,0 ± 0,4	Basal	0,87	
	t1	(n=15) 3,8 ± 0,5	(n=17) 3,8 ± 0,3	(n=16) 4,1 ± 0,4	Grupo	0,11	
	t2	(n=10) 3,9 ± 0,5	(n=10) 3,9 ± 0,3	(n=8) 4,1 ± 0,2	Tempo	0,75	
Hematócrito (%)*	t0	(n=35) 33,5 ± 4,3	(n=32) 33,5 ± 4,6	(n=30) 34,1 ± 4,8	Tempo x grupo	0,14	
	t1	(n=15) 31,4 ± 7,3	(n=17) 32,1 ± 4,5	(n=16) 34,3 ± 4,4	Basal	0,82	
	t2	(n=10) 34,9 ± 4,1	(n=10) 33,0 ± 2,9	(n=8) 33,4 ± 4,5	Grupo	0,57	
Hemoglobina (g/dL)*	t0	(n=35) 10,9 ± 1,4	(n=32) 11,0 ± 1,6	(n=30) 11,1 ± 1,6	Tempo	0,34	
	t1	(n=15) 11,8 ± 4,8	(n=17) 10,5 ± 1,6	(n=16) 11,3 ± 1,5	Tempo x grupo	0,59	
	t2	(n=10) 11,5 ± 1,3	(n=10) 10,6 ± 0,9	(n=8) 11,0 ± 1,6	Basal	0,85	
Colesterol total (mg/dL)*	t0	(n=35) 152,3 ± 30,9	(n=31) 181,2 ± 54,3	(n=30) 160,1 ± 49,5	Grupo	0,25	
	t1	(n=15) 141,7 ± 38,6	(n=17) 179,2 ± 68,6	(n=16) 167,4 ± 48,1	Tempo	0,81	
	t2	(n=10) 133,2 ± 35,0	(n=10) 182,0 ± 52,5	(n=8) 158,3 ± 52,1	Tempo x grupo	0,49	
HDL colesterol (mg/dL)*	t0	(n=35) 43,1 ± 9,3	(n=31) 42,1 ± 12,6	(n=30) 36,1 ± 9,3	Basal	0,02	
	t1	(n=15) 47,7 ± 11,6	(n=17) 39,4 ± 9,0	(n=16) 38,4 ± 7,4	Grupo	0,049	
	t2	(n=10) 43,9 ± 10,8	(n=10) 39,2 ± 8,9	(n=8) 42,3 ± 11,7	Tempo	0,92	
LDL colesterol (mg/dL)†	t0	(n=35) 77,6 (63,1-100,0)	(n=29) 95,5 (74,1-104,7)	(n=29) 83,2 (53,7-126,0)	Tempo x grupo	0,11	
	t1	(n=15) 63,1 (48,0-89,1)	(n=17) 87,1 (66,1-141,3)	(n=16) 79,4 (55,0-126,0)	Basal	0,07	
	t2	(n=10) 53,7 (34,0-87,1)	(n=10) 93,3 (72,4-126,0)	(n=7) 79,4 (50,1-126,0)	Grupo	0,02	
						Tempo	0,52
						Tempo x grupo	0,48

Triglicerídeos (mg/dL) [†]	t0	(n=35) 128,8 (79,4-166,0)	(n=31) 155,0 (104,7-275,4)	(n=30) 169,8 (126,0-263,0)	Basal	0,02
	t1	(n=15) 147,9 (83,2-229,1)	(n=17) 195,0 (109,7-257,0)	(n=16) 162,2 (126,0-251,2)	Grupo	0,04
	t2	(n=10) 128,8 (70,8-204,2)	(n=10) 209,0 (147,9-275,4)	(n=8) 151,4 (107,2-288,4)	Tempo	0,69
PCR-us (mg/dL) [†]	t0	(n=35) 0,5 (0,3-1,3)	(n=31) 1,1 (0,5-2,6)	(n=30) 0,6 (0,4-1,3)	Tempo x grupo	0,87
	t1	(n=15) 0,6 (0,4-3,2)	(n=17) 1,0 (0,4-3,6)	(n=16) 0,6 (0,5-2,2)	Basal	0,09
	t2	(n=10) 0,6 (0,3-4,3)	(n=10) 1,4 (0,6-6,2)	(n=8) 0,9 (0,2-1,4)	Grupo	0,07
Escore MIS [†]	t0	(n=35) 4,5 (3,5-6,5)	(n=32) 3,5 (2,5-5,3)	(n=30) 3,5 (2,5-5,5)	Tempo	0,28
	t1	(n=15) 4,5 (3,5-8,5)	(n=17) 5,5 (2,5-7,4)	(n=16) 4,5 (3,5-5,5)	Tempo x grupo	0,48
	t2	(n=10) 5,0 (3,5-6,8)	(n=10) 5,5 (3,2-8,0)	(n=8) 5,4 (2,9-8,3)	Basal	0,06
Kt/V [*]	t0	(n=35) 1,28 ± 0,20	(n=32) 1,25 ± 0,20	(n=30) 1,16 ± 0,21	Grupo	<0,01
	t1	(n=15) 1,50 ± 0,31	(n=17) 1,27 ± 0,20	(n=16) 1,24 ± 0,19	Tempo	<0,01
	t2	(n=10) 1,34 ± 0,28	(n=10) 1,29 ± 0,13	(n=8) 1,18 ± 0,21	Tempo x grupo	0,07

*: Média ± desvio padrão; †: Mediana (intervalo interquartil); PCR-us: Proteína C-reativa ultra sensível; MIS: Escore desnutrição-inflamação; Kt/V: Clearance de uréia normalizado.

Quando se analisou a sobrevida relacionada à composição corporal, não houve diferenças entre grupos, pela classificação de estado nutricional a partir do percentual de gordura (P=0,44), mesmo na análise de três grupos (com a exclusão de *desnutridos*) (P=0,68). Observou-se que o componente corporal que realmente se associou a sobrevida na população em análise foi a massa muscular.

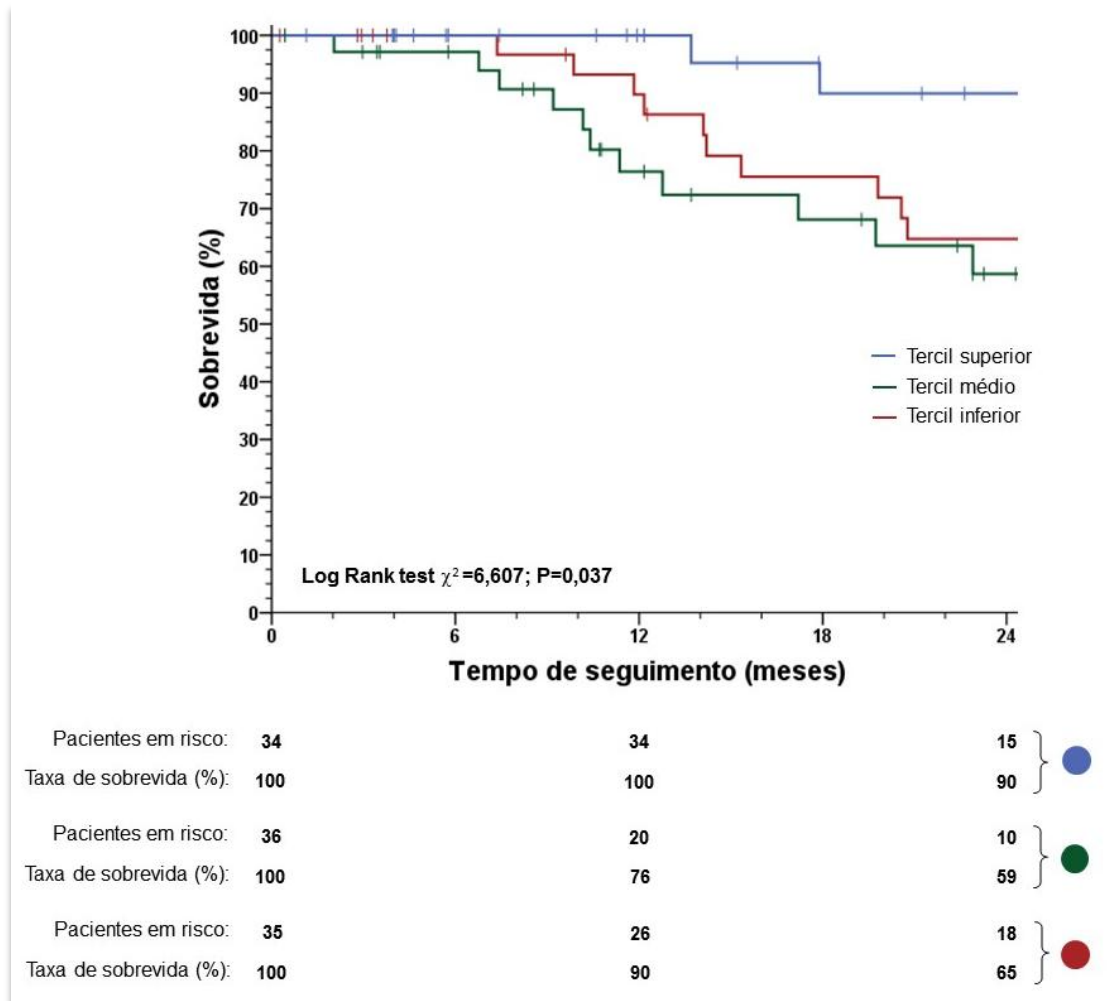
Para análise de sobrevida relacionada à circunferência da cintura aumentada, os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem aumento da circunferência da cintura. As curvas de sobrevida para *óbito por qualquer causa* (P=0,15) e para *óbito por causa cardiovascular* (P=0,67) não diferiram. Porém, ao ajustar para fatores associados ao desfecho, independentemente da causa, verificou-se efeito

protetor da massa muscular (HR=0,84 [IC 95%=0,74-0,96]; P<0,01) e nenhuma significância estatística para gordura corporal.

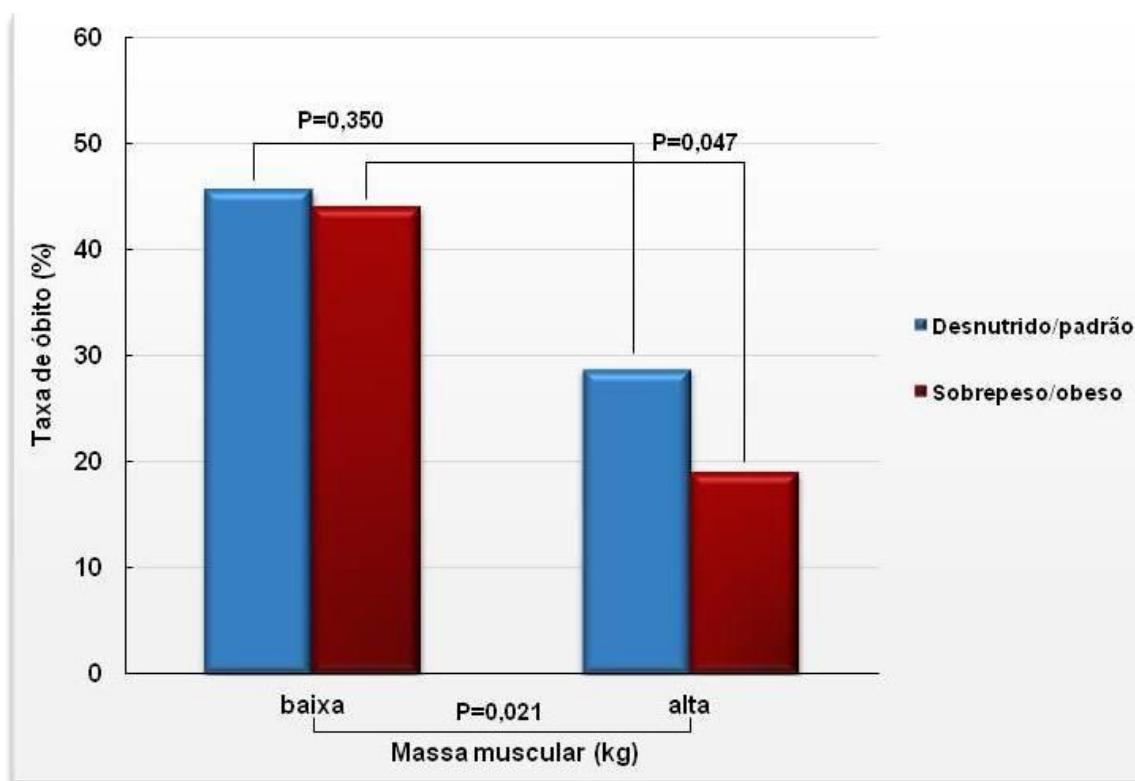
Houve correlação negativa da massa muscular com óbito por qualquer causa (r=-0,260; P<0,01). Além de correlação com óbito por qualquer causa, observou-se correlação positiva entre massa muscular e níveis séricos de fósforo e creatinina (r=0,294; P<0,01; r=0,389; P<0,01), respectivamente.

Analisou-se a sobrevida de acordo com a massa muscular, dividindo a amostra por tercil do IMM. Os valores do IMM da coorte foram separados por tercil, por não haver classificação validada deste parâmetro. A curva de sobrevida (Figura 6) mostrou que os pacientes com maior proporção de massa muscular têm maior sobrevida, quando comparados aos demais, ao longo do acompanhamento e ao final de 24 meses. Sexo não se relacionou com o desfecho óbito (HR=0,75 [IC 95%=0,33-1,70]; P=0,486), bem como tempo em HD (HR=1,0 [IC 95%=1,00-1,01]; P=0,406) não teve correlação com desfecho. Como seria esperado, idade correlacionou-se diretamente com o desfecho óbito (HR=1,04 [IC 95%=1,01-1,07]; P=0,025) e a massa muscular apresentou um efeito protetor para o desfecho (HR=0,903 [IC 95%=0,83-0,99]; P=0,032). No apêndice E é apresentada a curva de sobrevida em 60 meses de acompanhamento.

Figura 6: Curva de sobrevida pelo índice de massa muscular (n=105)



A relação entre óbito e composição corporal (gordura e músculo) foi analisada nos pacientes falecidos pelos critérios: baixa ou alta quantidade de gordura, e baixa ou alta massa muscular (Gráfico 2). Em função do n reduzido, separaram-se os pacientes em dois grupos, para cada componente corporal: o grupo baixa gordura foi composto pelos pacientes *desnutridos* e *padrão* e o grupo alta gordura pelos pacientes com *sobrepeso* e *obesos*. Baixa massa muscular foi definida como abaixo do percentil 50, e alta massa muscular como igual ou acima do percentil 50. No gráfico 2 se observa a diferença entre o número de óbitos de pacientes com diferentes massas musculares (P=0,021), sugerindo efeito protetor deste componente corporal. Ao adicionar o componente gordura corporal verificou-se que, mesmo pacientes com excesso de gordura, mas com alta massa muscular, tinham menor taxa de óbito, comparativamente aos que tinham baixa massa muscular (P=0,05).

Gráfico 2: Gráfico da relação óbito e composição corporal (n=34)

2.3.3 RESULTADOS SINTOMAS DE DEPRESSÃO

2.3.3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na inclusão, variáveis com distribuição normal tiveram as diferenças entre grupos separados pelo BDI analisadas por teste *t* de Student ou teste U de Mann-Whitney (*post hoc* Tukey), para variáveis contínuas com distribuição assimétrica. Variáveis categóricas foram comparadas por teste qui-quadrado (χ^2), ou teste exato de Fisher.

Para avaliar o efeito dos dados agrupados nas múltiplas medidas das variáveis em estudo, utilizou-se modelo linear misto com ajuste para o tempo em HD. Na apresentação das variáveis ao longo do tempo, as com distribuição normal são apresentadas como média e desvio padrão. As com distribuição assimétrica sofreram transformação logarítmica; para descrever as variáveis se usou mediana e intervalo interquartil. Teste *t* de Student de medidas repetidas foi usado para avaliar

mudanças das variáveis entre grupos, ao longo do tempo. Na análise pelo modelo linear misto, o teste *t* de Student de medidas repetidas gerou quatro possibilidades de significância estatística: P basal; P grupo; P tempo; P grupo x tempo (interação). Cada um deles deve ser interpretado como descrito em 2.3.2.1.

Para avaliar correlações entre variáveis, foram empregados os testes de correlação de Pearson (para variáveis com distribuição normal) e o coeficiente de correlação de Spearman (para variáveis com distribuição assimétrica).

2.3.3.2 RESULTADOS

A coorte, para análise dos dados resultantes da aplicação do questionário de Beck, é composta por 104 indivíduos. A partir da classificação pelo BDI, os resultados evidenciaram predomínio de indivíduos sem SD (n=72). Não se observou diferenças de idade, sexo e tempo em HD entre os grupos (Tabela 12).

Tabela12: Distribuição da coorte por sintomas de depressão

Variável	Classificação BDI		P
	com SD (n=32)	sem SD (n=72)	
Sexo masculino (%)	53,0	62,5	0,37
Idade (anos) [*]	54,1 ± 15,2	55,9 ± 15,9	0,44
Tempo em HD (meses) [†]	20,5 (8,3 – 49,0)	17,0 (7,3 – 30,8)	0,30

BDI: Questionário Beck de depressão; SD: Sintomas depressivos; ^{*}Média ± desvio padrão; [†]Mediana (intervalo interquartil).

Para avaliar a evolução das variáveis ao longo do tempo, segundo o BDI, os participantes foram separados em dois grupos: com e sem sintomas de depressão no momento da avaliação, em cada período. Apesar de haver dados coletados do período total acompanhamento, os dois últimos períodos (t3 e t4) ainda têm n reduzido. Por esta razão, foram analisados somente dados das três primeiras avaliações (t0, t1 e t2). Os grupos por sintomas de depressão diferiram significativamente em relação à QV. Os dados são apresentados na tabela 13. A QV geral foi diferente no momento t0, mas também variou ao longo do tempo, dependente do grupo. Os quatro domínios de QV foram diferentes no momento t0 e

entre os grupos, e os domínios *psicológico* e *físico* têm variação entre grupos, e ao longo do tempo, dependente do grupo. O domínio *físico* se correlacionou fortemente com os demais domínios: *psicológico* ($r=0,563$; $P<0,01$), *relações sociais* ($r=0,518$; $P<0,01$), *meio-ambiente* ($r=0,591$; $P<0,01$) e *geral* ($r=0,591$; $P<0,01$). Na coorte, todos os aspectos da QV estiveram relacionados, o que de certa forma é esperado. O BDI teve correlação negativa, de moderada a forte, com todos os domínios da QV: *físico* ($r_s=-0,604$; $P<0,01$), *psicológico* ($r_s=-0,552$; $P<0,01$), *relações sociais* ($r_s=-0,487$; $P<0,01$), *meio-ambiente* ($r_s=-0,528$; $P<0,01$) e *geral* ($r_s=-0,501$; $P<0,01$).

Tabela 13: Qualidade de vida e sintomas de depressão

Variável	tempo	Classificação BDI		P	
		com SD	sem SD		
WHOQOL geral*	t0	(n=32) 65,7 ± 15,0	(n=72) 79,4 ± 18,3	Basal	<0,01
	t1	(n=10) 75,1 ± 19,8	(n=38) 76,7 ± 16,6	Grupo	0,22
	t2	(n=9) 80,0 ± 17,1	(n=19) 78,0 ± 13,7	Tempo	0,26
WHOQOL 1*	t0	(n=32) 45,0 ± 15,0	(n=72) 61,5 ± 14,2	Tempo x grupo	0,02
	t1	(n=10) 52,5 ± 8,3	(n=38) 58,4 ± 11,6	Basal	<0,01
	t2	(n=9) 53,2 ± 11,8	(n=19) 56,6 ± 11,3	Grupo	<0,01
WHOQOL 2*	t0	(n=32) 50,0 ± 15,1	(n=72) 66,0 ± 12,7	Tempo	0,94
	t1	(n=10) 57,9 ± 14,3	(n=38) 60,5 ± 13,1	Tempo x grupo	0,06
	t2	(n=9) 58,8 ± 12,2	(n=19) 59,7 ± 14,4	Basal	<0,01
WHOQOL 3*	t0	(n=32) 55,7 ± 19,0	(n=72) 70,1 ± 17,4	Grupo	0,02
	t1	(n=10) 62,5 ± 25,0	(n=38) 64,7 ± 25,6	Tempo	0,83
	t2	(n=9) 58,3 ± 22,8	(n=19) 71,1 ± 16,5	Tempo x grupo	0,32
WHOQOL 4*	t0	(n=32) 55,5 ± 11,6	(n=72) 67,0 ± 13,1	Basal	<0,01
	t1	(n=10) 61,3 ± 16,3	(n=38) 62,4 ± 16,5	Grupo	0,03
	t2	(n=9) 59,4 ± 14,0	(n=19) 66,1 ± 13,6	Tempo	0,71
				Tempo x grupo	0,15

BDI: Questionário Beck de depressão; SD: Sintomas depressivos; *: Média ± desvio padrão; WHOQOL 1: Domínio físico; WHOQOL 2: Domínio psicológico; WHOQOL 3: Domínio de relações sociais; WHOQOL 4: Domínio de meio-ambiente.

A composição corporal entre os grupos mostra tendência a ser diferente, quando músculo e gordura são analisados separadamente (Tabela 14).

Tabela 14: Composição corporal e sintomas de depressão

Variável	tempo	Classificação BDI		P	
		com SD	sem SD		
Percentual de gordura corporal (%) [*]	t0	(n=32) 30,6 ± 10,3	(n=72) 28,8 ± 9,7	Basal	0,40
	t1	(n=10) 33,6 ± 9,3	(n=39) 29,9 ± 9,1	Grupo	0,07
	t2	(n=9) 32,7 ± 10,0	(n=19) 26,7 ± 8,6	Tempo	0,37
Massa muscular (kg) [*]	t0	(n=32) 25,0 ± 5,4	(n=72) 26,8 ± 4,7	Tempo x grupo	0,29
	t1	(n=10) 24,3 ± 4,9	(n=39) 26,7 ± 4,8	Basal	0,11
	t2	(n=9) 25,3 ± 4,5	(n=19) 27,1 ± 5,2	Grupo	0,07
				Tempo	0,32
				Tempo x grupo	0,74

BDI: Questionário Beck de depressão; SD: Sintomas depressivos; *: Média ± desvio padrão.

A concentração sérica de fósforo foi significativamente mais elevada nos pacientes sem SD ($P=0,04$), assim como a PCR-us ($P<0,01$), que mostrou tendência a aumento ao longo do tempo, em ambos os grupos. O MIS não foi diferente, entre grupos, mas ao longo do tempo apresentou aumento significativo do escore ($P<0,01$), sem considerar os SD (Tabela 15). Dados adicionais estão descritos no apêndice F.

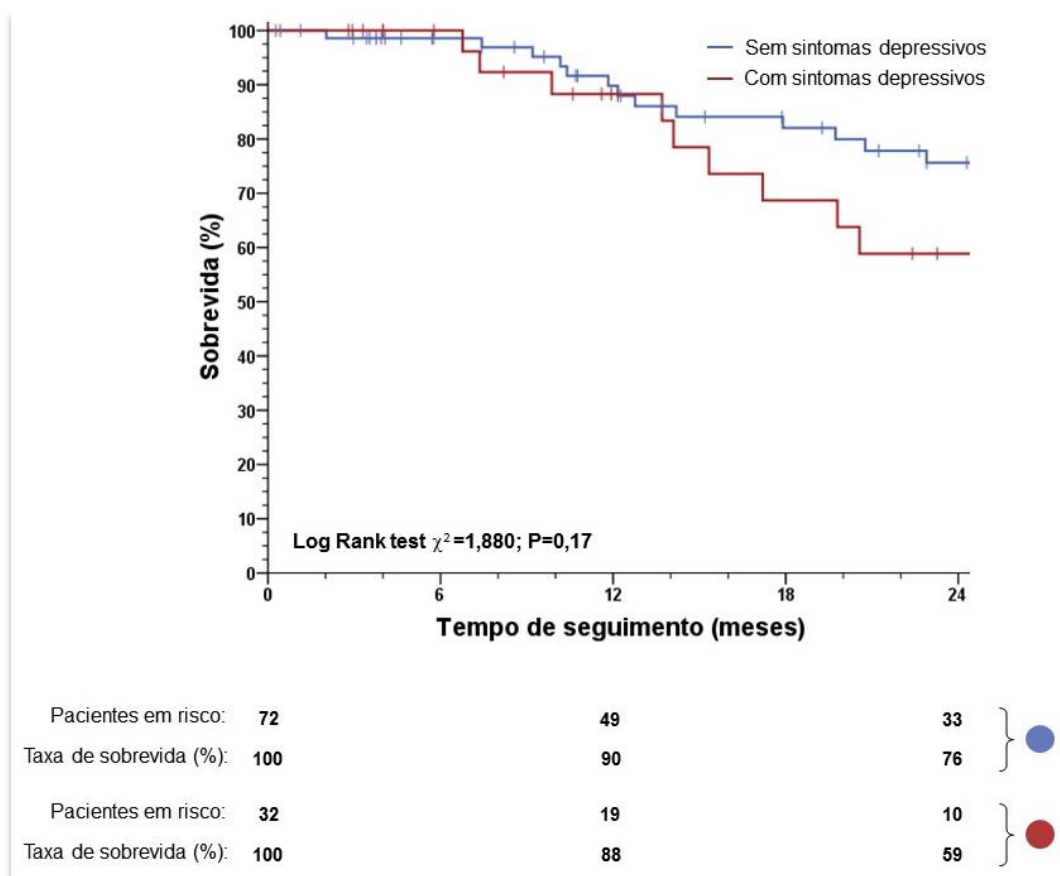
Tabela 15: Parâmetros laboratoriais, indicadores inflamatórios e sintomas de depressão

Variável	tempo	Classificação BDI		P	
		com SD	sem SD		
Fósforo (mg/dL)*	t0	(n=32) 5,7 ± 1,7	(n=72) 5,9 ± 1,8	Basal	0,63
	t1	(n=10) 5,2 ± 1,2	(n=39) 5,8 ± 2,0	Grupo	0,04
	t2	(n=9) 4,8 ± 1,3	(n=20) 6,6 ± 1,8	Tempo	0,56
PCR-us (mg/dL)†	t0	(n=32) 0,6 (0,3-1,5)	(n=71) 0,7 (0,4-1,8)	Tempo x grupo	0,09
	t1	(n=10) 0,4 (0,2-0,6)	(n=39) 1,0 (0,5-3,2)	Basal	0,43
	t2	(n=9) 0,5 (0,2-1,3)	(n=20) 1,2 (0,4-4,1)	Grupo	<0,01
Escore MIS‡	t0	(n=32) 4,5 (2,5-6,5)	(n=72) 3,5 (2,5-5,5)	Tempo	0,58
	t1	(n=10) 4,5 (3,5-5,1)	(n=39) 5,5 (3,5-6,5)	Tempo x grupo	0,07
	t2	(n=9) 6,5 (3,0-7,6)	(n=20) 5,5 (4,5-7,2)	Basal	0,67
				Grupo	0,84
				Tempo	<0,01
				Tempo x grupo	0,91

BDI: Questionário Beck de depressão; SD: Sintomas depressivos; *: Média ± desvio padrão; †: Mediana (intervalo interquartil); MIS: Escore desnutrição-inflamação; PCR-us: Proteína C-reativa ultra sensível.

Do total de óbitos na coorte, 11 (32%) ocorreram em pacientes com SD. Não houve diferença estatística na taxa de sobrevida dos dois grupos, aos 24 meses (Figura 7). Dentre os possíveis fatores associados a óbito, sexo e tempo em HD não tiveram influência, diferentemente da idade (HR=1,04 [IC 95%=1,01-1,08]; P=0,011) – diretamente relacionada ao desfecho e massa muscular (HR=0,89 [IC 95%=0,80-0,99]; P=0,038) – que apresentou efeito protetor. SD não se relacionou com mortalidade em qualquer grupo nutricional. A curva de sobrevida aos 60 meses de acompanhamento está apresentada no apêndice G.

Figura 7: Curva de sobrevida e sintomas de depressão (n=104)



2.3.4 RESULTADOS QUEMERINA

2.3.4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os participantes foram separados por tercís, de acordo com a concentração sérica de quemerina na inclusão, analisados como dois grupos: *baixo* (tercil 1) e *médio/alto* (tercil 2 e tercil 3). As variáveis são apresentadas como média e desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IIQ), ou frequência e porcentagem, conforme apropriado. Diferenças entre dois grupos de variáveis contínuas, no momento da inclusão, foram analisadas por teste *t* de Student ou teste U de Mann-Whitney; para comparação de variáveis categóricas se usou teste qui-quadrado (χ^2), ou teste exato de Fisher. Igualmente, correlações entre concentração de quemerina e outras variáveis foram analisadas por correlação de Pearson, ou coeficiente de correlação de Spearman. Sobrevida e fatores associados a desfechos foram

analisados pelo método de Kaplan-Meier e por regressão de Cox. ANOVA de medidas repetidas (modelo misto linear) foi usada para avaliar alterações de concentração de quemerina e do percentual de gordura corporal.

2.3.4.2 RESULTADOS

Para análise da concentração sérica de quemerina foram incluídos 67 indivíduos em programa regular de HD. A média de idade do grupo foi de $53,7 \pm 15,0$ anos, com predomínio do sexo masculino (64%). As causas associadas à DRC foram: hipertensão arterial (34%), diabetes mellitus (15%), glomerulopatias (9%), doença renal policística hereditária (7,5%), lúpus eritematoso sistêmico (1,5%) e causa desconhecida (33%). As características basais de todos os pacientes, segundo a concentração de quemerina, são apresentadas na tabela 16. Dentre os 67 pacientes da coorte, ocorreram 15 óbitos: seis por evento cardiovascular (cinco no grupo quemerina *médio/alta*).

Tabela 16 – Características clínicas e laboratoriais basais dos grupos por tercil de quemerina

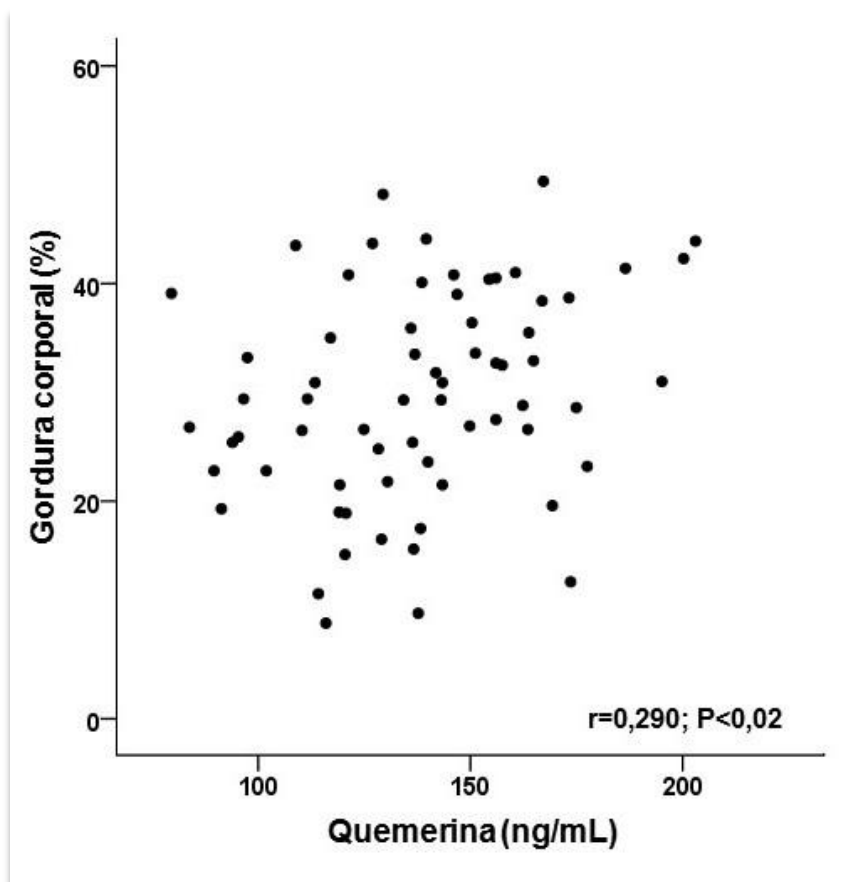
Variáveis	Total (n=67)	Baixo (n=22)	Médio/Alto (n=45)	P
Idade (anos)*	53,7 ± 15,0	52,0 ± 18,8	54,6 ± 12,9	NS
Sexo masculino n(%)	43 (64,2)	19 (86,4)	24 (53,3)	0,01
<i>Comorbidades</i>				
DM n(%)	15 (22,4)	4 (18,2)	11 (24,4)	NS*
HAS n(%)	38 (56,7)	8 (36,4)	30 (66,7)	0,03*
DCV n(%)	18 (26,9)	5 (22,7)	13 (28,9)	NS*
SM n(%)	42 (62,7)	10 (45,5)	32 (71,1)	0,04*
<i>Classificação nutricional</i>				
Desnutrido n(%)	1 (1,5)	0	1 (2,2)	NS*
Padrão n(%)	24 (35,8)	9 (40,9)	15 (33,3)	NS*
Sobrepeso n(%)	20 (29,9)	5 (22,7)	15 (33,3)	NS*
Obeso n(%)	22 (32,8)	8 (36,4)	14 (31,1)	NS*
IMC (kg/m ²)*	26,0 ± 4,5	24,6 ± 4,0	26,7 ± 4,6	0,06
CCA n(%)	51 (76,1)	13 (59,1)	38 (84,4)	<0,01
MM (kg)*	27,2 ± 5,0	27,9 ± 4,7	27,0 ± 5,2	NS
MO (kg)*	2,7 ± 0,5	2,8 ± 0,6	2,7 ± 0,4	NS
PCT (kg)*	9,9 ± 2,3	9,9 ± 1,6	9,9 ± 2,7	NS
Escore MIS [†]	3,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,3)	3,0 (2,0-4,0)	NS
<i>Exames laboratoriais</i>				
PCR-us (mg/dL) [†]	0,6 (0,3-1,3)	0,4 (0,2-0,7)	0,7 (0,4-2,1)	0,05
Albumina (g/dL)*	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,3	NS
Colesterol total (mg/dL)*	162,5 ± 49,5	142,5 ± 34,3	172,3 ± 53,1	<0,01
HDL-colesterol (mg/dL)*	41,8 ± 11,2	42,1 ± 11,3	41,7 ± 11,4	NS
LDL-colesterol (mg/dL)*	87,4 ± 39,8	71,0 ± 29,7	95,4 ± 41,9	0,01
Triglicérides (mg/dL) [†]	148 (99-224)	137 (85-183)	156 (108-248)	NS
Creatinina (mg/dL)*	9,7 ± 3,2	9,2 ± 3,1	9,9 ± 3,2	NS
Fósforo (mg/dL)*	6,1 ± 1,8	6,1 ± 1,5	6,1 ± 1,9	NS
C. Ferropéxica (mcg/dL)*	274,6 ± 56,1	275,9 ± 54,1	274,0 ± 57,7	NS

Kt/V*	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	NS
Quemerina (ng/mL)*	138,3 ± 28,4	106,7 ± 13,6	153,7 ± 19,4	<0,01

*: Média ± desvio padrão; †: Mediana (intervalo interquartil); NS: Não-significante; nas comparações entre grupos: *t* teste ou χ^2 ; *: Fisher teste; DM: Diabetes mellitus; HA: Hipertensão arterial; DCV: Doença cardiovascular; SM: Síndrome metabólica; IMC: Índice de massa corporal; CCA: Circunferência da cintura aumentada; MM: Massa muscular; MO: Massa óssea; PCT: Proteína corporal total; PCR-us: Proteína C-reativa ultra sensível; C: Capacidade; Kt/V: Clearance de uréia normalizado.

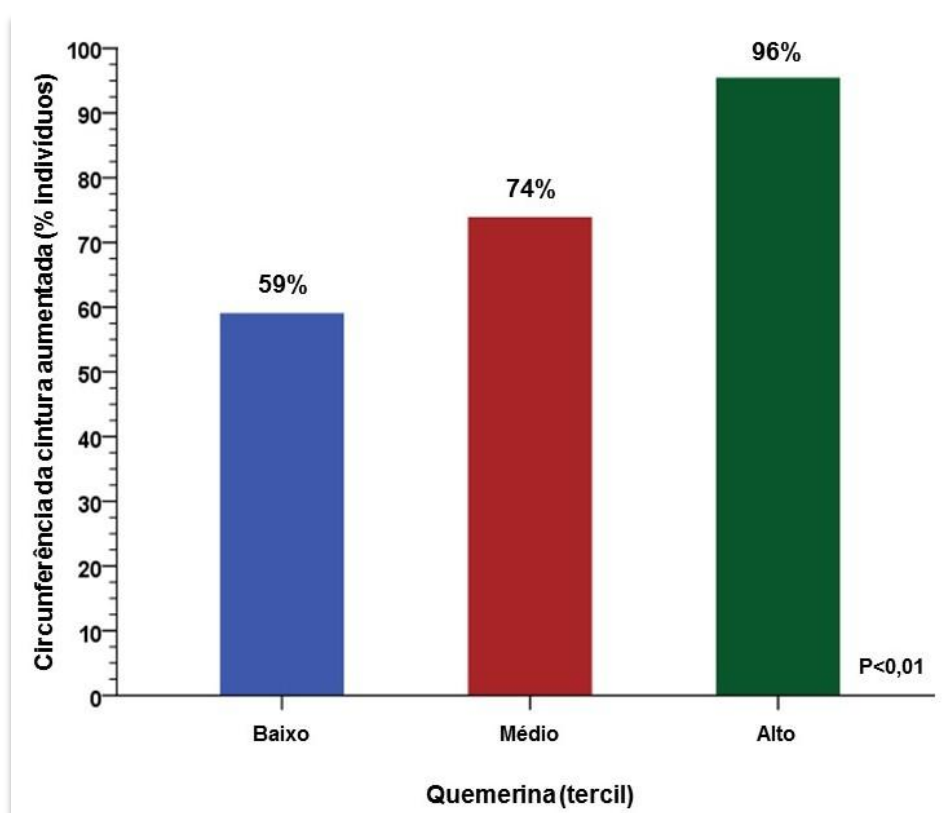
Houve correlação positiva da concentração de quemerina com LDL, massa de gordura, circunferência da cintura aumentada, PCR-us e porcentagem de gordura corporal ($r=0,269$, $P=0,03$; $r=0,240$, $P=0,05$; $r=0,313$, $P=0,01$; $r_s=0,261$, $P=0,03$, $r=0,290$; $P=0,02$, respectivamente), como mostra a figura 8.

Figura 8: Correlação entre porcentagem de gordura e concentração de quemerina



Houve correlação negativa entre a concentração de fósforo e quemerina, após ajustamento para tempo em HD ($r=-0,200$, $P=0,02$). Evidenciou-se correlação positiva entre concentração de quemerina e circunferência da cintura, melhor demonstrada ao analisar os pacientes por tercil (*baixo, médio, alto*: 60%, 74%, 96%; $P<0,01$, respectivamente) de quemerina, como aparece na figura 9.

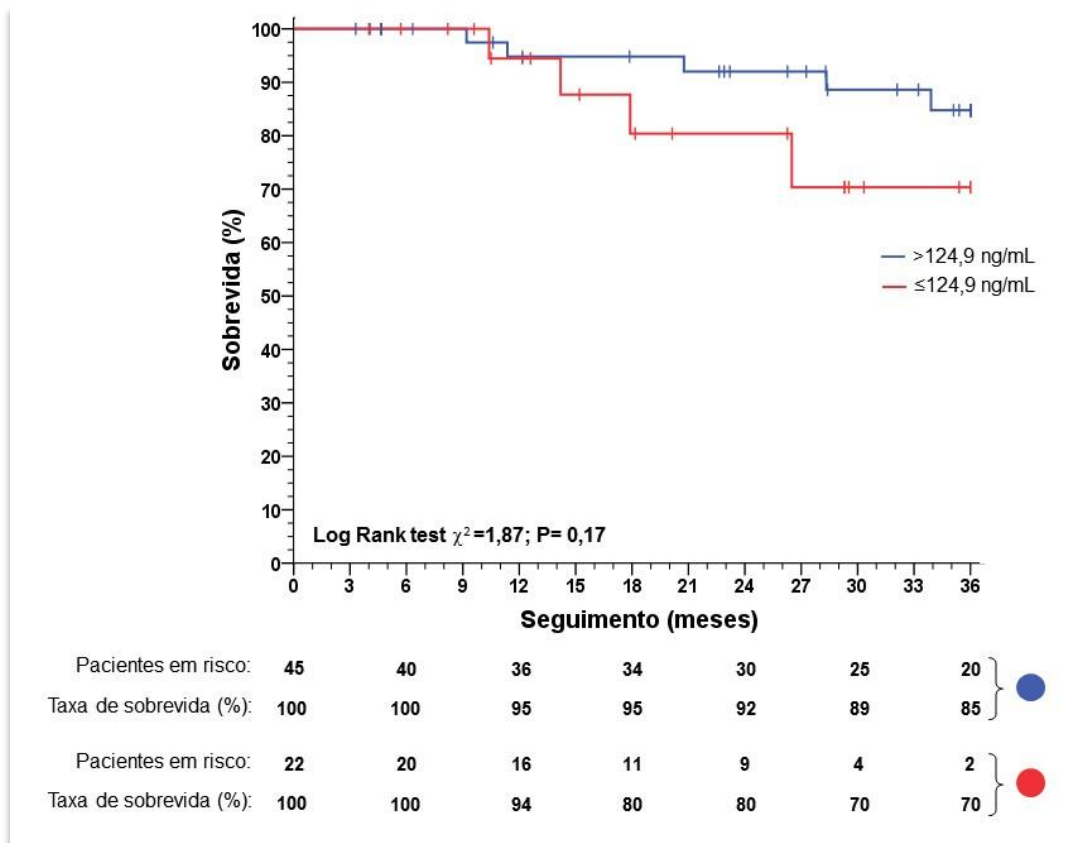
Figura 9: Porcentagem de indivíduos com circunferência da cintura aumentada, por tercil de quemerina



Na análise de sobrevida pela concentração de quemerina aos 36 meses, não houve diferença significativa entre grupos (*baixo*=70%; *médio/alto*=85%; $P=0,17$), como evidenciado na figura 10. Por regressão de Cox, ajustada para sexo, idade, tempo em HD e concentração de PCR-us, apenas concentrações de quemerina e PCR-us se relacionaram com o desfecho *morte por qualquer causa* ($HR=0,13$ [IC 95%=0,02-0,81]; $P=0,03$) e ($HR=1,66$ [IC 95%=1,10-2,50]; $P=0,01$), respectivamente. Tempo em HD não se relacionou com desfecho ($HR=0,97$ [IC 95%=0,91-1,02];

P=0,22). A concentração sérica de quemerina e o percentual de gordura corporal não se modificaram significativamente ao longo do estudo.

Figura 10: Curva de sobrevida e concentração de quemerina (n=67)



Discussão

2.4 DISCUSSÃO

A seção de discussão segue o mesmo formato apresentado nos resultados: em blocos. Cada bloco contém a discussão específica do tema, confrontando os resultados entre si e com a literatura de referência, procurando evidenciar seus significados e implicações clínicas, e ao final a conclusão daqueles resultados.

Primeiramente apresentamos a discussão geral das características basais da amostra; após, a discussão referente à composição corporal e classificação do estado nutricional; a seguir, a discussão por presença de SD e, por fim, a discussão derivada da concentração sérica de quemerina e suas relações na DRC.

2.4.1 DISCUSSÃO GERAL

Avaliou-se o estado nutricional de pacientes em HD e se o relacionou com SD, QV e mortalidade. Quando da inclusão dos pacientes na coorte, estes foram predominantemente classificados como estado nutricional *padrão*, a partir da porcentagem de gordura corporal; um pequeno grupo estava desnutrido, no entanto mais da metade dos pacientes - tinha excesso de gordura corporal (*sobrepeso e obesidade*). A presença de SD e a percepção de QV não diferiram entre os quatro grupos nutricionais, no momento da inclusão. A amostra apresentou predomínio de homens adultos. Apesar de HA ter sido a principal causa associada à DRC e comorbidade presente na maioria dos pacientes, pode-se questionar se é primária ou secundária à doença renal. Esta questão é de difícil determinação, pois, em algumas situações, o diagnóstico de DRC é tardio e como nem todo o paciente tem acompanhamento desde os estágios iniciais da doença, torna-se difícil identificar HA como causa ou consequência da DRC.

Pode-se inferir, pelas concentrações séricas de albumina, hemoglobina, capacidade ferropéxica e Kt/V, que a coorte esteve submetida a terapia dialítica adequada. Apesar de mais da metade dos indivíduos estar com percentual de gordura além da recomendada, e de manter concentrações séricas de albumina e

hemoglobina adequadas – o que excluiria desnutrição energético-protéica –, as frações lipídicas estavam de acordo com o preconizado, à exceção do HDL que esteve abaixo da concentração adequada (XAVIER, 2013). O HDL aumentado exerce função antioxidante e tem capacidade anti-inflamatória, evitando a oxidação do LDL. Na DRCT, HDL está frequentemente reduzido, o que limita essas ações benéficas. A redução da atividade antioxidante e anti-inflamatória, provavelmente, se deva a estresse oxidativo e inflamação. A hipoalbuminemia também pode causar redução de HDL, mas os pacientes em estudo tinham concentração adequada de albumina (ANSELL, 2003; VAZIRI, 2006; MORADI, 2009). Observou-se na coorte que, entre os grupos nutricionais, HDL e TG diferiram significativamente na inclusão. A concentração de HDL diminuiu conforme variação da classificação nutricional (no sentido do aumento da percentagem de gordura) e a concentração TG, inversamente, aumentou, seguindo o incremento da gordura corporal. Os pacientes com HDL mais alto eram os com TG mais baixos: achado semelhante a estudo anterior (MORADI, 2014). Alterações no perfil lipídico do paciente com DRCT podem se dar por influência da modalidade de diálise (HD ou peritoneal), genética do paciente, alterações metabólicas, grau de inflamação e medicações, entre outros fatores (VAZIRI, 2011). Ao acompanhar mais de 30 mil pacientes em HD, verificou-se que concentração de HDL até 50 mg/dL se associava a melhor sobrevida, quando o HDL passava à concentração ≥ 60 mg/dL, foi associado a aumento de mortalidade: geral e cardiovascular. É possível que no contexto de inflamação, como ocorre na DRC, o HDL deixe de exercer efeito benéfico, em altas concentrações, promovendo inflamação e aumentando o risco para DCV. Entretanto, esta associação precisa ser melhor explorada, para que se determine alguma relação de causa e efeito, e também, um ponto de corte alvo, já que existem evidências de efeitos favoráveis quando aumentado, mas ao alcançar um limite estaria relacionado a mortalidade (MORADI, 2014).

Há sugestão de alta prevalência de inflamação na amostra em estudo, indicada pela concentração de PCR-us elevada. Entre os grupos nutricionais, diferentemente do esperado, foram os pacientes com *sobrepeso* que apresentaram concentração mais alta do marcador. Todos os grupos tinham PCR-us elevada, dados que são semelhantes aos de estudos prévios e que corroboram a presença de estado inflamatório crônico na DRCT (BEBERASHVILI, 2009; ALMEIDA, 2013). A

pontuação observada no escore MIS classificou os pacientes da coorte como tendo estado nutricional normal ou leve desnutrição, o que está de acordo com achados de estudos anteriores e confirmando que a presente amostra tem baixa prevalência de desnutrição. Porém, seu valor na análise atual foi inferior ao observado em estudo multicêntrico europeu (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*), em que o MIS variou entre 9,0 e 10,7, indicando desnutrição-inflamação mais avançada, quando comparado aos resultados do presente estudo e sugerindo pior estado de nutrição e associado com inflamação, em países europeus (COMBE, 2004; BILGIC, 2007; AMPARO, 2014).

Associação entre inflamação crônica e distúrbios do metabolismo mineral e ósseo tem sido sugerida - não se observou relação entre estas variáveis no presente estudo (LEE, 2009). Na população em geral, a concentração de PTH é aumentada em pessoas obesas (HAMOUI, 2004) e há diferentes hipóteses para explicar essa relação: sequestro de vitamina D pela gordura, determinando menor biodisponibilidade; menor exposição solar ou ação da leptina, que é positivamente associada ao PTH, em obesos (WORTSMAN, 2000; KENNEL, 2010; GRETHEN, 2012). Em pacientes incidentes em HD, as massas gorda e magra se relacionam positivamente com o PTH sérico, porém em longo prazo não se sabe exatamente qual a relação do PTH com a composição corporal. Sugere-se que a relação com gordura se mantenha, porém a relação positiva com massa magra permanece sem explicação, uma vez que massa magra se associa inversamente ao PTH, em relatos prévios, sem eventual benefício a estes pacientes (ISHIMURA, 2013; BOLLAND, 2006). O PTH-i esteve elevado na coorte e mais da metade dos pacientes apresentava hiperparatireoidismo secundário. Entretanto, não se observou associação de PTH com composição corporal. Com a continuidade do acompanhamento da coorte, espera-se estabelecer a relação entre estas variáveis.

O impacto do tratamento da depressão no estado nutricional de pacientes em HD foi avaliado em estudo que mostrou o efeito da medicação antidepressiva, aliada a suporte psicoterápico. Além de êxito no tratamento da depressão, houve melhora do estado nutricional, com elevação da albumina sérica (KOO, 2005). Contrariamente a estes dados, nenhuma associação de SD com desnutrição foi observada nesta coorte, e SD não diferiram entre grupos nutricionais. Porém, a

pontuação do BDI foi mais elevada entre obesos. As diferenças entre os achados atuais e os anteriores podem ter sido ocasionadas pelo pequeno número de indivíduos *desnutridos* avaliados e por distintos pontos de corte aplicados ao BDI.

Doenças crônicas se associam com baixa QV, inclusive em HD (OLIVEIRA, 2012). No estudo atual, o domínio das relações sociais foi aquele em que os pacientes melhor percebem bem estar relacionado a sua QV; já pela observação da condição física, este foi o aspecto mais comprometido na QV, e o único domínio negativamente correlacionado ao desfecho óbito por qualquer causa. O achado pode se justificar por comprometimento físico imposto pela DRC e seu tratamento. A reduzida pontuação neste aspecto se fez presente entre todos os grupos nutricionais, sugerindo que, independentemente do estado nutricional, o domínio físico da QV está prejudicado. O grupo *obeso* teve menor escore neste domínio. Um agravante para tal resultado seria a limitação física imposta pelo excesso de peso. A ausência de diferença na QV, entre os grupos classificados pelo estado nutricional, sugere que este não compromete a QV do paciente em HD. O achado é semelhante ao de Martinsom e cols., em 105 pacientes em HD (MARTINSON, 2014). Diferentemente, outro estudo sugeriu que pacientes desnutridos apresentem reduzida QV (LAWS, 2000). Da mesma forma, Kalanter-Zadeh e cols. observaram menor QV em indivíduos com percentual de gordura aumentado. Mas esta tendência não se confirmou no estudo atual (KALANTER-ZADEH, 2006).

A taxa de sobrevida observada, e DCV como causa principal de óbito, estão em concordância com relatos prévios. Estima-se que a mortalidade cardiovascular de pacientes em HD seja de dez a vinte vezes a da população em geral. Neste estudo, infecção foi a segunda causa mais frequente de óbito, confirmando dados anteriores (DE JAGER, 2009; SARNAK, 2001). O uso de cateteres centrais para HD aumenta o risco de morte por infecção e por causas cardiovasculares, porém nenhum paciente usando cateter foi incluído ou avaliado na presente coorte (LOK, 2013). Não se observou relação entre óbito por qualquer causa e grupo nutricional, mas entre os óbitos por DCV, a maior parte ocorreu entre pacientes com excesso de gordura corporal – como na população em geral (POIRIER, 2006).

Observou-se que a idade foi diretamente associada ao desfecho óbito por qualquer causa. Idade avançada é fator de risco para mortalidade em HD, e esta

pode variar entre grupos etários. Nos Estados Unidos, ao entrar em HD, o paciente na faixa de 65 a 69 anos tem 2,5 anos de expectativa de vida, se a idade for superior a 85 anos, a expectativa de vida cai para menos de um ano. Essa relação é esperada em uma população com média de idade elevada. A presente coorte é relativamente jovem. Muitas vezes pacientes mais velhos acumulam múltiplas condições crônicas, além da DRC, o que aumentaria o risco de morte e de outras complicações clínicas (TAMURA, 2012). Apesar de a coorte ser composta por pacientes incidentes e prevalentes em HD, tempo em HD não foi fator associado a óbito. Há registro de que a mortalidade é maior nos três primeiros meses de HD. Com maior tempo em tratamento dialítico, o acúmulo de fatores de risco (especialmente os cardiovasculares) também faria parte da associação com mortalidade. Neste estudo, nenhum paciente foi incluído com menos de três meses de tratamento por HD (CHERTOW, 2000; OKECHUKWU, 2002; BRADBURY, 2007). Por outro lado, inflamação, DCV e DM se associaram diretamente ao desfecho nesta coorte.

O IMC é um método simples, prático, e de baixo custo para avaliação do estado nutricional. No entanto, não avalia a composição corporal, pois não diferencia componentes da massa corporal. Embora a maioria dos participantes avaliados estivesse eutrófica – segundo o IMC – e apenas dezenove fossem obesos, a avaliação da composição corporal evidenciou considerável prevalência de excesso de gordura corporal – *sobrepeso* e *obesidade* – que pode ser subestimada pelo IMC. Alguns pacientes *desnutridos* teriam seu estado nutricional superestimado por este parâmetro. Leal e cols. testaram a classificação do IMC proposta pela ISRNM, comparando-a com a classificação da OMS e não consideraram o ponto de corte (23 kg/m^2) sensível para o diagnóstico de desnutrição energético-proteica em HD. Os pacientes com IMC inferior não apresentaram sinais de desnutrição, e ambos os grupos tinham perda de massa muscular semelhante. No grupo com IMC superior a 23 kg/m^2 houve maior prevalência de inflamação (LEAL, 2012). Pela ISRNM IMC $>23 \text{ kg/m}^2$ é adequado. Como IMC elevado é associado a adiposidade, os pacientes considerados por este ponto de corte como tendo adequado estado nutricional, estariam sujeitos a sofrer efeitos negativos da adiposidade (como maior mortalidade e risco aumentado para eventos cardiovasculares). Considerando a alta prevalência de alterações da composição corporal em pacientes em HD, optou-se por não

utilizar o IMC para classificação nutricional, mas sim o percentual de gordura corporal, avaliado por DSM-BIA. Esse método já é utilizado em grande número de estudos com pacientes em HD. Tem-se mostrado de grande utilidade e confiabilidade na avaliação da composição corporal, determinação de peso seco, além de permitir observar associação de componentes corporais com sobrevida (ABBAS, 2014; RAIMANN, 2104a; MATHEW, 2015).

Entre grupos, classificados pelo estado nutricional, não se observou diferença de sexo, idade e tempo em HD. Houve predomínio de indivíduos com porcentagem *padrão* de gordura, mas, ao mesmo tempo, quase 30% apresentavam *obesidade* e percentual semelhante de pacientes tinha *sobrepeso*. Os resultados ressaltam o excesso de gordura corporal na coorte. Estudo prévio, também com pacientes em HD, encontrou prevalência mais alta de obesidade: 65%, avaliando gordura corporal por DEXA (GRACIA-IGUACEL, 2013). Comparativamente a pacientes brasileiros, estudo anterior usando a mesma classificação do percentual de gordura que o atual, encontrou menor prevalência de sobrepeso e obesidade – 38%, mas proporção semelhante de desnutridos (CALADO, 2009). A obesidade é fator de risco para DRC, pode atuar na progressão da mesma, se relaciona com risco aumentado para DCV, inflamação e aumento da mortalidade (*discutido adiante*) (HSU, 2006; STENVINKEL, 2002). Massa muscular e massa óssea diferiram significativamente entre grupos nutricionais. De forma mais evidente, essa diferença ocorreu entre desnutridos e obesos. Pode-se sugerir que a classificação nutricional foi coerente com a distribuição destes componentes da massa corporal, porém são grupos com número de participantes desigual, tornando mais difícil a comparação. O percentual de água corporal dos grupos *desnutrido* e *padrão* esteve próximo do recomendado (55 – 60%), enquanto os grupos *sobrepeso* e *obeso* estão aparentemente abaixo: menor porcentagem de água corporal é relatada em indivíduos obesos (GUIDA, 2003).

Pelos valores de circunferência da cintura e pela forte associação com gordura corporal e índice de conicidade, sugere-se predomínio de adiposidade central, ou visceral, na coorte, á semelhança da população em geral. A obesidade central ficou evidente entre os grupos nutricionais, uma vez que circunferência da cintura e índice de conicidade aumentaram conforme a progressão do estado

nutricional – valores menores entre os desnutridos e mais elevados entre obesos. Ao longo do acompanhamento, houve pequena redução deste parâmetro: menos de 1%. Enquanto homens tiveram a medida reduzida, mulheres aumentaram-na; sexo não se associou à evolução da circunferência da cintura. É possível que aumento no depósito de gordura abdominal em mulheres esteja relacionado aos hormônios femininos (SEZER, 2012). A circunferência da cintura foi positivamente correlacionada à concentração de PCR-us – um marcador inflamatório que, habitualmente, é mais elevado em pacientes em HD (SENGUL, 2013). Associação de gordura abdominal e inflamação, em pacientes em HD, parece ser fator de risco para morte (CORDEIRO, 2010). Pacientes com DRC, em tratamento conservador, com *follow-up* de 12 meses, tiveram mudanças do IMC e da circunferência da cintura diretamente associadas às mudanças de concentração de PCR. Este resultado suporta a hipótese de que intervenções voltadas à redução de peso e/ou da adiposidade abdominal podem levar a redução da inflamação sistêmica (CARVALHO, 2012). Na DRC, o sistema imunológico está alterado. Sua ativação leva à inflamação, que se associa com desnutrição energético-proteica e aumento de mortalidade (ZOCCALI, 2004). Observou-se que a inflamação esteve associada ao desfecho óbito, na coorte, mas diferentemente de estudos anteriores, que relacionaram a desnutrição com mortalidade em HD, não se observou esta associação, talvez pelo número reduzido de pacientes assim classificados nutricionalmente (XIE, 2012; TOLEDO, 2013). O escore MIS não se associou com mortalidade, nem foi diferente entre os grupos nutricionais, mas teve correlação inversa com as concentrações de albumina e de creatinina, o que pode ser indicativo de desnutrição. Este escore tem sido utilizado em outros estudos, na identificação de pacientes em risco de desnutrição, e sua utilização é sugerida na avaliação do estado inflamatório, em substituição a marcadores como PCR e interleucina-6 (RAMBOD, 2009). Outra vez, por haver apenas oito pacientes *desnutridos* neste estudo, o MIS pode não ter sido capaz de avaliar as diferenças entre os pacientes. Diferenças observadas entre as associações com o escore MIS nas investigações, podem se justificar pela diversidade das populações estudadas, distintos protocolos de tratamento dialítico ou condições clínicas dos pacientes avaliados.

A inflamação, associada a fatores nutricionais – desnutrição e excesso de peso, depressão e baixa qualidade de vida - sugerem que intervenções (dietéticas,

psicológicas, farmacológicas ou de outra natureza) para reduzir o processo inflamatório, com redução da concentração de citocinas pró-inflamatórias, poderiam ter impacto sobre os resultados terapêuticos, incluindo melhor sobrevida do paciente renal crônico (KALANTAR-ZADEH, 2011).

O tempo em HD pode atuar negativamente sobre o peso e a composição corporal (CHERTOW, 2000). Surpreendentemente, os componentes corporais apresentaram pouca variação, quando se comparou a avaliação final à basal. Conforme esperado, idade e tempo foram os principais fatores associados a estas variações, uma vez que o envelhecimento da população, independentemente da doença renal, predispõe a: 1) aumento da gordura corporal – especialmente nas mulheres; 2) redução do percentual de líquido corporal – que nesta população pode ser pelo ajuste do peso seco com o passar do tempo em HD; 3) redução da massa muscular – mais evidente nas mulheres, do que nos homens; 4) redução da massa óssea – que também poderia se relacionar com fatores relacionados à DRC, como a presença da doença mineral óssea; embora não se tenha encontrado relação da variação de massa óssea com o hiperparatireoidismo secundário neste estudo.

2.4.1.1 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados sugerem que, em HD, maior adiposidade está associada a maior comprometimento da QV física. A coorte apresentou predomínio de inflamação, excesso de gordura corporal - predominantemente gordura abdominal - e reduzido número de *desnutridos*.

A taxa de sobrevida global esteve em concordância com o esperado na DRCT e os óbitos ocorreram principalmente por causa cardiovascular. O tempo em HD e o estado nutricional não se relacionaram ao desfecho, mas mortes por causa cardiovascular ocorreram mais em *obesos*.

A DSM-BIA é método adequado à avaliação da composição corporal de pacientes em HD, de fácil aplicação e com boa aceitação dos participantes.

2.4.2 DISCUSSÃO COMPOSIÇÃO CORPORAL

A análise dos três grupos, classificados pela porcentagem de gordura corporal como padrão, sobrepeso e obeso, não diferiu quanto a idade, sexo e tempo em HD, ao longo do acompanhamento, sugerindo que estas variáveis não influenciam no estado nutricional de pacientes em HD. Apesar da ausência de significância estatística, encontrou-se que entre obesos havia mais homens, indivíduos mais velhos, e com menor tempo médio em HD, comparativamente aos demais grupos.

Sobrecarga hídrica é uma característica comum à progressão da DRC (TSAI, 2015). Faz-se necessária a correta avaliação da volemia em HD, que deve ser realizada por um método adequado de avaliação da composição corporal, uma vez que nem sempre a sobrecarga hídrica se acompanha de sintomas clássicos. A estimativa do volume de líquido corporal total feita por BIA, em comparação a outros métodos considerados padrão (como a diluição isotópica), mostra que a BIA é segura e eficaz para essa mensuração (RAIMANN, 2014b). Diferentes frequências aplicadas ao corpo possuem funções específicas: água extracelular é estimada por frequências mais altas, enquanto as frequências mais baixas melhor estimam água intracelular. A coorte foi avaliada com equipamento de BIA de multi-frequências, DSM-BIA, que assegura adequada estimativa do volume de líquido total, em concordância com estudo anterior mostrando que entre os equipamentos de BIA, a BIA de multi-frequências parece ser método bastante preciso para estimar água corporal total na doença renal (MARTINOLI, 2003; WARD, 2012).

Demonstrou-se relação entre nutrição e hidratação, relatada anteriormente, ilustrada pelo fato de a porcentagem de água corporal de pacientes em HD se alterar ao longo do tempo, de acordo com o estado nutricional. Esta foi uma associação inversa, em que maior porcentagem de líquido foi observada em indivíduos com menos gordura, e esteve em concordância com estudo anterior que descreveu sobrecarga hídrica em pacientes com baixo IMC e menor concentração de albumina. Porém, não se encontrou relação entre albumina e grupos nutricionais, mostrando população sem sinais de desnutrição proteica (ANTLANGER, 2013). Estudo recente, que avaliou 79 pacientes em HD, mostrou que os com baixa gordura corporal eram mais suscetíveis a sobrecarga hídrica, diferentemente dos com maior quantidade de tecido adiposo - resultado semelhante aos atuais (TAPOLYAI, 2011).

Para justificar tais observações, postula-se que pacientes obesos tenham menor acúmulo de líquido, por ação de diurético ou por função renal residual que permita maior eliminação de urina. O aumento do percentual de água corporal observado nos obesos ao longo das três avaliações, e sua redução no grupo com gordura corporal adequada (*padrão*) pode ter ocorrido em função de ajuste do peso seco. Por isso, é importante analisar a composição corporal, e não somente o peso, em HD, para não super – ou subestimar – o peso. Sobrecarga hídrica representa fator de risco independente para mortalidade por qualquer causa e para mortalidade cardiovascular na DRCT. Não foi possível observar esta relação na coorte, talvez, por terem os pacientes percentuais de água corporal, pós-HD, dentro do esperado, ou pelo número de indivíduos avaliados (TSAI, 2015).

A dose de diálise, subestimada nos obesos e superestimada nos com IMC menor (no tecido adiposo o teor de água é menor em comparação ao muscular), poderia ser a razão a justificar a diferença no Kt/V entre grupos nutricionais. Ainda, é possível que maior tempo de HD seja necessário para que um obeso atinja o peso seco estimado (DAVENPORT, 2013). A diferença significativa, longitudinal, parece ter ocorrido ao acaso, sem mudanças consistentes e lineares. Albumina, hematócrito e hemoglobina não foram diferentes, de acordo com o grupo nutricional, nem houve alteração ao longo do tempo. Isso mostra estabilidade e homogeneidade da coorte, sugerindo que as associações encontradas não se devam a características divergentes, entre os pacientes.

Na DRC, baixa concentração sérica de colesterol total é indicativa de desnutrição e redução de HDL está associada à DRC. Na coorte, nenhum componente do perfil lipídico teve alteração longitudinal: foram todos diferentes, entre os grupos nutricionais (FOUQUE, 2008; MORADI, 2009). Em contraste com a população geral, o aumento do colesterol total e do HDL, em pacientes em HD, se associa a melhor sobrevida. Essa associação se apresenta com tendência à forma de U - quando a relação colesterol total/HDL passa de 6, a vantagem não é mais observada (MORADI, 2014). Os grupos com sobrepeso e obesidade apresentavam TG acima do preconizado. Em parte, esse aumento poderia ser explicado pelo aumento da síntese hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) na DRC, responsável por agregar os TG (JOVEN, 1993). Pacientes em HD,

frequentemente, apresentam LDL normal ou mesmo abaixo do recomendado. A desnutrição poderia ser explicação para estas concentrações adequadas, entretanto, mesmo em ausência de um grupo desnutrido na coorte, os demais grupos tiveram LDL dentro do recomendado (LEVEY, 1998). Nenhum dos marcadores de dislipidemia se associou a mortalidade, na coorte.

Fica evidente que a população em estudo tem acúmulo de gordura abdominal. Tal achado tem sido fortemente associado a DCV e a distúrbios metabólicos. A gordura abdominal é, reconhecidamente, importante fator de risco cardiovascular, também se associando com inflamação, em pacientes renais crônicos (KIM, 2011; ALEXOPOULOS, 2014). O índice de conicidade parece ser um bom parâmetro para avaliar acúmulo de gordura abdominal, também nesta população especial. Apresenta boa associação com a relação cintura-quadril e se tem relacionado a maior risco de morte, em HD (CORDEIRO, 2010). Em geral, além da avaliação de gordura corporal total, a estimativa da gordura abdominal, de fácil aplicação e baixo custo, pode ser de grande utilidade na prática clínica. A partir de correta avaliação, é possível incluir orientações para redução destas medidas antropométricas, objetivando reduzir o risco para agravos crônicos adicionais. Como este foi um estudo observacional, não houve intervenção específica. A circunferência da cintura e o índice de conicidade não se modificaram significativamente longitudinalmente, possivelmente por se ter mantido um mesmo estilo de vida, ao longo do acompanhamento.

Em HD, há associação da gordura corporal, especialmente a abdominal, com PCR-us. Não se demonstrou essa associação na coorte: obesos apresentavam maior índice de conicidade, porém a maior concentração média de PCR-us foi observada nos com sobrepeso (RUPERTO, 2013). Contrariamente à evolução da PCR-us, o escore MIS sugere que os pacientes tenderam a se tornar mais desnutridos e inflamados ao longo do tempo, independentemente do estado nutricional. No decorrer das avaliações, a classificação do escore MIS se alterou, mas seu aumento foi relacionado à idade – sugerindo redução do metabolismo corporal - independentemente da presença de DRC e do tempo em HD. Assim, idade aumentada e maior tempo em HD podem se associar a inflamação subclínica e redução de marcadores nutricionais. Analisando os critérios envolvidos no escore,

a influência da idade e do tratamento por HD são esperados. Possivelmente, com a extensão das avaliações, a classificação deste escore se altere. Por ser um marcador de desnutrição e inflamação em HD, sua relação inversa com a massa muscular é justificável e esperada (BARROS, 2014). Não houve relação do escore MIS com mortalidade. O emprego deste escore tem sido sugerido para predição de mortalidade, em substituição à concentração de PCR. Rambod e cols. sugeriram que cada unidade a mais no escore está associada a risco de morte duas vezes maior (RAMBOD, 2009). Diferentemente de relato anterior, não se encontrou associação do escore MIS com estado nutricional (BILGIC, 2007). O estado nutricional não se associou a sobrevida, nem a porcentagem de gordura corporal. Em acompanhamento por 12 meses de pacientes em HD, percentual de gordura <15% esteve associado com aumento significativo do risco de morte (SEGALL, 2009). Nenhuma relação com percentual de gordura reduzido foi observada na coorte atual, provavelmente pelo pequeno número de indivíduos desnutridos.

Uma série de estudos na população geral comparou mortalidade geral entre classes de IMC e encontrou maior mortalidade entre os com excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²) (FLEGAL, 2013). Em indivíduos com doenças crônicas, como a DRC, a associação entre mortalidade e IMC parece se comportar de forma diferente: as categorias mais altas de IMC são associadas com maior sobrevida (KALANTAR-ZADEH, 2007). Essa aparente vantagem de sobrepeso e obesidade, que contraria as observações em populações gerais, é conhecida como “paradoxo da obesidade” ou “epidemiologia reversa” (KALANTAR-ZADEH, 2005). No ano 2010, revisão sistemática para determinar a relação entre IMC e mortalidade – por qualquer causa, e causa cardiovascular – verificou que 60% dos estudos analisados mostravam relação inversa entre IMC e morte por qualquer causa. Esta relação teve maior prevalência entre pacientes mais velhos, mas sem ajuste para inflamação. Com respeito à mortalidade cardiovascular, nenhuma relação com o IMC foi encontrada pela revisão (HERSELMAN, 2010). Os achados atuais estão em concordância com esta observação: o estado nutricional não se associou a mortalidade cardiovascular e, quando se analisou a sobrevida associada à circunferência da cintura aumentada, também não se observou diferença para mortalidade por qualquer causa ou mortalidade cardiovascular. Apesar da associação entre acúmulo de gordura abdominal e risco cardiovascular, em uma população em maior risco para DCV, a

sobrevida dos pacientes não foi afetada por este agravo (KAMIMURA, 2013). É possível que, estendendo-se o tempo de seguimento da coorte, venha-se a perceber alguma associação. Outro fator que poderia interferir no resultado encontrado é o tempo em HD, mas que não teve impacto na sobrevida desta coorte.

Estudo multicêntrico, que acompanhou 540 pacientes em HD, demonstrou associação entre excesso de peso e mortalidade cardiovascular (KAZORY, 2013). Em coorte com 3.607 pacientes em HD acompanhados por cinco anos, concentrações reduzidas de albumina sérica e IMC foram preditivas de aumento de mortalidade. É provável que efeitos da desnutrição tenham levado a este aumento - e não a proteção conferida pelo excesso de peso - nos pacientes com maior sobrevida, como sugerido em alguns estudos. Aparentemente, redução de 1g/dL na concentração de albumina foi associada a aumento de 47% no risco de morte (LEAVEY, 1998; DE MUTSERT, 2009). Os pacientes em seguimento na coorte, independentemente do grupo nutricional, não apresentaram redução de albumina sérica, ao longo do acompanhamento. O estudo COSMOS, que incluiu 6.797 pacientes europeus em HD, entre 2005 e 2007, com avaliações semestrais, examinou o efeito do IMC e de alterações do peso sobre a mortalidade. Outra vez, o excesso de peso (sobrepeso e obesidade) foi associado a melhor taxa de sobrevida, enquanto a perda de peso foi fortemente associada com maior taxa de mortalidade. Nestes pacientes, ganho de peso se associou a melhores resultados em todas as faixas de IMC, exceto no grupo com obesidade, em que nenhum benefício foi observado (CABEZAS-RODRIGUEZ, 2013). Um número maior de pacientes não pode ser incluído na coorte, para permitir estratificação por aumento/redução de peso, mas, nos primeiros 24 meses de acompanhamento não houve alteração significativa de IMC ou do percentual de gordura corporal. Na tentativa de explicar o suposto benefício do sobrepeso/obesidade em HD, dois importantes fatores devem ser considerados: diferenças entre idades das populações avaliadas e diferentes tempos de acompanhamento, que podem ser fatores de confusão para os resultados divergentes encontrados. Cabezas-Rodriguez sugere que, em curto prazo, o catabolismo induzido pela desnutrição energético-proteica se sobrepõe aos riscos conferidos pela obesidade – que seriam percebidos em longo prazo. Desta forma, o IMC aumentado se relacionaria com maior sobrevida. Outra sugestão é de que a obesidade aumente a reserva nutricional (por maior depósito de gordura e músculo),

dando maior resistência aos efeitos catabólicos da desnutrição (CABEZAS-RODRIGUEZ, 2013; BEDDHU, 2003a). Em estudo prévio, obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) conferiu padrões semelhantes de risco de morte, tanto na população em HD, quanto na população geral - com idade e tempo de acompanhamento comparáveis. Isto sugere que a associação de IMC aumentado com menor risco de morte em HD não exista - resultado semelhante ao descrito no presente estudo (DE MUTSERT, 2007).

A porcentagem de gordura não teve qualquer associação com mortalidade diferentemente de achados de estudos prévios. A maior parte destes, entretanto, avaliou excesso de peso apenas pelo IMC, sem avaliar o percentual de gordura ou massa muscular. Como o IMC não avalia separadamente os componentes corporais é difícil determinar, individualmente, se líquido, gordura ou massa muscular é o componente em excesso, ou reduzido. Moreau-Gaudry e cols. avaliaram sobrevida, estratificando faixas de IMC e creatinina sérica (como marcador de massa muscular). Nos 1205 pacientes em HD, acompanhados por um ano (tempo relativamente curto para análise da sobrevida nesta população), o IMC >23 kg/m² combinado com creatinina séria $<8,1$ mg/dL se associou a menor sobrevida, comparado com IMC e creatinina elevados. Uma limitação do estudo foi o uso da creatinina sérica como marcador bioquímico de massa muscular. Sua dependência do nível de função renal pode limitar sua utilidade na DRC, apesar de se ter encontrado no presente estudo correlação direta de creatinina sérica com massa muscular (BEDDHU, 2003b). Houve relação direta da massa muscular, avaliada por DSM-BIA com sobrevida, na coorte e este foi o componente corporal associado a menor mortalidade, independentemente da causa do óbito.

Em análise inicial, a circunferência da cintura aumentada não se relacionou a óbito, porém, com ajuste para outros componentes corporais, a massa muscular pareceu ter efeito protetor, enquanto a gordura corporal não teve qualquer efeito. Massa muscular e óbito estiveram inversamente associados, reforçando que este possa ser componente corporal significativo para desfecho. Em análise retrospectiva de 10 anos, de coorte composta por 167 pacientes em HD, os extremos nutricionais - desnutrição e obesidade - se associam a aumento de até três vezes no risco de morte, comparativamente a pacientes eutróficos (CHAN, 2012). O presente estudo

não analisou o efeito de extremos, pois no grupo desnutrido, havia apenas oito pacientes. Pode-se sugerir que equilíbrio na distribuição dos componentes corporais induz maior benefício ao paciente em HD. Mostra-se que pacientes em HD e com maior IMM alcançam maior sobrevida, comparativamente aos outros dois grupos (tercil mediano e inferior de IMM). Esta vantagem é percebida no início do acompanhamento e se mantém ao longo de 24 e até de 60 meses de seguimento. Embora o sexo feminino tenha massa muscular menor que o masculino, não se observou diferença de mortalidade associada ao sexo. Apesar de o tempo ser fator que interfira na mortalidade, tempo em HD não se associou a morte por qualquer causa e apenas a idade do participante foi significativa.

A relação entre composição corporal e mortalidade sugere que a massa muscular mais elevada é fator importante para sobrevida em HD. Independente da porcentagem de gordura corporal, participantes com mais massa muscular tiveram sobrevida mais longa. Estudos prévios mostraram desnutrição energético-proteica como fator de risco para mortalidade aumentada, em obesos com a, assim chamada, sarcopenia obesa (HONDA, 2007; IKIZLER, 2007). É possível especular que indivíduos obesos, mas com mais massa muscular, exibam taxa de mortalidade menor que obesos com baixa massa muscular. A lição a fazer é de que, mais que a gordura corporal, é quantidade de músculo que confere aumento de sobrevida. Na DRCT há declínio progressivo da massa magra corporal - indicativo de catabolismo. A partir dos resultados observados nesta coorte, considera-se essencial a manutenção, ou o aumento da massa muscular, para benefício dos pacientes (MAJCHRZAK, 2007).

2.4.2.1 CONCLUSÃO COMPOSIÇÃO CORPORAL

O “paradoxo da obesidade” não se confirmou na coorte estudada. Fatores como: idade, tempo em HD, tempo de acompanhamento da coorte, critério de classificação nutricional e diferenças entre populações estudadas - que podem ter efeito sobre a mortalidade – podem ser responsáveis pelo falso paradoxo. Os presentes achados sugerem que excesso de gordura corporal não seja vantajoso à sobrevida em HD, diferentemente da quantidade de massa muscular, que parece exercer efeito protetor. A deposição anormal de gordura pode não ser benéfica a pacientes em HD, ainda que não se tenha observado qualquer efeito negativo na

mortalidade. Em longo prazo, acúmulo de gordura pode ser prejudicial, ao contribuir para o aparecimento de distúrbios metabólicos significativos.

A associação observada entre massa muscular e mortalidade só ocorreu pela análise dos componentes corporais - o IMC, apenas, não teria predito este efeito. Os dados reforçam a importância da análise da composição corporal para o prognóstico de pacientes em HD. A DSM-BIA se mostrou eficaz nesta avaliação e no acompanhamento longitudinal de mudanças nos componentes corporais da coorte.

2.4.3 DISCUSSÃO SINTOMAS DE DEPRESSÃO

Depressão é a alteração psiquiátrica mais comum em pacientes com DRCT, porém permanece significativamente subdiagnosticada, provavelmente pela sobreposição de seus sintomas com os de DRC. É um indicador de pior prognóstico e se associa com aumento de mortalidade e hospitalização (HALEN, 2012). Este estudo longitudinal demonstra que SD estiveram fortemente associados com PCR-us (marcador inflamatório), fósforo e QV mais baixa. Apesar de não alcançar significância estatística, pacientes com ausência de SD apresentaram taxa de sobrevida maior, aos 24 meses. A prevalência de SD (31%) esteve dentro do esperado para uma população em HD, ainda que, na mesma Unidade de HD e utilizando o mesmo instrumento de avaliação, mas usando como ponto de corte o escore 14 do BDI, observou-se prevalência mais alta de SD (55%) (DIEFENTHAELER, 2008). Há considerável variação na prevalência de SD em pacientes submetidos a HD, por adoção de critérios heterogêneos para diagnóstico e por uso de diferentes pontos de corte (COHEN, 2007; KIMMEL, 2007).

Ao empregar o BDI como instrumento de avaliação, recomenda-se adotar pontos de corte específicos para DRC, geralmente superiores aos aplicados à população geral (PRELJEVIC, 2012). Uma série de estudos tem relatado que o BDI, com ponto de corte entre 14 e 16, tem o melhor desempenho no diagnóstico clínico de SD em DRCT (CRAVEN, 1988; WATNICK, 2005; HEDAYATI, 2006). Já Hedayati e cols. sugerem que $BDI \geq 11$, seja um limiar sensível e específico para esta população (HEDAYATI, 2009b). No presente estudo, optou-se pelo escore 15 como

ponto de corte, pois, aparentemente, apresenta maior sensibilidade e especificidade em pacientes com DRCT (KIMMEL, 2007). A pontuação máxima do questionário é 63 pontos; a coorte apresentou variação de 0 a 51 pontos (BECK, 1961). Alguns pacientes não apresentavam SD, enquanto outros mostravam grau elevado. Foi sugerido que pacientes incidentes em HD – no primeiro ano de tratamento – estejam expostos a maior carga de SD (WATNICK, 2003; CHILCOT, 2013). Este dado é contraditório: estudo prévio relata que SD acompanham o paciente ao longo da DRC, podendo variar no decorrer do tratamento e dependendo dos resultados clínicos, complicações e os efeitos adversos do tratamento (GRIVA, 2010). Embora sem significância estatística, observou-se que o grupo com SD era o que estava em tratamento por HD há mais tempo. Pacientes com DRCT estão fragilizado pela doença, e com limitações impostas pelo tratamento, fatores que o impedem de utilizar mecanismos compensatórios para resolver os conflitos cotidianos. Esta pode ser uma razão pela qual os pacientes com mais tempo de tratamento apresentem SD.

A QV de pacientes com DRCT está comprometida e, se deprimidos, têm risco maior para redução da QV (SONI, 2010). Estudo transversal com 190 pacientes com DRCT sugeriu que a presença de SD foi causa de menor QV (KHALIL, 2014). A QV da coorte diferiu entre grupos (com e sem SD). Longitudinalmente, os que apresentavam SD foram capazes de melhorar a QV, aumentando a pontuação em todos os domínios da QV, enquanto os sem SD mantiveram ou reduziram as pontuações. Mesmo com essas mudanças ao longo do tempo, o grupo sem SD manteve pontuação do questionário WHOQOL-bref acima da do grupo com SD. A HD é uma terapia imprescindível à sobrevivência do paciente com DRCT ocupando, pelo menos, um turno do dia, três vezes por semana - período considerável da rotina diária é dedicado, exclusivamente, ao tratamento de saúde. Isso, possivelmente afeta sua percepção de QV. Os dados sugerem que a QV em HD se modifica com o tempo e se associa a SD. Todos os domínios da avaliação de QV se correlacionaram com o escore do BDI, demonstrando coerência entre os dois questionários (RICARDO, 2010).

A associação de inflamação e depressão é observada por concentrações mais altas de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-6 e fator de necrose tumoral)

em pacientes deprimidos, em comparação a indivíduos saudáveis. Estas citocinas estão envolvidas na resposta inflamatória de fase aguda, mas não há evidência para relação de causa e efeito com depressão. Entretanto, sabe-se que depressão é acompanhada por ativação do sistema de resposta inflamatória (DOWLATI, 2010). No estudo atual, verificou-se maior concentração de PCR-us em indivíduos sem SD, sugerindo interação negativa entre inflamação e depressão (RAISON, 2006). A relação de inflamação com SD foi demonstrada em estudo transversal que arrolou 146 pacientes em HD. Pacientes com SD tinham concentração média elevada de interleucina-6 e reduzida de albumina (HUNG, 2011). Não houve, no presente estudo, associação de PCR-us com albumina, possivelmente, pelo pequeno número de desnutridos, ou por estarem os pacientes bem nutridos - a média da albumina sérica da coorte esteve dentro dos limites normais. Cilan e cols. observaram concentrações mais altas de citocinas pró-inflamatórias em grupo em HD, comparado a grupo controle, hígido. Isto não ocorreu entre pacientes em HD - com e sem depressão, tornando difícil estabelecer qual o fator inflamatório: DRCT, ou depressão (CILAN, 2012). Estudo longitudinal, que acompanhe pacientes com DRC desde fases anteriores à de DRCT será útil no estabelecimento da relação de causa e efeito da associação. Apesar de desnutrição e inflamação estarem relacionadas a depressão, o escore MIS não foi diferente entre grupos (CHOI, 2012). Entretanto, longitudinalmente houve progressão de pontuação do escore MIS, independente da presença de SD, reforçando o papel da inflamação na DRC. Concentração média de fósforo sérico mais baixa foi observada no grupo com SD, sugerindo nutrição inadequada e confirmando dados anteriores mostrando forte correlação negativa entre depressão e concentração de fósforo. Indivíduos deprimidos apresentaram concentração de albumina sérica mais baixa (NG, 2014). Aparentemente, a relação não parece ter causa específica. Pode ter ocorrido ao acaso, ou por que SD comprometam a nutrição do paciente com DRCT (KOO, 2003).

Além da avaliação do IMC, realizou-se avaliação da composição corporal, no presente estudo. Foi anteriormente descrita relação de IMC e albumina com depressão (PRELJEVIC, 2011; HSU, 2013). Não se encontrou essa relação, mas há sugestão para efeito protetor da massa muscular para o desfecho morte por qualquer causa. Na coorte, observou-se que aparentemente, indivíduos com DS têm mais gordura corporal e menos massa muscular. Com tal resultado, e a forte

correlação entre BDI e domínio físico da QV, é possível supor que pacientes com SD sejam menos fisicamente ativos do que os sem DS.

Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre grupos. Outros estudos relacionaram depressão com risco aumentado de morte na DRCT (PALMER, 2013; FARROKHI, 2014). Provavelmente, SD e mortalidade estão associados à DRCT. Zimmermann e cols. Acompanharam, por oito anos, coorte com 125 pacientes com características semelhantes aos do presente estudo e demonstraram que mortalidade esteve associada à idade, à modalidade de tratamento de substituição da função renal (HD ou diálise peritoneal) e à presença de depressão. Transplante renal foi o principal fator associado a menor mortalidade (ZIMMERMANN, 2006). É provável que, após um transplante renal bem sucedido, pacientes anteriormente deprimidos tivessem remissão ou redução dos SD. No presente estudo se observou correlação da idade com mortalidade por qualquer causa - relação que poderia se esperar na coorte.

2.4.3.1 CONCLUSÃO SINTOMAS DE DEPRESSÃO

Observou-se alta prevalência de SD, que não se relacionaram com mortalidade. Pela variação encontrada no escore BDI, conclui-se que há pacientes com DRCT que não apresentam SD, que enfrentam a doença de forma positiva, enquanto há outros que mostram elevada carga de SD. O escore BDI correlacionou significativamente com os componentes físico e psicológico do WHOQOL-bref. Marcadores nutricionais não se relacionaram com SD. Entre os componentes corporais, a massa muscular parece ter efeito protetor para o desfecho morte por qualquer causa. Houve associação de SD com fósforo sérico. Acompanhamento, com avaliação periódica da QV e para a presença de SD, poderá gerar medidas que melhorem as condições de vida dos pacientes com DRCT, em HD. O objetivo do tratamento não deve ser apenas prolongar a vida, mas prover adequada QV.

2.4.4 DISCUSSÃO QUEMERINA

A associação entre concentrações séricas de quemerina e PCR-us, lipídios e fósforo, em pacientes com DRCT em tratamento por HD foi evidenciada no presente estudo. Associação da concentração sérica de quemerina com a porcentagem de gordura corporal e com a circunferência da cintura aumentada também foi verificada. A concentração sérica de quemerina se associou a hipertensão arterial e à presença de síndrome metabólica. Há sugestão, ainda que tênue, de que indivíduos com concentrações baixas de quemerina possam estar expostos a maior risco de morte: o presente estudo verificou taxas de sobrevida diferentes para os grupos quemerina *baixo* e *médio/alto*, porém sem significância estatística. Isso contraria estudo prévio que sugeriu redução de mortalidade entre pacientes com DRCT e altas concentrações séricas de quemerina (YAMAMOTO, 2010). É possível que o aumento do número de participantes na presente coorte mostre mais claramente o efeito observado.

Pacientes desnutridos em HD têm maior risco de morte (TOLEDO, 2013). Entretanto, no presente estudo, apenas um paciente foi classificado como desnutrido. A concentração sérica de quemerina não se relacionou com o grupo nutricional, porém, pacientes no tercil inferior de distribuição da concentração sérica podem ter tido menor taxa de sobrevida. A análise de sobrevida não permite verificar efeito preditor da quemerina para desfecho.

Poucos estudos têm investigado a relação entre quemerina sérica e composição corporal, na DRCT. Aparentemente, a expressão de adipocinas aumenta em proporção ao aumento de volume das células adiposas. No tecido adiposo visceral, o volume de adipócitos é maior, comparativamente a adipócitos do tecido subcutâneo (IBRAHIM, 2010). Porcentagem maior de indivíduos com aumento da circunferência da cintura tinha, também, concentrações mais altas de quemerina. Quemerina parece se relacionar com aumento de gordura corporal total, especialmente da gordura visceral, em indivíduos com DRCT em HD. Essa associação foi evidenciada entre os dois grupos - *baixo* e *médio/alto* - tornando-se ainda mais evidente quando se separam os grupos por tercil de concentração de quemerina. É interessante notar que estudos anteriores, em populações submetidas a HD, não encontraram esta correlação (YAMAMOTO, 2010; PFAU, 2010).

Além de associação com síndrome metabólica e hipertensão arterial, concentrações mais altas de quemerina se associaram com PCR-us - um marcador de inflamação, corroborando dados obtidos previamente (LEHRKE, 2009; ROMAN, 2012). Estado inflamatório crônico tem sido frequentemente demonstrado em indivíduos com DRCT, independentemente do estado nutricional, possivelmente associado à DRCT e HD (CARRERO, 2010; HSU, 2014). É possível conjecturar que a elevação de quemerina se dê em resposta à inflamação. Entretanto, seria a elevação da concentração de quemerina relacionada a aumento de volume das células do tecido adiposo, ou resposta à inflamação que acompanha o paciente em HD? Paradoxalmente, as concentrações de PCR-us se associaram com o desfecho óbito por qualquer causa, enquanto as concentrações de quemerina tiveram efeito protetor, independentemente do tempo em HD. Outros componentes corporais, como massa muscular e massa óssea, não se relacionam com a concentração de quemerina.

As ações da quemerina não estão totalmente esclarecidas, mas há evidências sugerindo que possa desempenhar duplo papel, em relação à inflamação (CATALÁN, 2013). Experimentalmente, a quemerina inibiu a produção de mediadores pró-inflamatórios e induziu a expressão do mRNA de citocinas anti-inflamatórias (CASH, 2008). Também, aumentou a mobilização de macrófagos, reduzindo simultaneamente o recrutamento e a ativação de neutrófilos (LUANGSAY, 2009). Em seres humanos, a ação anti-inflamatória esteve presente em homens com excesso de peso e síndrome metabólica, expostos a sobrecarga oral de gordura. No período pós-prandial, a quemerina teve concentração significativamente reduzida, sugerindo resposta anti-inflamatória (WESTERINK, 2014). Se este efeito variável - de incremento ou redução da inflamação - for confirmado, os achados atuais, associando alta concentração de quemerina, inflamação mais intensa e menor risco de morte sugeririam que a liberação aumentada de quemerina tem um efeito anti-inflamatório na DRCT. A quemerina poderia desempenhar papel protetor semelhante ao da adiponectina, na DRCT (ABDALLAH, 2012; AMIRA, 2012).

Estudos prévios sugeriram que pacientes em HD crônica têm níveis de quemerina sérica mais elevada, comparativamente a indivíduos hígidos. Quemerina se associou positivamente com fósforo sérico e negativamente com a taxa de

filtração glomerular, em pacientes com DRC (PFAU, 2010). Entretanto, a forma de apresentação do referido estudo não permite avaliação metodológica mais precisa. Dados semelhantes resultaram de estudo que comparou pacientes em HD e três meses após transplante renal. O número de participantes, porém, foi relativamente reduzido. Adicionalmente, modificação de função renal, seguindo-se a um transplante renal poderia modificar as concentrações de quemerina (RUTKOWSKI, 2012). Contrariamente a estes achados, não se observou relação significativa entre concentrações séricas de quemerina e de creatinina, mas correlação negativa com a concentração de fósforo sérico.

É interessante notar que indivíduos com menores concentrações de quemerina também apresentaram as menores concentrações de frações lipídicas relacionadas com doença ateromatosa: colesterol total e LDL. Entretanto, este foi o grupo com mais alta taxa de mortalidade. Aparentemente, pacientes com DRCT e baixas concentrações séricas de colesterol total e de LDL têm mortalidade por qualquer causa e por doença cardiovascular mais elevada (KILPATRICK, 2007).

Devem-se reconhecer limitações no estudo da quemerina na DRCT. A análise foi feita em número relativamente pequeno de indivíduos. Ainda, indivíduos prevalentes, além de incidentes foram arrolados. Entretanto, o tempo de exposição a HD não se correlacionou com mortalidade por qualquer causa, ou com mortalidade cardiovascular. É possível que diferenças significativas sejam evidenciadas em amostra maior.

2.4.4.1 CONCLUSÃO QUEMERINA

O estudo avaliou a concentração sérica de quemerina, suas relações com outras variáveis de impacto conhecido na evolução e em desfechos, de pacientes com DCRT. Não foi possível, como sugerido por estudo anterior (YAMAMOTO, 2010), associar concentrações mais altas de quemerina com efeito protetor em mortalidade. Entretanto, ao se avaliar curvas de sobrevivência, há sugestão para este efeito. Ainda que a população em estudo tenha incluído pacientes prevalentes e incidentes em HD, o tempo em HD não teve efeito significativo sobre desfechos, sugerindo que a concentração de quemerina seja independente do tempo de exposição a HD. Contrariamente a estudos anteriores, a população arrolada estava

em HD por período relativamente longo, com acesso vascular permanente, e sem sinais evidentes de inflamação. A concentração sérica de quequerina e o percentual de gordura corporal não se alteraram significativamente, ao longo do acompanhamento.

Os presentes dados sugerem que quequerina se relaciona com distúrbios metabólicos e inflamatórios - presentes em indivíduos com DRCT, em HD. Tendo em conta dados de estudos anteriores a este, bem como os dados aqui apresentados, sugere-se que a quequerina possa assumir um papel anti-inflamatório na DRCT e que sua elevação se dê em resposta a inflamação crônica.

2.4.5 LIMITAÇÕES

Há várias possíveis limitações no presente estudo. Primeiramente, o estudo foi conduzido em um único centro. A viabilidade de um estudo multicêntrico permitindo a inclusão de um número maior de indivíduos não se concretizou, por não ser portátil o equipamento de bioimpedância usado. Depois, os participantes não foram avaliados por psiquiatra, para confirmar o diagnóstico clínico de depressão. Apenas respostas subjetivas do participante ao questionário BDI foram analisadas, ainda que este esteja validado e seja amplamente empregado na verificação de sintomas de depressão (CHILCOT, 2011). Ainda, as avaliações foram realizadas em intervalos de 12 meses, não se podendo excluir a possibilidade de alguns pacientes terem apresentado mudanças de curta duração: no estado nutricional, de SD, na percepção da QV ou em parâmetros bioquímicos, que não fossem percebidas. Entretanto, todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo examinador, diminuindo a possibilidade de viés na coleta de dados.

Embora pacientes incidentes e prevalentes em HD tenham sido incluídos, as análises pelo modelo linear misto foram feitas com ajuste para tempo em HD.

Esta é uma coorte prospectiva, em acompanhamento com metodologia cuidadosa, incluindo integridade dos dados e uso de modelo dependente do tempo na análise de medidas repetidas, a cada doze meses. Entretanto, para confirmação

e esclarecimento dos fatores envolvidos no efeito da composição corporal na sobrevida em HD, estudo longitudinal de pelo menos uma década é necessário.

Perspectivas futuras

2.5 PERSPECTIVAS FUTURAS

Com os dados coletados nesta tese, há um terceiro artigo em fase final de preparação. Aborda a composição corporal dos pacientes em HD, a evolução dos parâmetros clínicos e antropométricos e sua relação com sobrevida. A submissão do artigo finalizado está prevista para final de fevereiro. A partir de dados originados do presente estudo, mas ainda não analisados, existe material para elaboração de mais dois artigos.

Este foi um projeto inédito para o Grupo de Pesquisa em Nefrologia, que inicia o acompanhamento sistemático de pacientes atendidos no Serviço de Nefrologia do HSL/PUCRS e em tratamento dialítico, através de uma coorte prospectiva. Os resultados são promissores e se dará seguimento ao trabalho, pela inclusão de novos pacientes e de novas variáveis de estudo.

Além da ampliação da coorte, pretende-se acompanhar pacientes que abandonaram o seguimento, por transplante renal. Isto abrirá possibilidades para avaliar mudanças de composição corporal, de parâmetros bioquímicos e as relações com desfecho; estudar variabilidade genética e suas interações com nutrição e composição corporal destes pacientes.

Para expandir o conhecimento sobre adipocitocinas na doença renal crônica, serão mantidas as investigações dessas moléculas, permitindo melhor entender suas relações com distúrbios metabólicos e inflamatórios, além de revelar novas possíveis interações na DRCT.

Conclusão

3 CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados se pode concluir que:

- Neste estudo, não se encontrou associação entre estado nutricional, SD e QV, como em estudos anteriores;
 - Os parâmetros antropométricos e de composição corporal tiveram pouca variação ao longo do acompanhamento e as variações, quando presentes, estiveram associadas, principalmente, a sexo e idade; houve tendência a aumento da circunferência da cintura, conforme a progressão do grupo nutricional;
 - Os participantes, em sua maioria, eram indivíduos com estado nutricional *padrão*, classificados pela percentagem de gordura corporal;
 - Há alta prevalência de inflamação na coorte, sendo PCR-us e MIS, os parâmetros com significativa variação ao longo do acompanhamento;
 - Estado nutricional não comprometeu QV; o domínio físico esteve comprometido, independentemente do estado nutricional;
 - Os pacientes tiveram elevada mortalidade ao fim de 60 meses. Causa cardiovascular foi a principal causa de óbito. Massa muscular foi fator protetor para desfecho, enquanto a gordura corporal não se associou a este;
 - Houve prevalência relativamente elevada de sintomas depressivos, que se mantiveram ao longo do acompanhamento. No entanto, a qualidade de vida foi relativamente boa, com maior comprometimento do domínio físico;
 - Há sugestão de que concentração elevada de quemerina exerça efeito protetor na mortalidade;
 - A elevação de quemerina pode ocorrer em resposta a inflamação crônica e desempenhar papel anti-inflamatório da DRCT.
-

Referências

4 REFERÊNCIAS

ABBAS SR, ZHU F, LEVIN NW. Bioimpedance Can Solve Problems of Fluid Overload. **J Ren Nutr**. v. 31, doi: 10.1053/j.jrn.2014.10.014. 2014.

ABDALLAH E, et al. Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients. **Kidney Blood Press Res**. v. 35, p. 247-253, 2012.

ALEXOPOULOS N, KATRITSIS D, RAGGI P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. **Atherosclerosis**. v. 233, p. 104-112, 2014.

ALMEIDA SG, et al. The association of markers of oxidative-inflammatory status with malnutrition in hemodialysis patients with serum ferritin lower than 500 ng/mL. **J Bras Nefrol**. v. 35, p. 6-12, 2013.

AMIRA OC, et al. Adiponectin and atherosclerosis risk factors in African hemodialysis patients: a population at low risk for atherosclerotic cardiovascular disease. **Hemodial Int**. v. 16, p. 59-68, 2012.

AMPARO FC, et al. Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in nondialyzed chronic kidney disease patients. **Nephrol Dial Transplant**. pii: gfu380. [Epub ahead of print], 2014.

ANSELL BJ, et al. Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. **Circulation**.; v. 108, p. 2751–2756, 2003.

ANTLANGER M, et al. Fluid overload in hemodialysis patients: a cross-sectional study to determine its association with cardiac biomarkers and nutritional status. **BMC Nephrol**. doi: 10.1186/1471-2369-14-266. 2013.

AVRAMOVIC M, STEFANOVIC V. Health-related quality of life in different stages of renal failure. **Artif Organs**. V. 36, p. 581-589, 2012.

BARRETO DV, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. **Kidney Int**. v. 77, p. 550-556, 2010.

BARROS A, et al. Nutritional status evaluated by multi-frequency bioimpedance is not associated with quality of life or depressive symptoms in hemodialysis patients. **Ther Apher Dial**. v. 15, p. 58-65, 2011.

BARROS A, et al. Pacientes em hemodiálise: estado inflamatório e massa magra corporal. **Sci Med**. v. 24, p. 6-10, 2014.

BEBERASHVILI I, et al. Nutritional and inflammatory status of hemodialysis patients in relation to their body mass index. **J Ren Nutr.** v. 19, p. 238-247, 2009.

BECK AT, et al. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry.** v. 4, p. 53-63, 1961.

BEDDHU S, et al. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol.** v. 14, p. 2366–2372, 2003. a

BEDDHU S, et al. Creatinine production, nutrition, and glomerular filtration rate estimation. **J Am Soc Nephrol.** v. 14, p. 1000-1005, 2003. b

BEVC S, SABIC S, HOJS R. Atherosclerosis in hemodialysis patients – the role of microinflammation. **Ren Fail.** v. 30, p. 1012-1016, 2008.

BILGIC A, et al. Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. **J Ren Nutr.** v. 6, p. 381-388, 2007.

BLAKE GJ, RIDKER PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. **J Intern Med.** v. 252, p. 283-294, 2002.

BOATENG EA, EAST L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. **J Ren Care.** v. 37, p. 190-200, 2011.

BOLLAND MJ, et al. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. **Bone.** v. 38, p. 317–321, 2006.

BOZAOGLU K, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. **Endocrinology.** v. 148, p. 4687-4694, 2007.

BRADBURY BD, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Clin J Am Soc Nephrol.** v. 2, p. 89-99, 2007.

BUFALINO C, et al. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies. **Brain Behav Immun.** v. 31, p. 31-47, 2013.

CABEZAS-RODRIGUEZ I, et al. Influence of body mass index on the association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. **Clin J Am Soc Nephrol.** v. 8, p. 1725-1733, 2013.

CALADO IL, et al. Diagnóstico nutricional de pacientes em hemodiálise na cidade de São Luís (MA). **Rev Nutr Campinas.** v. 22, p. 687-696, 2009.

CARRERO JJ, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. **Clin Nutr.** v. 27, p. 557-564, 2008.

CARRERO JJ, STENVINKEL P. Inflammation in end-stage renal disease-what have we learned in 10 years? **Semin Dial.** v. 23, p. 498-509, 2010.

CARVALHO LK, et al. Annual variation in body fat is associated with systemic inflammation in chronic kidney disease patients Stages 3 and 4: a longitudinal study. **Nephrol Dial Transplant**. v. 27, p. 1423-1428, 2012.

CASH JL, et al. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. **J Exp Med**. v. 205, p. 767-75, 2008.

CATALÁN V, et al. Increased levels of chemerin and its receptor, chemokine-like receptor-1, in obesity are related to inflammation: tumor necrosis factor- α stimulates mRNA levels of chemerin in visceral adipocytes from obese patients. **Surg Obes Relat Dis**. v. 9, p. 306-14, 2013.

CHAN M, et al. Malnutrition (subjective global assessment) scores and serum albumin levels, but not body mass index values, at initiation of dialysis are independent predictors of mortality: a 10-year clinical cohort study. **J Ren Nutr**. v. 22, p. 547-557, 2012.

CHERTOW GM, et al. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. **Kidney Int**. v. 57, p. 1176-1181, 2000.

CHEUNG WW, PAIK KH, MAK RH. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**. v. 25, p. 711-24, 2010.

CHILCOT J, et al. An association between depressive symptoms and survival in incident dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**. v. 26, p. 1628-1634, 2011.

CHILCOT J, et al. Distinct Depression Symptom Trajectories over the First Year of Dialysis: Associations with Illness Perceptions. **Ann Behav Med**. v. 45, p. 78-88, 2013.

CHOI MJ, et al. The malnutrition-inflammation-depression-arteriosclerosis complex is associated with an increased risk of cardiovascular disease and all-cause death in chronic hemodialysis patients. **Nephron Clin Pract**. v. 122, p. 44-52, 2012.

CHUNG W, et al. Low resistin level is associated with poor hospitalization-free survival in hemodialysis patients. **J Korean Med Sci**. v. 27, p. 377-381, 2012.

CILAN H, et al. Relationship between depression and proinflammatory cytokine levels in hemodialysis patients. **Ren Fail**. v. 34, p. 275-278, 2012.

COHEN SD, et al. Screening, diagnosis, and treatment of depression in end-stage renal disease patients. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 2, p. 1332-1342, 2007.

COLMAN S, et al. The nutritional and inflammatory evaluation in dialysis patients (NIED) study: overview of the NIED study and the role of dietitians. **J Ren Nutr**. v. 15, p. 231-243, 2005.

COMBE C, et al. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. **Am J Kidney Dis.** v. 44, (5 Suppl 2) p. 39-46, 2004.

CORDEIRO AC, et al. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein–energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant.** v. 25, p. 562-568, 2010.

CRAVEN JL, RODIN GM, LITTLEFIELD C. The Beck Depression Inventory as a screening device for major depression in renal dialysis patients. **Int J Psychiatry Med.** v. 18, p. 365–374, 1988.

CUKOR D, et al. A Preliminary Investigation of Depression and Kidney Functioning in Patients with Chronic Kidney Disease. **Nephron Clin Pract.** v. 122, p. 139–145, 2012.

DAUGIRDAS JT, VAN STONE JC. Physiological principles and urea kinetic modeling. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, eds. **Handbook of Dialysis.** 4th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 25-58.

DAVENPORT A. Differences in prescribed Kt/V and delivered haemodialysis dose--why obesity makes a difference to survival for haemodialysis patients when using a 'one size fits all' Kt/V target. **Nephrol Dial Transplant.** v. 28, Suppl 4, p. 219-223, 2013.

DE JAGER DJ, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. **JAMA.** v. 28, p. 1782-1789, 2009.

DE MUTSERT R, et al. Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. **J Am Soc Nephrol.** v. 18, p. 967–974, 2007.

DE MUTSERT R, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. **J Ren Nutr.** v. 19, p. 127-135, 2009.

DERVISOGLU E, et al. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? **J Ren Nutr.** v. 18, p. 332-337, 2008.

DIEFENTHAELER EC, et al. Is depression a risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients? **Rev Bras Psiquiatr.** v. 30, p. 99-103, 2008.

DOWLATI Y, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **Biol Psychiatry.** v. 67, p. 446–457, 2010.

DUMLER F, KILATES C. Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients. **J Ren Nutr.** v. 15, p. 148-151, 2005.

ELEWA U, et al. Cardiovascular risk biomarkers in CKD: the inflammation link and the road less traveled. **Int Urol Nephrol**. v. 44, p. 1731-1744, 2012.

FARROKHI F, et al. Association Between Depression and Mortality in Patients Receiving Long-term Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Am J Kidney Dis**. v. 63, p. 623-35, 2014.

FEROZE U, et al. Mental Health, Depression, and Anxiety in Patients on Maintenance Dialysis. **Iran J Kidney Dis**. v. 4, p. 173-180, 2010.

FEROZE U, et al. Quality-of-life and mortality in hemodialysis patients: roles of race and nutritional status. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 6, p. 1100-1111, 2011.

FLEGAL KM, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**. v. 2, p. 71-82, 2013.

FOUQUE D, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. **Kidney Int**. v. 73, p. 391-398, 2008.

GALLAGHER D, et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. **Am J Clin Nutr**. v. 72, p. 694-701, 2000.

GORALSKI KB, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. **J Biol Chem**. v. 282, p. 28175-28188, 2007.

GORESTEIN C, ANDRADE L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev Psiq Clín**. v. 25, p. 245-250, 1998.

GRACIA-IGUACEL C, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. **Nephrol Dial Transplant**. v. 28, Suppl 4, p. 175-181, 2013.

GRETHEN E, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 97, p. 1655-1662, 2012.

GRIVA K, et al. An evaluation of illness, treatment perceptions, and depression in hospital-vs. home-based dialysis modalities. **J Psychosom Res**. v. 69, p. 363-370, 2010.

GUIDA B, et al. Impedance vector distribution by body mass index and conventional bioelectrical impedance analysis in obese women. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v. 13, p. 72-79, 2003.

HALEN NV, et al. Depression and mortality in end-stage renal disease. **Curr Psychiatry Rep**. v. 14, p. 36-44, 2012.

HAMOUI N, ANTHONE G, CROOKES PF. Calcium metabolism in the morbidly obese. **Obes Surg**. v. 14, p. 9-12, 2004.

HEDAYATI SS, et al. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. **Kidney Int**. v. 69, p. 1662–68, 2006.

HEDAYATI SS, FINKELSTEIN FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. **Am J Kidney Dis**. v. 54, p. 741–752, 2009. a

HEDAYATI SS, et al. Validation of depression screening scales in patients with CKD. **Am J Kidney Dis**. v. 54, p. 433–439, 2009. b

HEDAYATI SS, et al. Association Between Major Depressive Episodes in Patients With Chronic Kidney Disease and Initiation of Dialysis, Hospitalization, or Death. **JAMA**. v. 19, p. 1946-1953, 2010.

HEDAYATI SS, YALAMANCHILI V, FINKELSTEIN FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Kidney Int**. v. 81, p. 247-55, 2012.

HERSELMAN M, et al. Relationship between body mass index and mortality in adults on maintenance hemodialysis: a systematic review. **J Ren Nutr**. v. 20, p. 281-292, 2010.

HONDA H, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. **Am J Clin Nutr**. v. 86, p. 633-638, 2007.

HSU CY, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. **Ann Intern Med**. v. 144, p. 21-28, 2006.

HSU HJ, et al. Association between uremic toxins and depression in patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis. **General Hospital Psychiatry**. v. 35, p. 23–27, 2013.

HSU HJ, et al. The association of uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients. **PLoS One**. v. 9, doi: 10.1371/journal.pone.0102691. 2014.

HUNG A, et al. Determinants of C-reactive protein in chronic hemodialysis patients: relevance of dialysis catheter utilization. **Hemodial Int**. v. 12, p. 236-243, 2008.

HUNG KC, et al. Serum IL-6, albumin and comorbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant**. v. 26, p. 658-664, 2011.

IBRAHIM MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obes Rev**. 2010; 11(1):11-8.

IKIZLER TA. Protein and energy intake in advanced chronic kidney disease: how much is too much? **Semin Dial.** v. 20, p. 5-11, 2007.

ISHIMURA E, et al. Significant positive association between parathyroid hormone and fat mass and lean mass in chronic hemodialysis patients. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 98, p. 1264-1270, 2013.

JAFFRIN MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** v. 12, p. 482-486, 2009.

JIALAL I, DEVARAJ S, VENUGOPAL SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? **Hypertension.** v. 44, p. 6-11, 2004.

JOVEN J, et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. **Kidney Int.** v. 43, p. 410-418, 1993.

KALAITZIDIS RG, SIAMOPOULOS KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. **Int Urol Nephrol.** v. 43, p. 771-784, 2011.

KALANTAR-ZADEH K, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis.** v. 38, p. 1251-1263, 2001.

KALANTAR-ZADEH K, et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. **Am J Clin Nutr.** v. 80, p. 299-307, 2004.

KALANTAR-ZADEH K, et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. **Am J Clin Nutr.** v. 81, p. 543-54, 2005.

KALANTAR-ZADEH K, et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. **Am J Clin Nutr.** v. 83, p. 202-210, 2006.

KALANTAR-ZADEH K, et al. Risk factor paradox in wasting diseases. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** v. 10, p. 433-442, 2007.

KALANTAR-ZADEH K, et al. The obesity paradox and mortality associated with surrogates of body size and muscle mass in patients receiving hemodialysis. **Mayo Clin Proc.** v. 85, p. 991-1001, 2010.

KALANTAR-ZADEH K, et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. **Nat Rev Nephrol.** v. 31, p. 369-384, 2011.

KAMIMURA MA, et al. Visceral obesity assessed by computed tomography predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** v. 23, p. 891-897, 2013.

KAZORY A, et al. Obesity and atherosclerotic events in chronic hemodialysis patients: a prospective study. **Nephrol Dial Transplant.** v. 28, Suppl 4, p. 188-194, 2013.

KENNEL KA, DRAKE MT, HURLEY DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. **Mayo Clin Proc.** v. 85, p. 752-757, 2010.

KHALIL AA, ABED MA. Perceived social support is a partial mediator of the relationship between depressive symptoms and quality of life in patients receiving hemodialysis. **Arch Psychiatr Nurs.** v. 28, p. 114-118, 2014.

KILPATRICK RD, et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. **J Am Soc Nephrol.** v. 18, p. 293-303, 2007.

KIM SR, et al. Relationship of visceral and subcutaneous adiposity with renal function in people with type 2 diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant.** v. 26, p. 3550-3555, 2011.

KIMMEL P, et al. Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. **Adv Chronic Kidney Dis.** v. 14, p. 328-334, 2007.

KOO JR, et al. Association of depression with malnutrition in chronic hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis.** v. 41, p. 1037-1042, 2003.

KOO JR, et al. Treatment of depression and effect of antidepressant treatment on nutritional status in chronic hemodialysis patients. **Am J Med Sci.** v. 329, p. 1-5, 2005.

KOVESDY CP, ANDERSON JE, KALANTAR-ZADEH K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. **Am J Kidney Dis.** v. 49, p. 581-591, 2007.

KOVESDY CP, KALANTAR-ZADEH K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition in dialysis patients. **Semin Dial.** v. 25, p. 423-427, 2012.

KYLE UG, et al. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. **Clin Nutr.** v. 23, p. 1226-1243, 2004.

LAWS RA, TAPSELL LC, KELLY J. Nutritional status and its relationship to quality of life in a sample of chronic hemodialysis patients. **J Ren Nutr.** v. 10, p. 139-147, 2000.

LEAL VO, et al. Is a body mass index of 23 kg/m² a reliable marker of protein-energy wasting in hemodialysis patients? **Nutrition.** v. 28, p. 973-977, 2012.

LEAL Vde O, MAFRA D. Adipokines in obesity. **Clin Chim Acta.** v. 18, p. 87-94, 2013.

LEAVEY SF, et al. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis.** v. 31, p. 997-1006, 1998.

LEE CT, et al. Association between C-reactive protein and biomarkers of bone and mineral metabolism in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional study. **J Ren Nutr**. v. 19, p. 220-227, 2009.

LEHRKE M, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. **Eur J Endocrinol**. v. 161, p. 339-344, 2009.

LEVEY AS, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? **Am J Kidney Dis**. v. 32, p. 853-906, 1998.

LEVY NB. What is psychonephrology? **J Nephrol**. v. 21, Suppl 13, p. S51-53, 2008.

LIU SW, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. 71, p. 202-207, 2009.

LOK CE, FOLEY R. Vascular access morbidity and mortality: trends of the last decade. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 8, p. 1213-1219, 2013.

LUANGSAY S, et al. Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. **J. Immunol**. v. 183, p. 6489-6499, 2009.

MAJCHRZAK KM, et al. Body composition and physical activity in end-stage renal disease. **J Ren Nutr**. 2007; 17(3):196-204.

MARTINOLI R, et al. Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. **Acta Diabetol**. v. 40, Suppl 1, p. S203-206, 2003.

MARTINSON M, et al. Associations of Body Size and Body Composition with Functional Ability and Quality of Life in Hemodialysis Patients. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 6, p. 1082-1090, 2014.

MATHEW S, et al. Body composition monitoring and nutrition in maintenance hemodialysis and CAPD patients-a multicenter longitudinal study. **Ren Fail**. v. 37, p. 66-72, 2015.

MEKKI K, et al. Hemodialysis duration impairs food intake and nutritional parameters in chronic kidney disease patients. **Int Urol Nephrol**. v. 44, p. 237-244, 2012.

MOLFINO A, DON BR, KAYSEN GA. Comparison of bioimpedance and dual-energy x-ray absorptiometry for measurement of fat mass in hemodialysis patients. **Nephron Clin Pract**. v. 122, p. 127-133, 2012.

MORADI H, et al. Impaired antioxidant activity of HDL in chronic kidney disease. **Transl Res**. v. 153, p. 77-85, 2009.

MORADI H, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**. v. 29, p. 1554-1562, 2014.

MORANNE O, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. **J Am Soc Nephrol**. v. 20, p. 164-171, 2009.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**. v. 39, (2 Suppl 1), p. S1-266, 2002.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. **Am J Kidney Dis**. v. 45, (Suppl 3), p. S1-154, 2005.

NG HJ, et al. Prevalence and patterns of depression and anxiety in hemodialysis patients: A 12-month prospective study on incident and prevalent populations. **Br J Health Psychol**. v. 9, doi: 10.1111/bjhp.12106, 2014.

OKECHUKWU CN, et al. Impact of years of dialysis therapy on mortality risk and the characteristics of longer term dialysis survivors. **Am J Kidney Dis**. v. 39, p. 533-538, 2002.

OLIVEIRA CM, et al. Depression in dialysis patients and its association with nutritional markers and quality of life. **J Nephrol**. v. 25, p. 954-961, 2012.

PALMER S, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Kidney Int**. v. 84, p. 179-191, 2013.

PALMER SC, et al. Association Between Depression and Death in People With CKD: A Meta-analysis of Cohort Studies. **Am J Kidney Dis**. v. 62, p. 493-505, 2013.

PETERS KE, et al. A comprehensive investigation of variants in genes encoding adiponectin (ADIPOQ) and its receptors (ADIPOR1/R2), and their association with serum adiponectin, type 2 diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome. **BMC Med Genet**. v. 25, p. 14:15, 2013.

PFAU D, et al. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. **Diabetes Care**. v. 33, p. 171-173, 2010.

PIRATELLI CM, TELAROLLI JUNIOR R. Nutritional evaluation of stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis. **Sao Paulo Med J**. v. 130, p. 392-397, 2012.

PISETKUL C, et al. Malnutrition-inflammation score associated with atherosclerosis, inflammation and short-term outcome in hemodialysis patients. **J Med Assoc Thai**. v. 93, Suppl 1, p. S147-156, 2010.

POIRIER P, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association

Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**. v. 113, p. 898–918, 2006.

POSTORINO M, et al. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. **J Am Coll Cardiol**. v. 53, p. 1265-1272, 2009.

PRELJEVIC VT, et al. Psychiatric disorders, body mass index and C-reactive protein in dialysis patients. **Gen Hosp Psychiatry**. v. 33, p. 454-461, 2011.

PRELJEVIC VT, et al. Screening for anxiety and depression in dialysis patients: comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory. **J Psychosom Res**. v. 73, p. 139-144, 2012.

RAIMANN JG, et al. Agreement of single- and multi-frequency bioimpedance measurements in hemodialysis patients: an ancillary study of the frequent hemodialysis network daily trial. **Nephron Clin Pract**. v. 128, p. 115-126, 2014. a

RAIMANN JG, et al. Comparison of fluid volume estimates in chronic hemodialysis patients by bioimpedance, direct isotopic, and dilution methods. **Kidney Int**. v. 85, p. 898-908, 2014. b

RAISON CL, CAPURON L, MILLER AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends Immunol**. v. 27, p. 24-31, 2006.

RAMBOD M, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. **Am J Kidney Dis**. v. 53, p. 298-309, 2009.

RAMOS LF, et al. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. **J Am Soc Nephrol**. v. 19, p. 593-599, 2008.

RICARDO AC, et al. Depressive symptoms and chronic kidney disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. **Int Urol Nephrol**. v. 42, p. 1063–1068, 2010.

ROMAN AA, PARLEE SD, SINAL CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. **Endocrine**. v. 42, p. 243-251, 2012.

RUPERTO M, BARRIL G, SÁNCHEZ-MUNIZ FJ. Conicity index as a contributor marker of inflammation in haemodialysis patients. **Nutr Hosp**. v. 28, p. 1688-1695, 2013.

RUTKOWSKI P, et al. Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. **Regul Pept**. v. 173, p. 55-59, 2012.

SARNAK MJ, JABER BL. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. **Chest**. v. 120, p. 1883-1887, 2001.

SEGALL L, et al. Nutritional status evaluation and survival in haemodialysis patients in one center from Romania. **Nephrol Dial Transplant**. v. 24, p. 2536-2540, 2009.

SENGUL E, et al. Serum omentin-1, inflammation and carotid atherosclerosis in patients with non-diabetic chronic kidney disease. **Ren Fail**. v. 35, p. 1089-1093, 2013.

SESSO RC, et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. **J Bras Nefrol**. v. 36, p. 48-53, 2014.

SEZER S, et al. Body fat percentage as a risk factor for atherosclerosis but not for inflammation for hemodialysis patients: differences between genders. **J Ren Nutr**. v. 22, p. 490-498, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL (SBNPE). Associação Brasileira de Nutrologia. Terapia Nutricional para Pacientes em Hemodiálise Crônica. Projeto Diretrizes / Agosto de 2011. Disponível em: URL: http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_para_pacientes_em_hemodialise_cronica.pdf. Acessado em: 05 de Agosto de 2013.

SONI RK, WEISBORD SD, UNRUH ML. Health-related quality of life outcomes in chronic kidney disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. v. 19, p. 153-159, 2010.

SRIKANTHAN P, KARLAMANGLA AS. Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. **Am J Med**. v. 127, p. 547-553, 2014.

STENVINKEL P, ALVESTRAND A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. **Semin Dial**. v. 15, p. 329-337, 2002.

STENVINKEL P, PECOITS-FILHO R, LINDHOLM B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. **J Am Soc Nephrol**. v. 14, p. 1927-1939, 2003.

TAMURA MK, TAN JC, O'HARE AM. Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions. **Kidney Int**. v. 82, p. 261-269, 2012.

TAPOLYAI M, et al. Dialysis patients fluid overload, antihypertensive medications, and obesity. **ASAIO J**. v. 57, p. 511-515, 2011.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life assessment (Whoqol): position paper from the World Health Organization. **Social Sci Med**. v. 41, p. 1403-1439, 1995.

THE WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization WHOQOL-bref quality of life assessment. **Psychol Med**. v. 28, p. 551-558, 1998.

TOLEDO FR, et al. Validity of malnutrition scores for predicting mortality in chronic hemodialysis patients. **Int Urol Nephrol**. v. 45, p. 1747-1752, 2013.

TSAI YC, et al. Association of Fluid Overload with Cardiovascular Morbidity and All-Cause Mortality in Stages 4 and 5 CKD. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 7, p. 39-46, 2015.

USRDS (U. S. Renal Data System) Dados do Relatório Anual 2013. Disponível em: URL: <http://www.usrds.org/2013/slides/indiv/v1index.html#/1/>. Acessado em: Janeiro de 2015.

VALDEZ R. A simple model-based index of abdominal adiposity. **J Clin Epidemiol**. v. 44, p. 955-956, 1991.

VAZIRI ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: The nature, mechanisms and potential consequences. **Am J Physiol Renal Physiol**. v. 290, p. 262–272, 2006.

VAZIRI ND, NORRIS K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. **Blood Purif**. v. 31, p. 189-196, 2011.

VENUGOPAL SK, DEVARAJ S, JIALAL I. Effect of c-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory proatherogenic role. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. v. 14, p. 33-37, 2005.

WANG Z, NAKAYAMA T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease. **Mediators Inflamm**. doi: 10.1155/2010/535918, 2010.

WARD LC. Segmental bioelectrical impedance analysis: an update. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. v. 15, p. 424-429, 2012.

WATNICK S, et al. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. **Am J Kidney Dis**. v. 41, p. 105-110, 2003.

WATNICK S, et al. Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. **Am J Kidney Dis**. v. 46, p. 919–924, 2005.

WESTERINK J, et al. An oral mixed fat load is followed by a modest anti-inflammatory adipocytokine response in overweight patients with metabolic syndrome. **Lipids**. v. 49, p. 247-254, 2014.

WITASP A, et al. Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease patients. **J Intern Med**. v. 269, p. 410-419, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, 1995. (WHO Technical Report Series, n.854).

WORTSMAN J, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr**. v. 72, p. 690-693, 2000.

XAVIER HT, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**. v. 101, (4Supl.3), p. 1-22, 2013.

XIE Q, et al. Metabolic syndrome is associated with better nutritional status, but not with cardiovascular disease or all-cause mortality in patients on haemodialysis. **Arch Cardiovasc Dis**. v. 105, p. 211-217, 2012.

YAMAMOTO T, et al. Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**. v. 25, p. 4017-4023, 2010.

ZARITSKY JJ, KALANTAR-ZADEH K. The crossroad of RAAS modulation, inflammation, and oxidative stress in dialysis patients: light at the end of the tunnel? **J Am Soc Nephrol**. v. 23, p. 189-191, 2012.

ZIMMERMANN PR, CAMEY SA, MARI JDE J. A cohort study to assess the impact of depression on patients with kidney disease. **Int J Psychiatry Med**. v. 36, p. 457-468, 2006.

ZOCCALI C, MALLAMACI F, TRIPEPI G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. **Nephrol Dial Transplant**. v. 19, Suppl 5, p. 67-72, 2004.

ZOCCALI C, et al. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? **Curr Opin Nephrol Hypertens**. v. 21, p. 641-646, 2012.

Apêndices

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos desenvolvendo uma pesquisa chamada “Associação entre estado nutricional, depressão, qualidade de vida e mortalidade em hemodiálise”. Com esta pesquisa pretendemos identificar a relação existente entre o estado nutricional, a depressão e a qualidade de vida em pessoas com insuficiência renal crônica. Assim, gostaríamos de contar com a sua participação, respondendo questionários, fornecendo amostra de sangue (por punção periférica da veia do antebraço) que será armazenada para dosagens futuras, e permitindo que seja aferido seu peso, altura e o exame de bioimpedância. O exame de bioimpedância é feito sem que haja qualquer ato invasivo, você irá ficar em pé sob a plataforma do aparelho, sem sapatos e meias, segurando as hastes do aparelho, com as mãos. Não dói, não há perigo de choque elétrico. Informamos que a pesquisa não traz risco à sua saúde e que você pode desistir de participar da mesma a qualquer momento, sem que isso lhe acarrete qualquer penalidade ou prejuízo. Os resultados deste estudo poderão contribuir para um melhor entendimento sobre a associação existente entre o estado nutricional com a qualidade de vida do paciente com insuficiência renal crônica, permitindo uma melhora no tratamento. Qualquer informação que você necessite ou qualquer dúvida sobre esta pesquisa estaremos à sua disposição para esclarecer.

Eu, _____, fui informado (a) dos objetivos desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre todos os procedimentos que serão feitos e os possíveis desconfortos, riscos e benefícios associados. Fui informado que caso existirem danos à minha saúde, causados por esta pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que se houverem despesas todas serão pagas pela pesquisa. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas, e sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim desejar. Além disso, sei que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e não serão modificados. Não terei tratamento diferenciado em função desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação nesta pesquisa sem prejuízo à minha pessoa. Para qualquer dúvida sobre o estudo, como participante, posso chamar o pesquisador responsável, Dr. Domingos O. d’Ávila, pelo telefone 51-3320.3174. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Comitê de Ética em Pesquisa, pelo telefone 51- 33203345.

Declaro que recebi cópia do presente consentimento, ficando outra cópia sob os cuidados do pesquisador responsável.

Paciente: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: Domingos O. L. d'Avila Assinatura: _____

Pesquisador: Annerose Barros Assinatura: _____

Apêndice C – Resultados adicionais de acordo com a classificação nutricional na inclusão (t0).

Pressão arterial pré e pós HD de acordo com a classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional				P
	desnutrido	padrão	sobrepeso	obeso	
PA sistólica inicial (mmHg)	(n=8) 154,6 ± 26,2	(n=35) 155,4 ± 21,9	(n=32) 148,3 ± 21,8	(n=30) 151,4 ± 25,3	0,64
PA diastólica inicial (mmHg)	(n=8) 82,3 ± 10,2	(n=35) 79,6 ± 14,8	(n=32) 81,6 ± 14,3	(n=30) 82,3 ± 15,2	0,89
PA sistólica final (mmHg)	(n=7) 141,4 ± 18,6	(n=34) 143,2 ± 24,3	(n=31) 130,5 ± 18,1	(n=28) 133,4 ± 28,0	0,14
PA diastólica final (mmHg)	(n=7) 80,0 ± 5,8	(n=34) 77,2 ± 12,6	(n=31) 74,5 ± 13,8	(n=28) 74,4 ± 13,1	0,60

PA: Pressão arterial; Dados apresentados como média ± desvio padrão.

Dados antropométricos e composição corporal pela classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional				P
	Desnutrido (n=8)	Padrão (n=35)	Sobrepeso (n=32)	Obeso (n=30)	
Massa celular corporal (kg)	25,8 ± 4,2	31,2 ± 5,4	31,0 ± 5,6	32,1 ± 5,2	0,03
Índice de massa muscular (kg/m ²)	8,7 ± 0,7	9,5 ± 1,1	9,7 ± 1,4	10,1 ± 1,2	0,04
Proteína corporal total (kg)	7,8 ± 1,3	9,4 ± 1,6	9,7 ± 2,9	9,7 ± 1,6	0,11
Água corporal total (l)	29,1 ± 4,8	35,4 ± 6,1	34,7 ± 5,8	36,1 ± 5,6	0,03

Dados apresentados como média ± desvio padrão.

Características laboratoriais pela classificação nutricional

Variável	Classificação nutricional				P
	desnutrido	padrão	sobrepeso	obeso	
Colesterol total (mg/dL) [*]	(n=8) 156,6 ± 44,5	(n=35) 152,3 ± 30,9	(n=31) 181,2 ± 54,3	(n=30) 160,1 ± 49,5	0,07
LDL-colesterol (mg/dL) [†]	(n=8) 92,0 (65,6-107,3)	(n=35) 77,0 (64,0-101,0)	(n=29) 95,0 (74,0-105,0)	(n=29) 83,0 (53,9-114,0)	0,14
Creatinina (mg/dL) [*]	(n=8) 8,6 ± 3,4	(n=35) 9,8 ± 3,1	(n=32) 9,4 ± 3,7	(n=30) 9,5 ± 2,4	0,78
Fósforo (mg/dL) [*]	(n=8) 5,3 ± 2,0	(n=35) 5,9 ± 1,6	(n=32) 5,5 ± 1,5	(n=30) 6,4 ± 2,0	0,14
Cálcio (mg/dL) [*]	(n=8) 8,4 ± 0,9	(n=35) 8,8 ± 0,7	(n=32) 8,8 ± 0,6	(n=30) 8,6 ± 0,6	0,45
Paratormônio intacto (pg/mL) [†]	(n=8) 233,1 (154,4-948,2)	(n=35) 324,3 (150,2-856,8)	(n=32) 442,6 (177,0-672,4)	(n=30) 501,5 (244,5-880,4)	0,82
Kt/V [*]	(n=8) 1,45 ± 0,17	(n=35) 1,28 ± 0,20	(n=32) 1,25 ± 0,19	(n=30) 1,16 ± 0,21	<0,01

^{*}Média ± desvio padrão; [†]Mediana (intervalo interquartil); Kt/V: Clearance de uréia normalizado.

Apêndice D – Resultados adicionais de acordo com a classificação nutricional

Pressão arterial pré e pós HD de acordo com a classificação nutricional						
Variável	tempo	Classificação nutricional			P	
		padrão	sobrepeso	obeso		
PA sistólica inicial (mmHg)	t0	(n=35) 155,4 ± 21,8	(n=32) 148,3 ± 21,8	(n=30) 151,4 ± 25,3	Basal	0,45
	t1	(n=15) 145,1 ± 29,3	(n=17) 156,0 ± 26,9	(n=16) 155,6 ± 28,2	Grupo	0,36
	t2	(n=10) 142,4 ± 31,3	(n=9) 162,0 ± 23,8	(n=8) 160,0 ± 33,2	Tempo	0,62
PA diastólica inicial (mmHg)	t0	(n=35) 79,6 ± 14,8	(n=32) 81,6 ± 14,3	(n=30) 82,3 ± 15,2	Tempo x grupo	0,13
	t1	(n=15) 77,4 ± 12,0	(n=17) 75,4 ± 15,0	(n=16) 82,3 ± 18,8	Basal	0,76
	t2	(n=10) 70,1 ± 15,4	(n=9) 81,3 ± 21,6	(n=8) 74,9 ± 12,8	Grupo	0,54
PA sistólica final (mmHg)	t0	(n=34) 143,2 ± 24,3	(n=31) 130,5 ± 18,1	(n=28) 133,4 ± 28,0	Tempo	0,25
	t1	(n=15) 143,1 ± 24,9	(n=17) 145,0 ± 22,0	(n=16) 139,3 ± 24,8	Tempo x grupo	0,58
	t2	(n=10) 140,6 ± 25,3	(n=8) 144,8 ± 15,4	(n=8) 134,5 ± 25,9	Basal	0,08
PA diastólica final (mmHg)	t0	(n=34) 77,2 ± 12,6	(n=31) 74,5 ± 13,8	(n=28) 74,4 ± 13,1	Grupo	0,36
	t1	(n=15) 72,9 ± 8,8	(n=17) 73,0 ± 14,2	(n=16) 75,4 ± 12,3	Tempo	0,11
	t2	(n=10) 71,4 ± 14,0	(n=8) 78,9 ± 19,0	(n=8) 64,0 ± 12,0	Tempo x grupo	0,58
					Tempo	0,16

PA: Pressão arterial; Dados apresentados como média ± desvio padrão.

Dados antropométricos e composição corporal pela classificação nutricional

Variável	tempo	Classificação nutricional			P	
		padrão	sobrepeso	obeso		
Peso final (kg)	t0	(n=35) 62,3 ± 9,0	(n=32) 68,2 ± 8,1	(n=30) 80,7 ± 12,9	Basal	<0,01
	t1	(n=15) 61,7 ± 8,3	(n=17) 68,6 ± 8,1	(n=16) 79,0 ± 14,0	Grupo	<0,01
	t2	(n=10) 61,3 ± 6,7	(n=9) 71,0 ± 10,9	(n=8) 77,9 ± 15,6	Tempo	0,76
Massa músculo (kg)	t0	(n=35) 26,5 ± 4,9	(n=32) 26,2 ± 5,1	(n=30) 27,3 ± 4,7	Tempo x grupo	0,85
	t1	(n=15) 25,0 ± 4,4	(n=17) 26,4 ± 5,5	(n=16) 27,5 ± 4,5	Basal	0,67
	t2	(n=10) 24,7 ± 4,1	(n=9) 28,3 ± 5,7	(n=8) 27,5 ± 4,9	Grupo	0,26
Índice de massa muscular (kg/m ²)	t0	(n=35) 9,5 ± 1,1	(n=32) 9,7 ± 1,4	(n=30) 10,1 ± 1,2	Tempo	0,25
	t1	(n=15) 9,2 ± 0,9	(n=17) 9,8 ± 1,5	(n=16) 10,1 ± 1,5	Tempo x grupo	0,18
	t2	(n=10) 9,2 ± 0,9	(n=9) 10,1 ± 1,8	(n=8) 9,8 ± 1,2	Basal	0,20
Massa celular corporal (kg)	t0	(n=35) 31,2 ± 5,4	(n=32) 31,0 ± 5,6	(n=30) 32,1 ± 5,2	Grupo	0,04
	t1	(n=15) 29,6 ± 4,8	(n=17) 31,2 ± 6,0	(n=16) 32,4 ± 5,0	Tempo	0,74
	t2	(n=10) 29,3 ± 4,5	(n=9) 33,3 ± 6,3	(n=8) 33,6 ± 6,2	Tempo x grupo	0,36
Massa óssea (kg)	t0	(n=35) 2,7 ± 0,4	(n=32) 2,7 ± 0,4	(n=30) 2,8 ± 0,5	Basal	0,68
	t1	(n=15) 2,6 ± 0,5	(n=17) 2,7 ± 0,4	(n=16) 2,8 ± 0,5	Grupo	0,15
	t2	(n=10) 2,5 ± 0,3	(n=9) 2,8 ± 0,5	(n=8) 2,7 ± 0,7	Tempo	0,25
Água corporal total (l)	t0	(n=35) 35,4 ± 6,1	(n=32) 34,7 ± 5,8	(n=30) 36,1 ± 5,6	Tempo x grupo	0,09
	t1	(n=15) 33,6 ± 5,6	(n=17) 35,0 ± 6,1	(n=16) 36,5 ± 5,3	Basal	0,56
	t2	(n=10) 30,2 ± 8,3	(n=9) 37,0 ± 6,5	(n=8) 38,3 ± 7,7	Grupo	0,56
Proteína corporal total (kg)	t0	(n=35) 9,4 ± 1,6	(n=32) 9,7 ± 3,0	(n=30) 9,7 ± 1,6	Tempo	0,05
	t1	(n=15) 9,0 ± 1,5	(n=17) 9,4 ± 1,8	(n=16) 9,8 ± 1,5	Tempo x grupo	0,71
	t2	(n=10) 8,8 ± 1,3	(n=9) 10,0 ± 1,9	(n=8) 10,1 ± 1,9	Basal	0,64
				Grupo	0,07	
				Tempo	0,66	
				Tempo x grupo	0,04	
				Basal	0,85	
				Grupo	0,26	
				Tempo	0,35	
				Tempo x grupo	0,53	

Dados apresentados como média \pm desvio padrão.

Características laboratoriais pela classificação nutricional

Variável	tempo	Classificação nutricional			P	
		padrão	sobrepeso	obeso		
Fósforo (mg/dL)*	t0	(n=35) 5,9 \pm 1,6	(n=32) 5,5 \pm 1,5	(n=30) 6,4 \pm 2,0	Basal	0,10
	t1	(n=15) 5,9 \pm 2,1	(n=17) 5,3 \pm 1,8	(n=16) 5,9 \pm 1,8	Grupo	0,20
	t2	(n=10) 6,8 \pm 2,4	(n=10) 6,1 \pm 1,5	(n=8) 5,1 \pm 1,2	Tempo	0,56
Creatinina (mg/dL)*	t0	(n=35) 9,8 \pm 3,1	(n=32) 9,4 \pm 3,7	(n=30) 9,5 \pm 2,4	Tempo x grupo	0,10
	t1	(n=15) 10,7 \pm 2,4	(n=17) 9,2 \pm 3,6	(n=16) 10,8 \pm 2,8	Basal	0,82
	t2	(n=10) 10,2 \pm 2,8	(n=10) 9,7 \pm 3,4	(n=8) 9,3 \pm 1,8	Grupo	0,60
Cálcio (mg/dL)*	t0	(n=35) 8,8 \pm 0,7	(n=32) 8,8 \pm 0,6	(n=30) 8,6 \pm 0,6	Tempo	0,04
	t1	(n=15) 8,7 \pm 1,2	(n=18) 8,3 \pm 1,4	(n=16) 8,6 \pm 1,0	Tempo x grupo	0,54
	t2	(n=10) 8,1 \pm 0,9	(n=10) 8,4 \pm 1,0	(n=8) 8,4 \pm 1,8	Basal	0,44
Capacidade ferropéxica (mcg/dL)*	t0	(n=35) 255,0 \pm 48,1	(n=32) 261,4 \pm 62,1	(n=30) 287,9 \pm 44,3	Grupo	1,00
	t1	(n=15) 264,9 \pm 53,1	(n=17) 277,9 \pm 65,7	(n=16) 283,9 \pm 53,1	Tempo	0,73
	t2	(n=10) 264,6 \pm 46,9	(n=10) 261,2 \pm 46,0	(n=8) 291,0 \pm 73,7	Tempo x grupo	0,81
PTH-i (pg/mL)†	t0	(n=35) 323,6 (151,4-851,1)	(n=32) 446,8 (177,8-676,1)	(n=30) 501,2 (245,5-891,3)	Basal	0,64
	t1	(n=15) 933,3 (398,1-2187,8)	(n=18) 537,0 (141,3-955,0)	(n=16) 741,3 (501,2-1600,0)	Grupo	0,59
	t2	(n=10) 741,3 (417,0-1412,5)	(n=10) 489,8 (302,0-794,3)	(n=8) 562,3 (224,0-1513,6)	Tempo	<0,01
				Tempo x grupo	0,13	

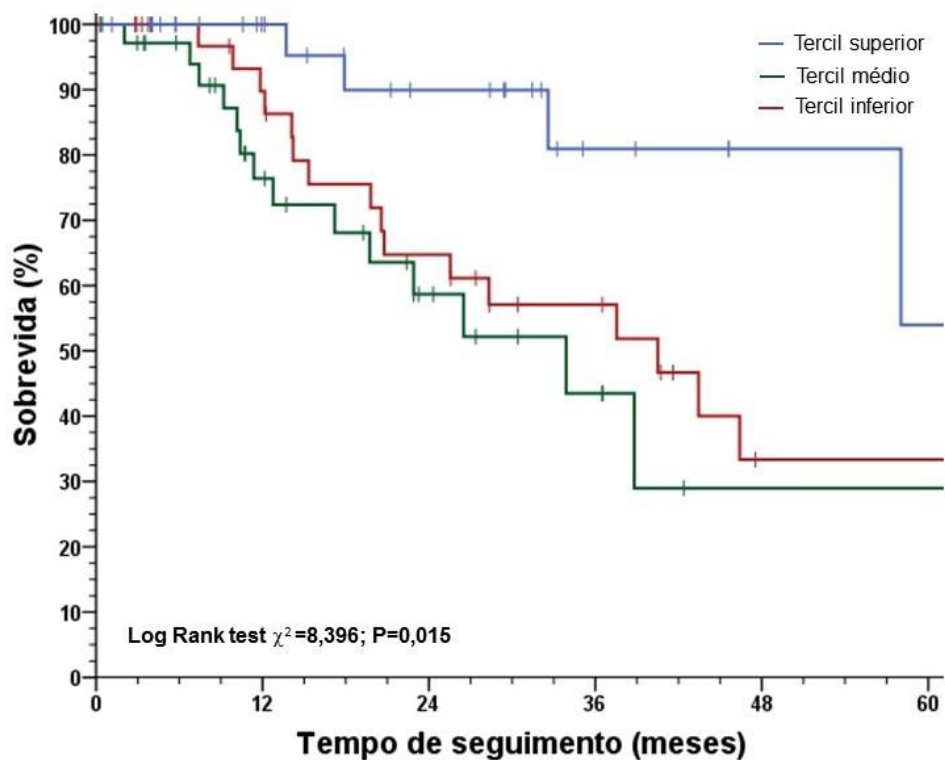
*: Média \pm desvio padrão; †: Mediana (intervalo interquartil); PTH-i: Paratormônio intacto.

Qualidade de vida e sintomas de depressão pela classificação nutricional

Variável	tempo	Classificação nutricional			P	
		padrão	sobrepeso	obeso		
BDI [†]	t0	(n=34) 12,6 (7,6-21,0)	(n=32) 10,5 (7,6-14,1)	(n=30) 15,5 (8,9-18,6)	Basal	0,19
	t1	(n=15) 13,5 (6,5-27,5)	(n=17) 11,5 (6,0-17,4)	(n=15) 10,5 (6,5-24,6)	Grupo	0,17
	t2	(n=10) 13,0 (5,6-24,0)	(n=9) 10,5 (1,0-13,0)	(n=8) 13,8 (3,6-19,1)	Tempo	0,01
WHOQOL geral [*]	t0	(n=34) 76,9 ± 17,1	(n=32) 77,4 ± 18,9	(n=30) 71,7 ± 18,8	Tempo x grupo	0,75
	t1	(n=15) 74,6 ± 17,0	(n=17) 75,4 ± 14,7	(n=15) 78,0 ± 20,3	Basal	0,40
	t2	(n=10) 77,6 ± 13,2	(n=9) 78,5 ± 15,0	(n=8) 81,3 ± 17,7	Grupo	0,62
WHOQOL 1 [*]	t0	(n=34) 58,8 ± 15,7	(n=32) 59,4 ± 14,3	(n=30) 51,1 ± 14,4	Tempo	0,56
	t1	(n=15) 55,5 ± 11,9	(n=17) 56,5 ± 8,3	(n=15) 59,5 ± 13,7	Tempo x grupo	0,92
	t2	(n=10) 54,3 ± 11,2	(n=9) 59,5 ± 10,7	(n=8) 51,8 ± 12,7	Basal	0,05
WHOQOL 2 [*]	t0	(n=34) 62,4 ± 16,0	(n=32) 65,0 ± 12,4	(n=30) 55,7 ± 14,5	Grupo	0,22
	t1	(n=15) 60,3 ± 14,4	(n=17) 59,1 ± 11,8	(n=15) 60,3 ± 14,7	Tempo	0,84
	t2	(n=10) 60,9 ± 11,3	(n=9) 60,2 ± 13,7	(n=8) 56,2 ± 17,5	Tempo x grupo	0,25
WHOQOL 3 [*]	t0	(n=34) 65,5 ± 19,8	(n=32) 69,5 ± 17,5	(n=30) 63,3 ± 19,2	Basal	0,04
	t1	(n=15) 60,0 ± 24,0	(n=17) 65,2 ± 26,7	(n=15) 67,8 ± 26,5	Grupo	0,28
	t2	(n=10) 65,0 ± 23,5	(n=9) 64,8 ± 21,2	(n=8) 70,8 ± 13,3	Tempo	0,69
WHOQOL 4 [*]	t0	(n=34) 64,6 ± 14,9	(n=32) 65,2 ± 14,0	(n=30) 61,8 ± 10,7	Tempo x grupo	0,61
	t1	(n=15) 61,5 ± 18,6	(n=17) 62,7 ± 14,0	(n=15) 62,1 ± 18,0	Basal	0,42
	t2	(n=10) 67,5 ± 14,1	(n=9) 63,9 ± 15,6	(n=8) 60,6 ± 12,9	Grupo	0,88
					Tempo	0,60
					Tempo x grupo	0,54
					Basal	0,57
					Grupo	0,49
					Tempo	0,59
					Tempo x grupo	0,73

*: Média ± desvio padrão; †: Mediana (intervalo interquartil); BDI: Questionário Beck de depressão; WHOQOL 1: Domínio físico; WHOQOL 2: Domínio psicológico; WHOQOL 3: Domínio de relações sociais; WHOQOL 4: Domínio de meio-ambiente.

**Apêndice E – Curva de sobrevida pelo índice de massa muscular,
aos 60 meses (n=105)**



Pacientes em risco:	34	34	15	7	3	2	} ●
Taxa de sobrevida (%):	100	100	90	81	81	54	
Pacientes em risco:	36	20	10	5	1	1	} ●
Taxa de sobrevida (%):	100	76	59	44	29	29	
Pacientes em risco:	35	26	18	12	4	4	} ●
Taxa de sobrevida (%):	100	90	65	57	33	33	

Apêndice F – Resultados adicionais de acordo com a classificação do BDI

Dados antropométricos e composição corporal e sintomas de depressão

Variável	tempo	Classificação BDI		P	
		com SD	sem SD		
Índice de massa corporal (kg/m ²)*	t0	(n=32) 25,2 ± 4,7	(n=72) 25,4 ± 4,5	Basal	0,83
	t1	(n=10) 25,2 ± 3,4	(n=39) 25,9 ± 4,5	Grupo	0,79
	t2	(n=9) 25,6 ± 3,8	(n=19) 24,7 ± 4,0	Tempo	0,42
Circunferência cintura (cm)*	t0	(n=32) 94,3 ± 13,1	(n=72) 96,0 ± 12,0	Tempo x grupo	0,64
	t1	(n=10) 96,4 ± 12,7	(n=39) 97,8 ± 11,5	Basal	0,55
	t2	(n=9) 96,4 ± 12,7	(n=19) 95,2 ± 12,5	Grupo	0,81
Índice de conicidade *	t0	(n=32) 1,36 ± 0,10	(n=72) 1,36 ± 0,10	Tempo	0,40
	t1	(n=10) 1,38 ± 0,11	(n=39) 1,38 ± 0,07	Tempo x grupo	0,78
	t2	(n=9) 1,36 ± 0,10	(n=19) 1,37 ± 0,10	Basal	0,66
Massa celular corporal (kg)*	t0	(n=32) 29,6 ± 6,0	(n=72) 31,6 ± 5,2	Grupo	0,70
	t1	(n=10) 28,9 ± 5,4	(n=39) 31,5 ± 5,2	Tempo	0,15
	t2	(n=9) 30,0 ± 5,0	(n=19) 32,5 ± 6,1	Tempo x grupo	0,65
Massa óssea (kg)*	t0	(n=32) 2,6 ± 0,5	(n=72) 2,7 ± 0,4	Basal	0,11
	t1	(n=10) 2,6 ± 0,5	(n=39) 2,7 ± 0,4	Grupo	0,05
	t2	(n=9) 2,7 ± 0,4	(n=19) 2,6 ± 0,6	Tempo	0,35
	t0	(n=32) 2,6 ± 0,5	(n=72) 2,7 ± 0,4	Tempo x grupo	0,89
	t1	(n=10) 2,6 ± 0,5	(n=39) 2,7 ± 0,4	Basal	0,29
	t2	(n=9) 2,7 ± 0,4	(n=19) 2,6 ± 0,6	Grupo	0,44
	t0	(n=32) 2,6 ± 0,5	(n=72) 2,7 ± 0,4	Tempo	0,20
	t1	(n=10) 2,6 ± 0,5	(n=39) 2,7 ± 0,4	Tempo x grupo	0,35
	t2	(n=9) 2,7 ± 0,4	(n=19) 2,6 ± 0,6		

BDI: Questionário Beck de depressão; SD: Sintomas depressivos; *: Média ± desvio padrão.

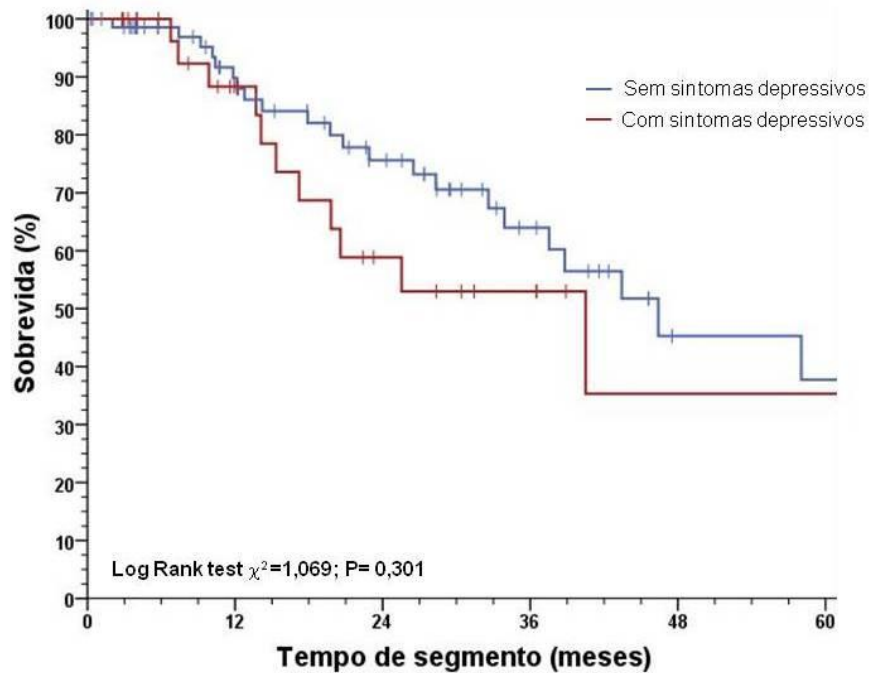
Características laboratoriais e sintomas de depressão

Variável	tempo	Classificação BDI		P	
		com SD	sem SD		
Colesterol total (mg/dL)*	t0	(n=32) 154,8 ± 43,4	(n=71) 166,9 ± 47,4	Basal	0,22
	t1	(n=10) 157,8 ± 53,1	(n=39) 166,2 ± 55,8	Grupo	0,99
	t2	(n=9) 148,8 ± 50,7	(n=20) 162,5 ± 48,7	Tempo x grupo	0,48 0,24
HDL colesterol (mg/dL)*	t0	(n=32) 41,6 ± 11,7	(n=71) 40,4 ± 10,3	Basal	0,64
	t1	(n=10) 42,1 ± 10,3	(n=39) 42,2 ± 10,7	Grupo	0,72
	t2	(n=9) 43,6 ± 10,4	(n=20) 41,9 ± 11,0	Tempo x grupo	0,87 0,79
Creatinina (mg/dL)*	t0	(n=32) 8,9 ± 3,0	(n=72) 9,8 ± 3,1	Basal	0,17
	t1	(n=10) 9,8 ± 2,3	(n=39) 10,4 ± 3,2	Grupo	0,37
	t2	(n=9) 9,1 ± 1,9	(n=20) 10,2 ± 3,0	Tempo x grupo	0,01 0,43
KtV*	t0	(n=32) 1,26 ± 0,24	(n=72) 1,25 ± 0,20	Basal	0,88
	t1	(n=10) 1,32 ± 0,22	(n=39) 1,34 ± 0,27	Grupo	0,79
	t2	(n=9) 1,26 ± 0,20	(n=20) 1,29 ± 0,24	Tempo x grupo	<0,01 0,74
Albumina (g/dL)*	t0	(n=32) 4,0 ± 0,4	(n=72) 4,0 ± 0,4	Basal	0,67
	t1	(n=10) 4,0 ± 0,4	(n=39) 3,9 ± 0,4	Grupo	0,10
	t2	(n=9) 4,0 ± 0,4	(n=20) 3,9 ± 0,3	Tempo x grupo	0,96 0,42
Capacidade ferropéxica (mcg/dL)*	t0	(n=32) 285,0 ± 70,1	(n=72) 256,2 ± 42,2	Basal	0,04
	t1	(n=10) 284,5 ± 49,8	(n=39) 270,0 ± 62,7	Grupo	0,08
	t2	(n=9) 290,4 ± 79,8	(n=20) 261,1 ± 36,5	Tempo x grupo	0,96 0,60
Hematócrito (%)*	t0	(n=32) 34,1 ± 4,2	(n=72) 33,7 ± 4,6	Basal	0,64
	t1	(n=10) 33,5 ± 4,2	(n=39) 32,3 ± 5,7	Grupo	0,55
	t2	(n=9) 31,3 ± 3,5	(n=20) 35,0 ± 3,3	Tempo x grupo	0,48 0,07

Hemoglobina (g/dL)*	t0	(n=32) 11,0 ± 1,4	(n=72) 11,0 ± 1,5	Basal	0,86
	t1	(n=10) 10,9 ± 1,5	(n=39) 11,2 ± 3,2	Grupo	0,29
	t2	(n=9) 10,3 ± 1,2	(n=20) 11,4 ± 1,2	Tempo	0,91
LDL colesterol (mg/dL)†	t0	(n=32) 74,1 (60,3-102,3)	(n=68) 91,2 (69,9-107,2)	Tempo x grupo	0,46
	t1	(n=10) 63,1 (52,5-83,2)	(n=39) 79,4 (63,1-117,5)	Basal	0,14
	t2	(n=9) 60,3 (39,8-100,0)	(n=19) 89,1 (52,5-120,2)	Grupo	0,50
Triglicerídeos (mg/dL)†	t0	(n=32) 131,8 (83,2-218,8)	(n=71) 147,9 (102,3-229,1)	Tempo	0,67
	t1	(n=10) 162,2 (131,8-257,0)	(n=39) 158,5 (120,2-240,0)	Tempo x grupo	0,33
	t2	(n=9) 135,0 (89,1-251,2)	(n=20) 186,2 (95,5-234,4)	Basal	0,32
PTH-i (pg/mL)†	t0	(n=32) 302,0 (195,0-891,3)	(n=72) 457,1 (182,0-812,8)	Grupo	0,57
	t1	(n=10) 537,0 (251,2-1059,5)	(n=40) 676,1 (316,2-1548,8)	Tempo	0,17
	t2	(n=9) 524,8 (173,8-741,3)	(n=20) 691,8 (363,1-1445,4)	Tempo x grupo	0,22

BDI: Questionário Beck de depressão; SD: Sintomas depressivos; *: Média ± desvio padrão; †: Mediana (intervalo interquartil); Kt/V: Clearance de uréia normalizado; PTH-i: Paratormônio intacto.

**Apêndice G – Curva de sobrevida e sintomas de depressão,
aos 60 meses (n=104)**



Pacientes em risco:	72	49	33	18	6	5	} Sem sintomas depressivos
Taxa de sobrevida (%):	100	90	76	64	45	38	
Pacientes em risco:	32	19	10	6	2	2	} Com sintomas depressivos
Taxa de sobrevida (%):	100	88	59	53	41	41	

Apêndice H – Artigo submetido à revista Diabetes Care:

“ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF CHEMERIN IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON DIALYSIS”

ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF CHEMERIN IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON DIALYSIS.

Short title: Chemerin levels in end-stage renal disease

Annerose Barros*, Bartira E. P. da Costa*, Eda M. A. Scur**, Claudio C. Mottin***, Carlos E. Poli de Figueiredo*, Domingos O. d’Avila*

* Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia). Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. Brazil.

** Pós-Graduação em Genômica Fisiológica e Nutricional. Faculdade Futuro. Curitiba, PR, Brazil.

*** Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Clínica Cirúrgica). Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. Brazil.

Corresponding author:

Annerose Barros

Av. Ipiranga, 6690 / Porto Alegre, RS / Brazil, 90610-000

Phone/Fax: 55 51 3320-3157

E-mail: annerose_barros@yahoo.com.br

Words: 2,292; Table: 1; Figure: 3.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The study evaluates the serum concentration of chemerin in subjects with end-stage renal disease, on hemodialysis, correlating it to clinical and metabolic variables.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: 67 patients from a prospective cohort on dialysis, ≥ 18 years of age. Body composition, anthropometric, clinical and biochemical variables were annually evaluated for three years. Anthropometric measurements as well as direct segmental multi frequency bioimpedance measurement were obtained after a mid week hemodialysis session. Venous blood was collected in the same session, before the procedure, to measure: chemerin, albumin, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, creatinine, phosphorus, and high-sensitivity C-reactive protein. The cohort was divided in two groups per chemerin concentration: lower tertile – *low*, and upper tertiles – *medium/high*. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method, and associated factors were adjusted by Cox regression analysis.

RESULTS: Average age was 53.7 ± 15.0 years, with a predominance of males (64%). Chemerin correlated positively to LDL-cholesterol, fat mass, increased waist circumference, body fat percentage, and high-sensitivity C-reactive protein ($r=0.269$, $P=0.03$; $r=0.240$, $P=0.05$; $r=0.313$, $P=0.01$; $r=0.290$; $P=0.02$; $r_s=0.261$, $P=0.03$, respectively). In the adjusted model, a protective effect of chemerin was noted ($HR=0.13$ [IC 95%=0.02-0.81]; $P=0.03$), as well as a deleterious effect of high-sensitivity C-reactive protein ($HR=1.66$ [IC 95%=1.10-2.50]; $P=0.01$) for the endpoint *death by any cause*.

CONCLUSIONS: Chemerin directly correlated to metabolic changes and to inflammatory signs. Survival analysis suggests it may have an anti-inflammatory role, in response to inflammation associated with end-stage renal disease.

Chronic renal disease is a severe health problem, with high mortality rate associated to cardiovascular causes, especially in the phase of end-stage renal disease (ESRD) (1, 2). Obesity is becoming more prevalent among subjects with ESRD, with a significant number of patients treated by hemodialysis (HD) presenting excess weight (3, 4). Adipose tissue is responsible for the production of many known adipokines (leptin, adiponectin, resistin, visfatin, apelin, and chemerin), which have been associated to undernourishment, inflammation, oxidative stress, cardiovascular complications, insulin resistance, being possible outcome predictors in people with uremia (5-10).

Chemerin is a recently described adipokine, with actions not entirely understood, and little investigated in patients with ESRD. Association with markers for metabolic syndrome, inflammation and obesity has been proposed (10, 11). Additionally, patients with ESRD frequently present elevation in inflammatory markers (12). Increased concentration of serum chemerin in patients with ESRD submitted to HD was associated to lower mortality of any cause (13).

The objective of the current study was to evaluate the serum concentration of chemerin in a study cohort of subjects with ESRD, submitted to HD in one single institution, correlating it to other clinical and metabolic variables which are significant for outcomes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

This was a cohort, prospective study, which accrued 67 prevalent and incident patients, on HD, in the Hospital São Lucas of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. The study was approved by the Ethics in Research Committee of the institution (document #10/05257), and all the participants signed the Informed Consent before inclusion. Only stable patients were included (vascular access through arteriovenous fistulae, no acute infection, and not hospitalized), older than 18 years of age, and who were being treated for three or more months. Every patient was evaluated annually after the inclusion. In analyzing survival, the cohort was censored for kidney transplantation, and the endpoints analyzed were *death by all causes*, and *death from cardiovascular causes*.

At the end of a mid week HD session the anthropometric measurements were taken (height, post-dialysis weight, and waist circumference); the body mass index (BMI) was calculated [weight (kg)/height square (m)] and the analysis of body composition was done by direct segmental multi frequency bioimpedance (InBody 520[®], Biospace Co., Seoul, South Korea), the nutritional status being classified as: *underfat*, *standard*, *overfat* and *obese* (14, 15). Venous blood, drawn in the beginning of the HD session was centrifuged (10 minutes at 2000 rpm); an aliquot was separated and frozen to -80°C, until the moment of measuring high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) by high sensitivity turbidimetry (Vitros[®] 5.1 Fusion, Ortho Clinical Diagnostic, Rochester, NY, USA) – and chemerin serum concentration – determined by capture immunoenzymatic assay ELISA (EMD Millipore, St. Charles, MI, USA), according to the manufacturer's instructions. The readings were done in spectrophotometer (Spectramax M2, Molecular Devices/LLC, Sunnyvale, CA, USA), with duplicated concentration curves (1.80 ng/mL up to 115.00 ng/mL; $r^2 = 0.963, 0.985, 0.959$ and 0.987 , respectively, for each curve obtained), prepared by dilutions of the standard solution. The intra and inter-essay coefficient of variation (CV) of the method was 5% and

6%, respectively. In the non-frozen aliquot the concentrations of albumin, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol (calculated by Friedewald equation), creatinine and phosphorus – by dry chemistry - (Vitros[®] 5.1 Fusion, Ortho Clinical Diagnostic, Rochester, NY, USA) were determined.

Statistical analysis:

The participants were separated in tertiles, according to the chemerin concentration at baseline, and analyzed as two groups: *low* (tertile 1) and *medium/high* (tertile 2 and tertile 3). The variables are presented as mean and standard deviation (SD), median and interquartile interval (IQR), or frequency and percentage, as appropriate. Differences between two groups of continuous variables were analyzed by the Students' *t* test or Mann-Whitney U test; Chi-square test (χ^2), or Fisher's exact test was used to compare categorical variables. Likewise, correlations between chemerin concentration and other variables were analyzed by Pearson's correlation or Spearman's rank correlation. Survival and outcome-associated factors were analyzed by the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model. ANOVA of repeated measurements (linear mixed model) was used to evaluate abnormalities in chemerin concentrations and of the body fat percentage. A $P < 0.05$ was considered statistically significant. For all statistical analyses the statistical software SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL., USA), version 21.0 for Windows was used.

RESULTS

Median follow-up time was 28.3 (12.2 - 40.5) months; the mean age of the cohort was 53.7 ± 15.0 years, with a predominance of males (64%). Diseases associated to ESRD were: arterial hypertension (34%), diabetes mellitus (15%), glomerular diseases (9%), hereditary polycystic kidney disease (7.5%), systemic lupus erythematosus (1.5%) and unknown causes (33%). The baseline characteristics of all patients, according to the chemerin concentration, are depicted in Table 1. Of the 67 patients of the cohort, 15 died: six due to cardiovascular events (five of the *medium/high* chemerin group).

There was positive correlation of the chemerin concentration to LDL-cholesterol, body fat, increased waist circumference, hs-CRP and body fat percentage ($r=0.269$, $P=0.03$; $r=0.240$, $P=0.05$; $r=0.313$, $P=0.01$; $r_s=0.261$, $P=0.03$, $r=0.290$; $P=0.02$, respectively), as depicted in Figure 1. There was negative correlation between the concentration of phosphorus and chemerin, after adjusting for time on HD ($r= -0.200$, $P=0.02$). There was positive correlation between the chemerin concentration and waist circumference, better demonstrated when analyzing the patients per tertile (*low, medium, high*: 60%, 74%, 96%; $P<0.01$, respectively) of chemerin, as depicted in Figure 2. In the Kaplan-Meier analyses, at 36 months, there was no significant difference between the groups (*low*=70%; *medium/high*=85%; $P=0.17$), as shown in Figure 3. By Cox proportional hazards model, adjusted by gender, age, time on HD, and concentration of hs-CRP, only the concentrations of chemerin and hs-CRP correlate to the endpoint *death by any cause* ($HR=0.13$ [CI 95%=0.02-0.81]; $P=0.03$) and ($HR=1.66$ [CI 95%=1.10-2.50]; $P=0.01$), respectively. Time on HD did not correlate to the endpoints ($HR=0.97$ [CI 95%=0.91-1.02]; $P=0.22$). The serum chemerin concentration and the percentage of body fat did not change significantly throughout the study.

CONCLUSIONS

This study demonstrates the association between serum concentration of chemerin and hs-CRP, lipids, and phosphorus, in ESRD patients being treated by HD. The association of the serum concentration of chemerin to the body fat percentage and increased waist circumference was also observed in this cohort. Serum concentration of chemerin was associated to arterial hypertension and to the presence of metabolic syndrome. There is a suggestion, albeit tenuous, that subjects with low concentrations of chemerin might be exposed to higher risk of death: the study found different survival rates for the groups of *low* and *medium/high* chemerin, but with no statistical significance. This contradicts a previous study, which suggested a reduction in mortality among ESRD patients and high serum concentrations of chemerin (13). Increasing the number of participants in the cohort might, ultimately, demonstrate more clearly the observed effect.

Undernourished patients on HD have a higher risk of death (16). However, in this study, only one patient could be classified as such. The serum concentration of chemerin did not correlate to the nutritional status; nevertheless the patients in the lower tertile of distribution of the serum chemerin might have had a smaller survival rate. Survival analyses does not allow for the verification of a predictor effect of chemerin for the tested endpoints.

Few studies have investigated the relation between serum chemerin and body composition in ESRD. Apparently, the expression of adipokines increases in proportion to the increase in the volume of adipose cells. In the visceral adipose tissue, the volume of adipocytes is larger, compared to the volume in the subcutaneous tissue (17). A higher percentage of individuals with increased waist circumference also had higher concentrations of chemerin. Chemerin seems to correlate to an increase in total body fat, especially visceral fat, in subjects with ESRD on HD. This association was evident in both groups – *low* and *medium/high* – becoming even more evident by separating the groups in tertiles of chemerin

concentration. It is interesting to note that previous studies, in populations on HD, did not find such a correlation (13, 18).

Besides the association to metabolic syndrome and arterial hypertension, higher concentrations of chemerin were associated to hs-CRP – a marker of inflammation –, corroborating previously obtained data (19, 20). Chronic inflammatory state has been frequently demonstrated in individuals with ESRD, independently of the nutritional status, possibly associated to ESRD and HD (21, 22). It is possible to speculate that chemerin elevation is a response to inflammation. Would the elevation of chemerin concentration be related to an increase in the adipose tissue cells volume or a response to the inflammation that accompanies the patient on HD? Paradoxically, the hs-CRP concentrations were associated to the endpoint *death by all causes*, while the chemerin concentrations had a protective effect, independent of time on HD. Apparently other body components such as muscle mass and bone mass did not correlate to the chemerin concentration.

The actions of chemerin are, as yet, not entirely understood, but there are evidences suggesting that it may play a double role in relation to inflammation (23). Experimentally, chemerin inhibited the production of pro-inflammatory mediators and induced the expression of anti-inflammatory cytokines mRNA (24). It also increased macrophages mobilization, simultaneously reducing neutrophils recruitment and activation (25). In human beings, anti-inflammatory action has been detected in men with excess weight and metabolic syndrome exposed to oral fat overload. In the postprandial period, chemerin had its concentration significantly decreased, suggesting an anti-inflammatory response (26). If this variable effect – increase or reduction of inflammation - is to be confirmed, the current findings associated to a high chemerin concentration, more intense inflammation, and less risk of death would suggest that increased release of chemerin is an anti-inflammatory response in ESRD. Hence, chemerin might have a protective effect similar to adiponectin in ESRD (9, 27).

Previous studies suggested that patients in chronic HD have more elevated serum chemerin concentrations in contrast to healthy subjects; it was positively associated to serum phosphorus and negatively associated to the glomerular filtration rate, in patients with chronic kidney disease (18). However, the presentation form of the study does not allow for a more precise methodological evaluation. Similar data resulted from a study that compared patients on HD, and three months after a kidney transplant. Yet, the number of patients was relatively small. Additionally, change in kidney function after a kidney transplant might modify the chemerin concentration (28). Contrary to those findings, no significant correlation was observed between serum concentration of chemerin and creatinine, but there was a negative correlation to serum phosphorus concentration. It is interesting to note that individuals with lower chemerin concentrations also presented the lowest concentrations of lipidic fractions related to atheromatous disease: total cholesterol and LDL-cholesterol. Nevertheless, that was the group with the highest mortality rate. Apparently, patients with ESRD and low serum concentrations of total cholesterol and LDL-cholesterol have higher rates of all cause mortality and cardiovascular mortality (29).

The present study has limitations. First, it was a single-center study, with a relatively small number of subjects included. Second, prevalent subjects were accrued, besides incident. However, time of exposure to HD did not correlate to *mortality of all causes*, or to *cardiovascular mortality*. It is possible that significant differences might be found in a larger sample.

The study evaluated the serum concentration of chemerin, its correlation to other variables of known impact in outcome and endpoints of patients with ESRD. It was not possible, as suggested by a previous study (13), to associate higher chemerin concentrations to a protective effect for mortality. Nevertheless, in analyzing the survival curves, there is a suggestion of this effect. Even though the study population included prevalent and incident

patients on HD, the time on HD did not have a significant effect in endpoints, suggesting that the chemerin concentration is independent of the time of exposure to HD. Differently from previous studies, the enrolled study population was on HD for a relatively long period of time, with a permanent vascular access, and no evident signs of inflammation. The serum concentration of chemerin and the percentage of body fat did not change significantly during follow-up.

In conclusion, the results suggest that chemerin correlates to metabolic and inflammatory disorders, which are present in ESRD subjects on HD. Taking into account data from previous studies, as much as the current data, it is suggested that chemerin may have an anti-inflammatory role in ESRD, and that its increase is a response to chronic inflammation.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank all the participants for their contribution to the study. Annerose Barros was the recipient of a research grant from the Brazilian Conselho Nacional para o Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq).

Conflict of interest:

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Author Contributions:

A.B: researched data, contributed to the experimental analyses, conducted the statistical analyses, and wrote the manuscript.

B.E.P. da C: contributed to the experimental analyses, reviewed and co-wrote the manuscript.

E.M.A.S: contributed to the discussion, reviewed and edited the manuscript.

C.C.M: contributed to the discussion and reviewed the manuscript.

C.E.P. de F: contributed to the discussion and reviewed the manuscript.

D.O.d'A: researched data, conducted the statistical analysis, and wrote the manuscript.

REFERENCES

1. Radhakrishnan J, Remuzzi G, Saran R, Williams DE, Rios-Burrows N, Powe N; CDC-CKD Surveillance Team; Brück K, Wanner C, Stel VS; European CKD Burden Consortium; Venuthurupalli SK, Hoy WE, Healy HG, Salisbury A, Fassett RG; CKD .QLD group; O'Donoghue D, Roderick P, Matsuo S, Hishida A, Imai E, Imuro S. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. *Kidney Int* 2014;86(2):246-50
 2. U. S. Renal Data System, *USRDS 2012 Annual Data Report.: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; 2012.
 3. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144(1):21-28.
 4. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(3):771-84.
 5. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? *J Ren Nutr*. 2008;18(4):332-337
 6. Peters KE, Beilby J, Cadby G, Warrington NM, Bruce DG, Davis WA, Davis TM, Wiltshire S, Knuiman M, McQuillan BM, Palmer LJ, Thompson PL, Hung J. A comprehensive investigation of variants in genes encoding adiponectin (ADIPOQ) and its receptors (ADIPOR1/R2), and their association with serum adiponectin, type 2 diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome. *BMC Med Genet* 2013;25;14:15
 7. Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(2):202-207
-

-
8. Chung W, Jung ES, Shin D, Choi SH, Jung JY, Chang JH, Lee HH, Kim DK, Kim S. Low resistin level is associated with poor hospitalization-free survival in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 2012;27(4):377-381
 9. Abdallah E, Waked E, Nabil M, El-Bendary O. Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(4):247-253.
 10. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687-4694
 11. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175-88
 12. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F. Dissecting inflammation in ESRD: do cytokines and C-reactive protein have a complementary prognostic value for mortality in dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):S169-173
 13. Yamamoto T, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, Stenvinkel P, Axelsson J. Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):4017-23.
 14. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentages body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72:694–701
 15. Barros A, Pinheiro da Costa BE, Poli de Figueiredo CE, Antonello ICF, d'Avila, DO. Nutritional status evaluated by multi-frequency bioimpedance is not associated with quality of life or depressive symptoms in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15(1):58-65.
-

-
16. Toledo FR, Antunes AA, Vannini FC, Silveira LV, Martin LC, Barretti P, Caramori JC. Validity of malnutrition scores for predicting mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2013;45(6):1747-52.
 17. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8.
 18. Pfau D, Bachmann A, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. *Diabetes Care.* 2010;33(1):171-3.
 19. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, Leberherz C, Tittus J, Reiser M, Becker C, Göke B, Leber AW, Parhofer KG, Broedl UC. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):339-44.
 20. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine.* 2012;42(2):243-51.
 21. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease-what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010;23(5):498-509.
 22. Hsu HJ, Yen CH, Wu IW, Hsu KH, Chen CK, Sun CY, Chou CC, Chen CY, Tsai CJ, Wu MS, Lee CC. The association of uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2014;9(7):e102691.
 23. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V, Silva C, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Increased levels of chemerin and its receptor, chemokine-like receptor-1, in obesity are related to inflammation: tumor necrosis factor- α stimulates mRNA levels of chemerin in visceral adipocytes from obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(2):306-14.
-

-
24. Cash JL, Hart R, Russ A, Dixon JP, Colledge WH, Doran J, Hendrick AG, Carlton MB, Greaves DR. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J Exp Med.* 2008;205(4):767-75.
 25. Luangsay S, Wittamer V, Bondue B, De Henau O, Rouger L, Brait M, Franssen JD, de Nadai P, Huaux F, Parmentier M. Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J. Immunol.* 2009;183(10):6489-99.
 26. Westerink J, Hajer GR, Kranendonk ME, Schipper HS, Monajemi H, Kalkhoven E, Visseren FL. An oral mixed fat load is followed by a modest anti-inflammatory adipocytokine response in overweight patients with metabolic syndrome. *Lipids.* 2014;49(3):247-54.
 27. Amira OC, Naicker S, Manga P, Sliwa K, Mia A, Raal F, Crowther NJ, Immelman RA, Olorunju S. Adiponectin and atherosclerosis risk factors in African hemodialysis patients: a population at low risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Hemodial Int.* 2012;16(1):59-68.
 28. Rutkowski P, Sledzinski T, Zielinska H, Lizakowski S, Goyke E, Szrok-Wojtkiewicz S, Swierczynski J, Rutkowski B. Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. *Regul Pept.* 2012;173(1-3):55-9.
 29. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 293–303.
-

TABLE

Table 1 – Clinical and laboratory characteristics of basal groups by tertile of chemerin.

Variables	Total (n=67)	Low (n=22)	Medium / High (n=45)	P
Age (years)	53.7 ± 15.0	52.0 ± 18.8	54.6 ± 12.9	NS
Gender male: n(%)	43 (64.2)	19 (86.4)	24 (53.3)	0.01
<i>Comorbidities</i>				
DM: n(%)	15 (22.4)	4 (18.2)	11 (24.4)	NS *
Hypertension: n(%)	38 (56.7)	8 (36.4)	30 (66.7)	0.03 *
CVD: n(%)	18 (26.9)	5 (22.7)	13 (28.9)	NS *
MS: n(%)	42 (62.7)	10 (45.5)	32 (71.1)	0.04 *
<i>Nutritional Classification</i>				
Underfat: n(%)	1 (1.5)	0	1 (2.2)	NS *
Standard: n(%)	24 (35.8)	9 (40.9)	15 (33.3)	NS *
Overfat: n(%)	20 (29.9)	5 (22.7)	15 (33.3)	NS *
Obese: n(%)	22 (32.8)	8 (36.4)	14 (31.1)	NS *
BMI (kg/m ²)	26.0±4.5	24.6 ± 4.0	26.7 ± 4.6	0.06
IWC: n(%)	51 (76.1)	13 (59.1)	38 (84.4)	<0.01
MM (kg)	27.2 ± 5.0	27.9 ± 4.7	27.0 ± 5.2	NS
BM (kg)	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.6	2.7 ± 0.4	NS
TBP (kg)	9.9 ± 2.3	9.9 ± 1.6	9.9 ± 2.7	NS
MIS	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-5.3)	3.0 (2.0-4.0)	NS
<i>Laboratory Parameters</i>				
hs-CRP (g/L)	6.0 (3.0-13.0)	4.0 (2.0-7.0)	7.0 (4.0-21.0)	0.05
Albumin (g/L)	39.0 ± 3.0	39.0 ± 4.0	39.0 ± 3.0	NS
Total cholesterol (mmol/L)	4.20 ± 1.28	3.69 ± 0.89	4.46 ± 1.37	<0.01
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.08 ± 0.29	1.09 ± 0.29	1.08 ± 0.29	NS
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.26 ± 1.03	1.84 ± 0.77	2.47 ± 1.08	0.01
Triglycerides (mmol/L)	1.67 (1.12-2.53)	1.55 (0.96-2.07)	1.76 (1.22-2.80)	NS
Creatinine (mmol/L)	0.86 ± 0.28	0.81 ± 0.27	0.88 ± 0.28	NS
Phosphate (mmol/L)	1.97 ± 0.58	1.97 ± 0.48	1.97 ± 0.61	NS
TIBC: (µg/L)	27.46 ± 5.61	27.59 ± 5.41	27.40 ± 5.77	NS
Kt/V	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.2	NS
Chemerin: (µg/L)	138.3 ± 28.4	106.7±13.6	153.7±19.4	<0.01

Data are presented as mean and standard deviation (SD), median and interquartile interval (IQR); NS: Non significant, in comparisons between groups; *t* test or χ^2 ; *: Fisher test; DM: Diabetes mellitus; CVD: Cardiovascular disease; MS: Metabolic syndrome; BMI: Body mass index; IWC: Increased waist circumference; MM: Muscle mass; BM: Bone mass; TBP: Total body protein; MIS: Malnutrition-inflammation score; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; TIBC: Total iron-binding capacity; Kt/V: Normalized dialysis dose index.

LEGEND TO FIGURE

Figure 1 - Correlation between the fat percentage and concentration chemerin (*Scatter plot*).

Figure 2 - Percentage of subjects with increased waist circumference, by tertile of chemerin.

Figure 3 – Survival curve (*Kaplan-Meier*) for patients of groups and low medium / high chemerin (n=67).

FIGURE

Figure 1

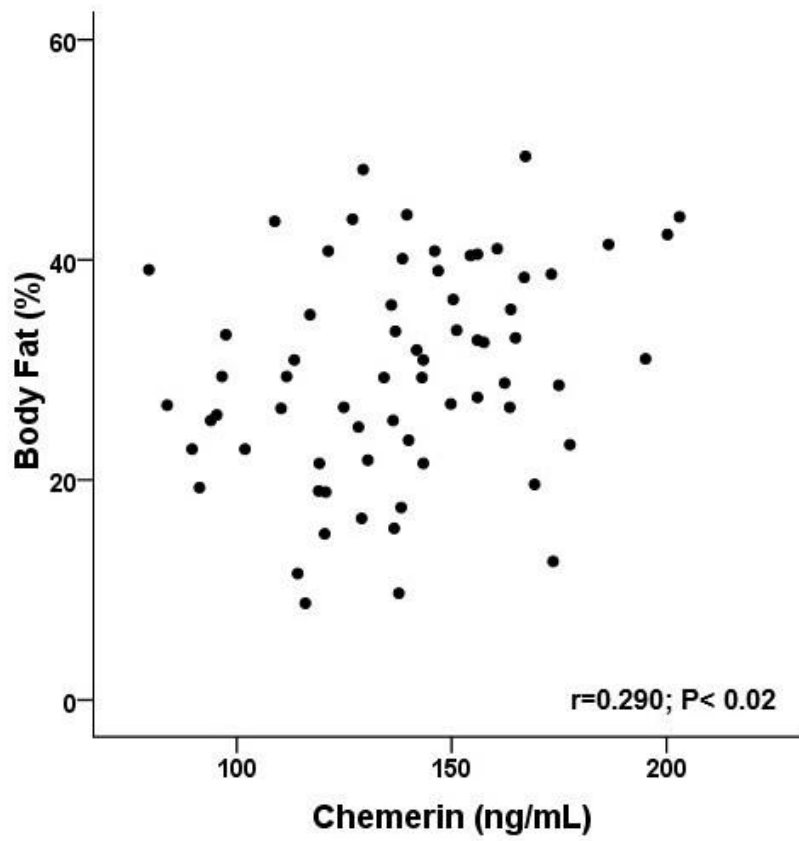


Figure 2

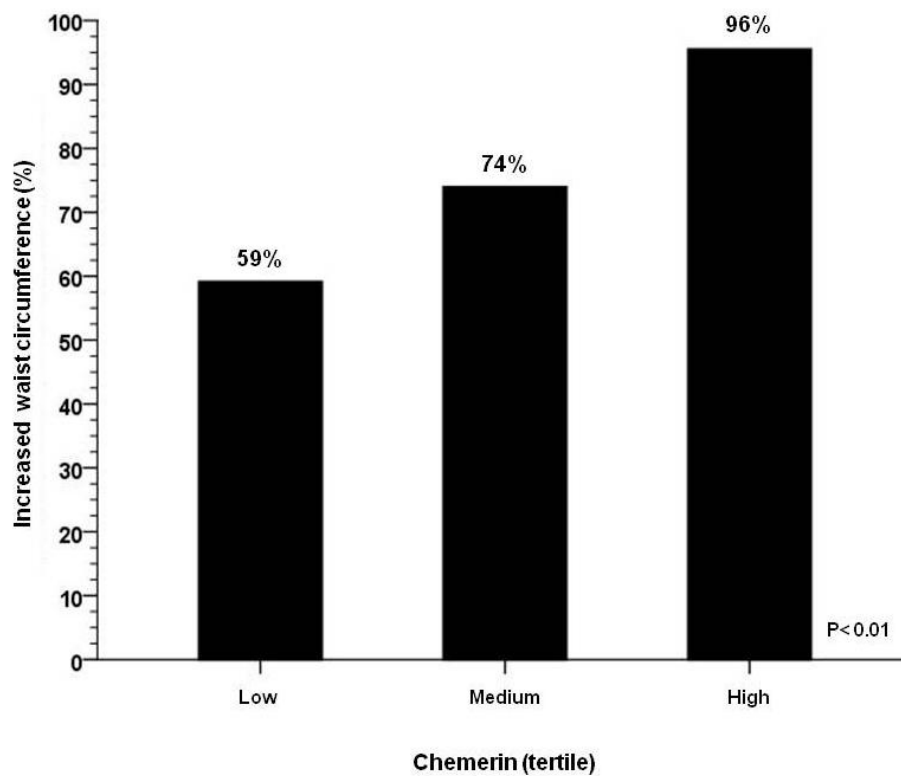
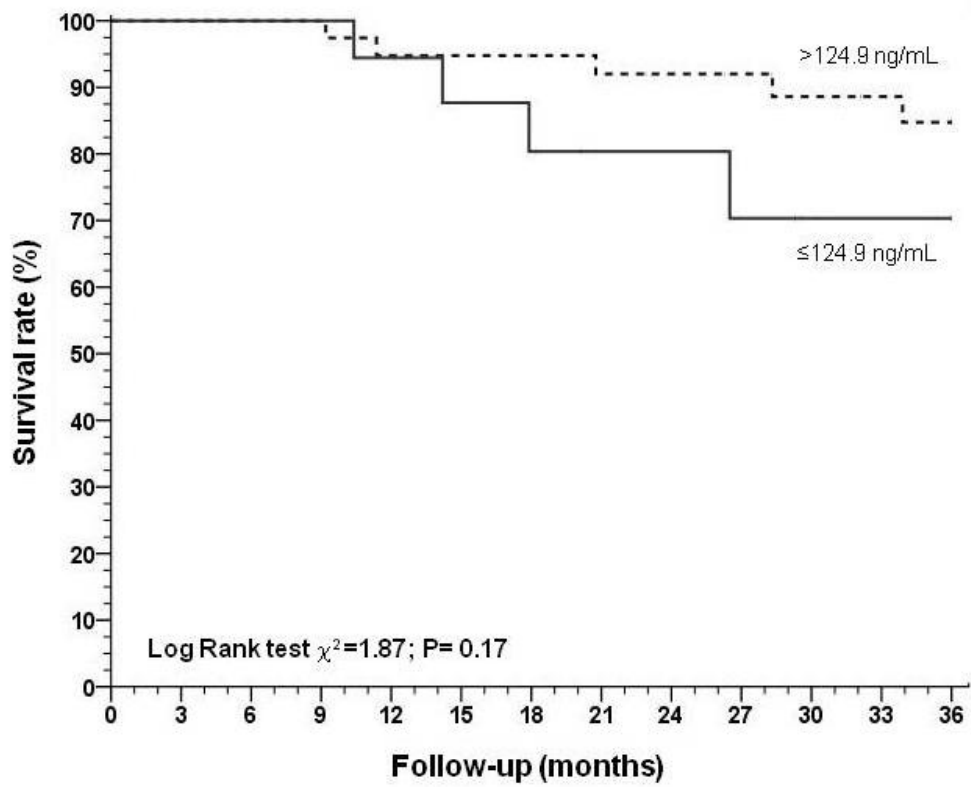


Figure 3



Apêndice I – Artigo submetido à Revista Brasileira de Psiquiatria:

*“DEPRESSION, QUALITY OF LIFE AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH
END-STAGE RENAL DISEASE: A COHORT STUDY.”*

**DEPRESSION, QUALITY OF LIFE AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS
WITH END-STAGE RENAL DISEASE: A COHORT STUDY.**

Annerose Barros*, Bartira Ercília Pinheiro da Costa*, Claudio Corá Mottin**, Domingos
Otavio d’Avila*

* Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia). Faculdade de
Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. Brazil.

** Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Clínica Cirúrgica).
Faculdade de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre,
RS. Brazil.

Short title: Depression and quality of life in ESRD.

Corresponding author:

Annerose Barros

Av. Ipiranga, 6690

Porto Alegre, RS

Brazil, 90610-000

Phone/Fax: 55 51 3320-3157

E-mail: annerose_barros@yahoo.com.br

ABSTRACT

Objective: To prospectively evaluate depression symptoms, nutritional status and quality of life in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis, and search for possible associations.

Methods: One hundred and four end-stage renal disease hemodialysis cohort participants, aged ≥ 18 years, were enrolled. Anthropometric, clinical and biochemical variables were determined after a mid week hemodialysis session. Direct multi-frequency segmental bioimpedance was used to assess the body composition. A Whoqol-bref questionnaire appraised the Quality-of-Life. Beck Depression Inventory scores separated participants into two groups at inclusion - depression and non-depression symptoms -, and thereafter annually, for two years. Survival analysis used Kaplan-Meier method and Cox regression analysis for associated factors adjustment.

Results: Participants age was 55.3 ± 15.6 years, 60% male, undergoing hemodialysis for 17.5 (8.0 – 36.8) months. Thirty-two patients had depression symptoms and significantly lower quality of life, compared to 72 allocated to non-depression symptoms group. The adjusted outcome model evidenced the lean body mass protective effect on all-cause mortality (Hazard Ratio = 0.89 [95% CI = 0.80-0.99]; P = 0.038).

Conclusion: Depression symptoms were highly prevalent in the cohort, correlated with the Quality-of-life questionnaire physical and psychological components, and with C-reactive protein levels. Lean body mass was protective for the assessed outcome.

Key-words: body composition, hemodialysis, mortality, quality of life, depression.

INTRODUCTION

The expression *psychonephrology* was created to designate psychiatric problems affecting patients with chronic kidney disease (CKD), or transplanted individuals. Among several possible disorders, depression symptoms (DS) is the most frequent co-morbidity occurring in patients with end-stage renal disease (ESRD).¹ During the last decades, greater attention has been directed to the detection of DS in hemodialysis (HD) patients. An early diagnosis is frequently missed, owing to its similarities with uremic symptoms. Such is a possible explanation for the lower prevalence of DS depicted in CKD early stages.² Yet, its prevalence is up to three times greater in patients with ESRD, compared to that recorded for a general population.³ Additionally, the strong emotional load of a severe illness can trigger serious effects upon the quality of life (QoL). Occasionally, DS occur as response to such strain, in connection with some underlying psychiatric disease, or dependent on individual personal characteristics.⁴ Furthermore, inflammatory cytokines-related genes may be involved in DS genesis.⁵

A number of ESRD patients start HD with some degree of malnutrition, possibly due to appetite reduction, dietary restrictions, or catabolic consequences of uremia, and are more likely to undergo poorer treatment outcomes,⁶ and the so-called MIDA syndrome (Malnutrition, Inflammation, Depression and Arteriosclerosis) is highly prevalent in those individuals. MIDA has been referred as an independent risk factor for cardiovascular disease, in association with higher morbidity and mortality.⁷

Since the beginning of HD therapy, DS seem to be associated with higher mortality rate: patients having DS may be at 2.7 times higher risk of death, than those having no symptoms.⁸ Because DS have a negative effect on the QoL and relates to increased morbidity and mortality, its early diagnosis and treatment is required, regardless of the CKD stage.^{9, 10}

The aim of the current study was to evaluate the presence of DS and their relationship with nutritional status, quality of life and mortality, in a study cohort of ESRD patients submitted to HD.

METHODS

This was a prospective cohort study that enrolled 104 prevalent and incident ESRD patients undergoing HD at Hospital São Lucas/PUCRS. The study protocol was approved by the institution's Research Ethics Committee (document #10/05257), and a written consent was obtained from all subjects prior to enrollment. Stable patients (arteriovenous fistula vascular access; with no evidence of acute infection; in treatment for three or more months; and no recent hospitalization), with ≥ 18 years, and that knew how to read and write were included. From the time of inclusion, all participants were yearly evaluated. Evaluation times were called: t0 (on inclusion), t1 (one year after inclusion) and t2 (two years after inclusion). For survival analysis, the cohort was censored for kidney transplantation. All-cause mortality was the outcome examined.

The Beck Depression Inventory (BDI) questionnaire,¹¹ in a validated Portuguese-language version, was used to evaluate the presence of DS.¹² The chosen cutoff point defining the presence of DS was the 15 score (apparently the more sensitive and specific one).¹³ The individual perception of QoL was evaluated by the Whoqol-bref questionnaire, comprising 26 questions and divided into four domains: *physical*, *psychological*, *social relations* and *environment*.¹⁴ The malnutrition-inflammation score (MIS) was used to evaluate the malnutrition-inflammation syndrome.¹⁵

Anthropometric data (height and post-dialysis weight) were obtained at the end of a mid week HD session; body mass index (BMI) was calculated as recommended [weight (kg) /square of height (m)]; body composition analysis was performed by direct multi-frequency segmental bioimpedance (InBody 520[®], Biospace Co., Seoul, South Korea), allowing classification of the nutritional status as: *underfat*, *standard*, *overfat* and *obese*.^{10,16} A venous blood sample was withdrawn at the beginning of the HD session and centrifuged (10 minutes/2000 rpm); an aliquot was taken apart and frozen (-80°C) for later estimate of high

sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), using a high sensitivity turbidimetry method (Vitros® 5.1 Fusion, Ortho Clinical Diagnostic, Rochester, NY, EUA). Albumin, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides (LDL-cholesterol calculated by the Friedewald equation), creatinine and phosphorus concentration was determined by dry chemistry (Vitros® 5.1 Fusion, Ortho Clinical Diagnostic, Rochester, NY, USA), in the non-frozen aliquot. Blood cells count was performed by flow cytometry (Sysmex XE-2100D, Sysmex Corporation, Kobe, Japan). Total iron-binding capacity was measured by a ferrozine colorimetric method (Labtest Diagnóstica S.A, Lagoa Santa, MG, Brazil).

Statistical analysis:

Patients were separated into two groups; DS and non-DS. Variables are presented as mean and standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR), or frequency and percentage, as appropriate. Differences between groups of continuous variables were analyzed by Student *t* test, or Mann-Whitney U test (with post hoc Tukey); Chi-square test (χ^2), or Fisher's exact test, was used to compare categorical variables. Correlations were analyzed by Pearson's correlation or Spearman rank correlation. Survival and factors associated with outcome were analyzed by the Kaplan-Meier method (Log Rank test) and Cox proportional hazards (HR) regression model.

To evaluate the effect of grouped data in the multiple measurements, a mixed linear model, with adjustment for time on HD, was employed. Changes over time of variables with normal distribution are presented as mean and SD, while those with asymmetrical distribution suffered prior logarithmic transformation, being presented as median and IQR. Student *t* test with repeated measurements was used to evaluate variables change between groups over time. A $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. In all statistical analyses a Statistical Package for Social Sciences (Chicago, IL., USA), version 21.0 for Windows was used.

RESULTS

The current cohort enrolled 104 patients: 58 adults and 46 elderly; 60% male; mean age: 55.3 ± 15.6 years; median time on HD: 17.5 (8.0 – 36.8) months. Baseline laboratory characteristics revealed a well-nourished group, with serum albumin level of 40.0 ± 4.0 g/L, hemoglobin 110.0 ± 15.0 g/L, hematocrit $33.8 \pm 4.4\%$, creatinine 0.84 ± 0.27 mmol/L, phosphorus 1.90 ± 0.58 mmol/L and hs-CRP 7.0 (4.0 – 16.0) mg/L. Nutritional evaluation and body composition at inclusion revealed a BMI of 25.3 ± 4.5 kg/m²; 29.4 \pm 9.9 kg of body fat; 26.2 \pm 5.0 kg of lean body mass; percentage body water $52.0 \pm 7.3\%$, and 3.5 (2.0 – 5.0) points of MIS score, indicating a normal nutritional status or mild malnutrition. In accordance with the body composition adopted classification, eight patients were *underfat*, 34 *standard*, 32 *overfat* and 30 *obese*.

The BDI score fluctuated between 0 and 51. Thirty-two patients presented DS. The general Whoqol-bref questionnaire score was 75.2 ± 18.4 , varying from 31.3 to 118.8 points. The lowest score was perceived in the physical domain (10.7) - the one more significantly influencing the QoL. The social relations domain of the showed better performance, compared to the remaining domains (65.7 ± 19.0). The QoL physical, psychological and environmental domain scores were 56.4 ± 16.3 ; 61.1 ± 15.3 and 63.4 ± 13.7 , respectively. There was no difference between groups (DS and non-DS) for age (54.1 ± 15.2 vs 55.9 ± 15.9 ; $P = 0.44$), gender (53% vs 62.5%; $P = 0.37$), or time on HD [20.5 (8.3 – 49.0) vs 17.0 (7.3 – 30.8); $P = 0.30$].

No significant differences were verified, regarding the intensity of DS, level of QoL or MIS score among groups classified by percentage of body fat, as depicted in table 1.

The selected variables change, at each follow-up period, was also ascertained in DS and non-DS groups, which significantly differed with regard to the QoL (Table 2). The general QoL score was different at inclusion, and varied over time according to the group,

too. The scores of the four domains of QoL diverged at inclusion, as well as among groups. Psychological and physical domains, besides between-groups difference, suffered variation over time. The physical domain was strongly correlated with the other domains (general: $r = 0.591$, $P < 0.01$; psychological: $r = 0.563$, $P < 0.01$; social relations: $r = 0.518$, $P < 0.01$ and environment: $r = 0.591$, $P < 0.01$). As expected, all aspects of the QoL were related. The BDI score had a moderate to strong negative correlation with all domains of the QoL (physical: $r_s = -0.604$, $P < 0.01$; psychological: $r_s = -0.552$, $P < 0.01$; social relations: $r_s = -0.487$, $P < 0.01$; environment: $r = -0.528$, $P < 0.01$; and general: $r_s = -0.501$, $P < 0.01$).

Body composition was compared between DS and non-DS groups, to only demonstrate tendency to a difference, even after lean body mass and percentage body fat were independently evaluated ($P = 0.07$ and $P = 0.07$, respectively). Phosphorus serum concentration was significantly higher in non-DS patients ($P = 0.04$), as well as hs-CRP ($P < 0.01$), which showed a tendency to increase over time, in both groups. The MIS score did not differ significantly between groups, yet, over time, increased significantly ($P < 0.01$) and independently of DS presence. Other clinical and biochemical parameters were not significantly different between groups at inclusion, along the follow up time, or in interaction between group and time of follow up.

There were 34 deaths: 11 (32%) in the DS group. No statistically significant difference in mortality rate was detected between groups (non-DS = 76% vs DS = 59%, $P = 0.17$), at the two-year evaluation time. Among possible factors associated with the examined outcome, gender and time on HD seemed not to have impact. Differently, age (HR = 1.04 [95% CI = 1.01-1.08]; $P = 0.01$) was directly related with the outcome and lean body mass (HR = 0.89 [95% CI = 0.80-0.99]; $P = 0.038$) had a protective effect. Otherwise, DS did not relate with mortality, when analyzed by the nutritional status.

DISCUSSION

Significant DS occurred in 31% of participants and were strongly associated with hs-CRP and phosphorus serum concentration, but mildly related to the QoL. Patients presenting with DS tended to have lower survival rate at the two-year evaluation time. DS prevalence stood within the expected range, even though higher prevalence of DS was previously observed in a similar cohort, using the same evaluation instrument, yet taking the BDI questionnaire's 14 score as cutoff point.¹⁷ Adopting different diagnostic criteria or cutoff points may cause significant variation in the prevalence of DS.^{13,18} Specific cutoff points has been recommended when using the BDI questionnaire to evaluate DS in CKD patients - generally higher than those applied to the general population.¹⁹ The cohort presented scores ranging from 0 to 51 (for a maximum of 63) points.¹¹ Some individuals did not present DS, contrarily to others exhibiting symptoms at high degree. Although statistically no significant, DS group had been longer on HD therapy. Previous studies suggested that HD incident patients – during the first treatment year – are exposed to a higher DS load.^{20,21} Yet such is a contradictory information, as there is suggestion to DS going along throughout CKD evolution, wavering and particularly dependent on clinical results, complications and adverse effects of HD.²² Possibly due to the illness severity and to dialysis treatment demands, ESRD patients become frail and ineffective in using compensatory mechanisms in answer to their minor daily conflicts. This may reinforce the impression that patients longer in dialysis therapy have more DS.

There is evidence for patients in ESRD having compromised QoL that deteriorates as the DS burden is added.^{23,24} HD therapy is critical for ESRD patients survival, unavoidably using one full day turn, three times a week. Having to spend such a long period of time exclusively dedicated to health maintenance certainly affects the QoL. At inclusion, the QoL differed between DS and non-DS groups; as time elapsed, DS group improved the QoL,

raising all WHOQOL domains scores, while non-DS patients maintained or reduced scores, but still having higher scores than DS group. Such effects imply that the QoL in HD patients may vary over time, and in association with DS. All domains of the WHOQOL correlated with BDI scores, demonstrating a between-questionnaires consistency of data.²⁵

Association between inflammation and DS was previously suggested: pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor- α) were found at higher concentrations in patients presenting with DS, comparatively to normal individuals. The cytokines are involved in the acute phase inflammatory response, but without evidence for a cause-and-effect relationship in individual having DS. However, DS may be accompanied by activation of the inflammatory response system.²⁶ Higher hs-CRP level was found in DS group, suggesting an association between inflammation and DS, in the cohort.²⁷ The same relationship between inflammation and DS was verified in a cross-sectional study that enrolled 146 HD patients. Those with DS had higher interleukin-6 and lower albumin levels.²⁸ No association between hs-CRP and serum albumin level was uncovered in the current cohort study. Cilan et cols. noticed higher concentrations of pro-inflammatory cytokines in a HD population, compared to a control group. However, no significant difference between patients with or without DS was demonstrated.²⁹ Based on the available data, a relationship between DS, inflammation and ESRD cannot be clearly demonstrated.

No significant difference in MIS scores between DS and non-DS groups was verified, although malnutrition and inflammation have been previously related to depression.⁷ There was a positive and significant variation of the MIS score over time, independently of DS attendance, reinforcing the contribution of inflammation to the ESRD metabolic disarray. Again, no relationship with DS prevalence was observed among nutritional groups. The DS group had significantly lower phosphorus concentration and a tendency to a lower level of albumin, suggesting dietary inadequacy that gives support to prior data.³⁰

A relationship between BMI, serum albumin and DS was previously described.^{31,32} It has not been corroborated by the current study. The results only suggest a protective effect of lean body mass on all-cause mortality. Apparently, depressed individuals have increased amounts of fat and less lean mass - a trend observed in this cohort. Taking this observation and the BDI score's strong correlation with the physical domain of the QoL questionnaire jointly, one may assume that the DS group was less physically active.

DS and mortality in CKD are possibly associated. Occurrence of DS has been deemed a cause for increased risk of death in similar populations.^{33,34} No statistically significant difference in mortality rate was observed between groups. Zimmermann et cols. followed a similar cohort that enrolled 125 patients for eight years, demonstrating that mortality was associated with age, treatment modality (HD or peritoneal dialysis) and the presence of DS - a kidney transplant was the main factor relating to lower mortality rate.³⁵ It is likely that after a successful kidney transplant, patients having previously had DS underwent remission, or reduction, of their symptoms. The study underscored a correlation between age and all-cause mortality - a relationship to be expected in such a study population.

The study's strength derives from its prospective enrollment of participants with similar characteristics, recruited at a single HD unit, at a sufficiently large number to give support to the observed differences. Of course, the study has some limitations. Firstly, it enrolled prevalent and incident patients equally. Yet, time on HD did not correlate with the outcome, somehow canceling that effect. Secondly, the participants were not evaluated by a psychiatrist to be given a clinical diagnosis of depression - only a DS questionnaire was applied, although a validated and widely used one.⁸

In conclusion, the study demonstrated a high prevalence of DS in the cohort. Some patients manage the imposed limitations of ESRD and HD in a positive way, while others seem unable to deal with such a load. There was association of DS and serum phosphorus

concentration. The BDI score significantly related to physical and psychological components of the Whoqol-bref questionnaire and serum hs-CRP level, suggesting a relationship between DS and inflammation. Nutritional markers do not relate to DS. Lean body mass seems protective for all-cause mortality - the outcome evaluated. Proper and sequential QoL and DS evaluations of ESRD patients undergoing HD may establish new approaches to cope with a severe condition.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank all participants for the contribution given to the study. Annerose Barros was recipient of a Brazilian Conselho Nacional para o Desenvolvimento Tecnológico e Científico (CNPq) Research Grant.

Conflict of interest: No potential conflicts of interest relevant to this paper were reported.

REFERENCES

1. Levy NB. What is psychonephrology? *J Nephrol.* 2008; 21 Suppl 13:S51-53.
 2. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int.* 2013; 84(1):179-191.
 3. Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Depression in Patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(4):741–752.
 4. Feroze U, Martin D, Reina-Patton A, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Mental Health, Depression, and Anxiety in Patients on Maintenance Dialysis. *Iran J Kidney Dis.* 2010; 4(3):173-180.
 5. Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariante CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun.* 2013; 31:31-47.
 6. Dumler F, Kilates C. Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2005; 15:148-151.
 7. Choi MJ, Seo JW, Yoon JW, Lee SK, Kim SJ, Lee YK, et al. The malnutrition-inflammation-depression-arteriosclerosis complex is associated with an increased risk of cardiovascular disease and all-cause death in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2012; 122:44-52.
 8. Chilcot J, Davenport A, Wellsted D, Firth J, Farrington K. An association between depressive symptoms and survival in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(5):1628-1634.
 9. Andrade CP, Cruz MCN, Urrutia M, Pereira O, Draibe SA, Nogueira-Martins LA, et al. Evaluation of depressive symptoms in patients with chronic renal failure. *J Nephrol.* 2010; 23(02):168-174.
-

-
10. Barros A, Pinheiro da Costa BE, Poli de Figueiredo CE, Antonello ICF, d'Avila, DO. Nutritional status evaluated by multi-frequency bioimpedance is not associated with quality of life or depressive symptoms in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2011; 15(1):58-65.
 11. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry.* 1961; 4:53-63.
 12. Gorestein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Ver Psiquiatr.* 1998; 25:245-250.
 13. Kimmel P, Kukor D, Cohen SD, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14:328-334.
 14. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-bref quality of life assessment. *Psychol Med.* 1998; 28:551-558.
 15. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:1251-1263.
 16. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentages body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:694-701
 17. Diefenthaler EC, Wagner MB, Poli-de-Figueiredo CE, Zimmermann PR, Saitovitch D. Is depression a risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients? *Rev Bras Psiquiatr.* 2008; 30(2):99-103.
 18. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in end-stage renal disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:1332-1342.
-

-
19. Preljevic VT, Østhus TB, Sandvik L, Opjordsmoen S, Nordhus IH, Os I, et al. Screening for anxiety and depression in dialysis patients: comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory. *J Psychosom Res.* 2012; 73(2):139-44.
 20. Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(1):105-10.
 21. Chilcot J, Norton S, Wellsted D, Davenport A, Firth J, Farrington K. Distinct depression symptom trajectories over the first year of dialysis: Associations with Illness Perceptions. *Ann Behav Med.* 2013; 45(1):78-88.
 22. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman S. An evaluation of illness, treatment perceptions, and depression in hospital-vs. home-based dialysis modalities. *J Psychosom Res.* 2010; 69(4):363-70.
 23. Soni RK, Weisbord SD, Unruh ML. Health-related quality of life outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19(2):153-9.
 24. Khalil AA, Abed MA. Perceived social support is a partial mediator of the relationship between depressive symptoms and quality of life in patients receiving hemodialysis. *Arch Psychiatr Nurs.* 2014; 28(2):114-118.
 25. Ricardo AC, Fischer MJ, Peck A, Turyk M, Lash JP. Depressive symptoms and chronic kidney disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42:1063–1068.
 26. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67:446–457.
 27. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27(1):24-31.
-

-
28. Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK, et al. Serum IL-6, albumin and comorbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*.2011; 26(2):658-64.
 29. Cilan H, Oguzhan N, Unal A, Turan T, Koc AN, Sipahioglu MH, et al. Relationship between depression and proinflammatory cytokine levels in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2012; 34(3):275-278.
 30. Ng HJ, Tan WJ, Mooppil N, Newman S, Griva K. Prevalence and patterns of depression and anxiety in hemodialysis patients: A 12-month prospective study on incident and prevalent populations. *Br J Health Psychol*.2014 May 9. doi: 10.1111/bjhp.12106.
 31. Preljevic VT, Østhus TB, Sandvik L, Bringager CB, Opjordsmoen S, Nordhus IH, et al. Psychiatric disorders, body mass index and C-reactive protein in dialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011; 33(5):454-61.
 32. Hsu HJ, Yen CH, Chen CK, Wu IW, Lee CC, Sun CY, et al. Association between uremic toxins and depression in patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis. *General Hospital Psychiatry*. 2013; 35:23–27.
 33. Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Association between depression and death in people with CKD: A Meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(3):493-505.
 34. Farrokhi F, Abedi N, Beyene J, Kurdyak P, Jassal SV. Association between depression and mortality in patients receiving long-term dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*.2014; 63(4):623-35.
 35. Zimmermann PR, Camey SA, Mari J de J. A cohort study to assess the impact of depression on patients with kidney disease. *Int J Psychiatry Med*. 2006; 36(4):457-468.
-

TABLES

Table 1: Initial data on DS, QoL and MIS scores by nutritional classification.

Variable	Nutritional classification				P	
	Underfat (n=8)	Standard (n=34)	Overfat (n=32)	Obese (n=30)		
general*	71.9 ± 20.9	77.0 ± 17.1	77.4 ± 18.9	71.7 ± 18.8	0.56	
WHOQOL	1*	54.0 ± 28.4	58.8 ± 15.7	59.4 ± 14.3	51.1 ± 14.4	0.16
	2*	60.4 ± 22.4	62.4 ± 16.0	65.0 ± 12.4	55.7 ± 14.4	0.11
	3*	60.4 ± 21.7	65.5 ± 19.8	69.5 ± 17.5	63.3 ± 19.2	0.50
	4*	57.4 ± 17.3	64.6 ± 14.9	65.2 ± 13.9	61.8 ± 10.7	0.44
BDI [†]	11.5 (5.5-33.0)	12.5 (7.5-20.7)	10.5 (7.5-14.2)	15.5 (9.0-18.8)	0.33	
MIS [†]	6.0 (2.7-7.5)	4.0 (2.8-6.0)	3.5 (2.5-5.2)	3.5 (2.5-5.5)	0.07	

DS: Depression symptoms; QoL: Quality of life; *: Mean ± standard deviation; †: Median (inter-quartile range); WHOQOL 1: Physical domain; WHOQOL 2: Psychological domain; WHOQOL 3: Social relations domain; WHOQOL 4: Environment domain; BDI: Beck Depression Inventory; MIS: Malnutrition-inflammation score.

Table 2: Quality of life dominions and depressive symptoms along the follow up period

WHOQOL	Time	BDI Score *		P	
		DS	non-DS		
General	t0	(n=32) 65.7 ± 15.0	(n=72) 79.4 ± 18.3	Baseline	<0.01
	t1	(n=10) 75.1 ± 19.8	(n=38) 76.7 ± 16.6	Group	0.22
	t2	(n=9) 80.0 ± 17.1	(n=19) 78.0 ± 13.7	Time	0.26
1	t0	(n=32) 45.0 ± 15.0	(n=72) 61.5 ± 14.2	Time x group	0.02
	t1	(n=10) 52.5 ± 8.3	(n=38) 58.4 ± 11.6		
	t2	(n=9) 53.2 ± 11.8	(n=19) 56.6 ± 11.3		
2	t0	(n=32) 50.0 ± 15.1	(n=72) 66.0 ± 12.7	Baseline	<0.01
	t1	(n=10) 57.9 ± 14.3	(n=38) 60.5 ± 13.1	Group	0.02
	t2	(n=9) 58.8 ± 12.2	(n=19) 59.7 ± 14.4	Time	0.89
3	t0	(n=32) 55.7 ± 19.0	(n=72) 70.1 ± 17.4	Time x group	<0.01
	t1	(n=10) 62.5 ± 25.0	(n=38) 64.7 ± 25.6		0.02
	t2	(n=9) 58.3 ± 22.8	(n=19) 71.1 ± 16.5		0.83
4	t0	(n=32) 55.5 ± 11.6	(n=72) 67.0 ± 13.1	Time x group	0.32
	t1	(n=10) 61.3 ± 16.3	(n=38) 62.4 ± 16.5		
	t2	(n=9) 59.4 ± 14.0	(n=19) 66.1 ± 13.6		0.71

BDI: Beck Depression Inventory; DS: Depressive symptoms; non-DS: Non depressive symptoms; *: Mean ± standard deviation; WHOQOL 1: Physical domain; WHOQOL 2: Psychological domain; WHOQOL 3: Social relations domain; WHOQOL 4: Environment domain; t0, t1 and t2: Evaluation at inclusion, at one-year and two-year follow up, respectively.

Anexos

Anexo A – Carta de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-1255/10

Porto Alegre, 19 de novembro de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/05257 intitulado **"Associação entre estado nutricional, depressão, qualidade de vida e mortalidade em hemodiálise"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. Domingos d' Avila
Nesta Universidade

PUCRS | **Campus Central**
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

Anexo B – Beck Depression Inventory (BDI)

Nome: _____ Estado civil: _____ Idade: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

1	0 - Não me sinto triste.	12	0 - Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
	1 - Eu me sinto triste.		1 - Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
	2 - Estou sempre triste e não consigo sair disto.		2 - Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
	3 - Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.		3 - Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.
2	0 - Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.	13	0 - Tomo decisões tão bem quanto antes.
	1 - Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.		1 - Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
	2 - Acho que nada tenho a esperar.		2 - Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.
	3 - Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.		3 - Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
3	0 - Não me sinto um fracasso.	14	0 - Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.
	1 - Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.		1 - Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
	2 - Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.		2 - Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.
	3 - Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.		3 - Acredito que pareço feio.
4	0 - Tenho tanto prazer em tudo como antes.	15	0 - Posso trabalhar tão bem quanto antes.
	1 - Não sinto mais prazer nas coisas como antes.		1 - É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
	2 - Não encontro um prazer real em mais nada.		2 - Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
	3 - Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.		3 - Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
5	0 - Não me sinto especialmente culpado.	16	0 - Consigo dormir tão bem como o habitual.
	1 - Eu me sinto culpado grande parte do tempo.		1 - Não durmo tão bem como costumava.
	2 - Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.		2 - Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.

	3 - Eu me sinto sempre culpado.		3 - Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
6	0 - Não acho que esteja sendo punido. 1 - Acho que posso ser punido. 2 - Creio que vou ser punido. 3 - Acho que estou sendo punido.	17	0 - Não fico mais cansado do que o habitual. 1 - Fico cansado mais facilmente do que costumava. 2 - Fico cansado em fazer qualquer coisa. 3 - Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
7	0 - Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 - Estou decepcionado comigo mesmo. 2 - Estou enjoado de mim. 3 - Eu me odeio.	18	0 - O meu apetite não está pior do que o habitual. 1 - Meu apetite não é tão bom como costumava ser. 2 - Meu apetite é muito pior agora. 3 - Absolutamente não tenho mais apetite.
8	0 - Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 - Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 - Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 - Eu me culpo por tudo de mal que acontece.	19	0 - Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente. 1 - Perdi mais do que 2 quilos e meio. 2 - Perdi mais do que 5 quilos. 3 - Perdi mais do que 7 quilos.
			Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim ___ Não ___
9	0 - Não tenho quaisquer ideias de me matar. 1 - Tenho ideias de me matar, mas não as executaria. 2 - Gostaria de me matar. 3 - Eu me mataria se tivesse oportunidade.	20	0 - Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o normal. 1 - Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação. 2 - Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa. 3 - Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
10	0 - Não choro mais que o habitual. 1 - Choro mais agora do que costumava. 2 - Agora, choro o tempo todo. 3 - Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.	21	0 - Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 - Estou menos interessado por sexo do que costumava. 2 - Estou muito menos interessado por sexo agora. 3 - Perdi completamente o interesse por sexo.
11	0 - Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 - Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 - Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 - Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.	ESCORE TOTAL = _____	

Anexo C – Malnutrition-Inflammation Score (MIS)

MALNUTRITION-INFLAMMATION SCORE			
(A) Relato da história médica do paciente:			
1 - Alteração no peso seco (mudança global nos últimos 3 - 6 meses):			
0	1	2	3
nenhuma diminuição ou perda de peso seco <0.5 kg	menor peso perdido (>0.5 kg mas <1 kg)	emagrecimento de mais de 1 kg mas <5%	emagrecimento >5%
2 - Ingestão alimentar:			
0	1	2	3
bom apetite sem alteração do padrão de ingestão	ligeiramente abaixo do nível ótimo para ingestão de sólidos	moderada diminuição da ingestão global, para dieta completamente líquida	líquida hipocalórica à falta de alimentação (fome)
3 - Sintomas gastrointestinais (GI):			
0	1	2	3
sem sintomas com bom apetite	sintomas GI leves, pouco apetite ou náuseas ocasionais	vômitos ocasionais ou sintomas GI moderados	diarréia frequente ou vômitos ou anorexia severa
4 - Capacidade funcional:			
0	1	2	3
normal à melhora da capacidade funcional, sente-se muito bem	dificuldade ocasional de deambular, ou sensação de cansaço frequente	dificuldade com atividades independentes (ex.: ir ao banheiro)	deitado/sentado ou pouca a nenhuma atividade
5 - Co-morbidades incluindo o número de anos em diálise:			
0	1	2	3
em diálise a menos de 1 ano, e quanto ao resto saudável	em diálise por 1 - 4 anos, ou leve co-morbidade (excluindo MCC*)	em diálise há mais de 4 anos, ou moderada co-morbidade (incluindo 1 MCC*)	qualquer severa, múltiplas co-morbidades (2 ou mais MCC*)
(B) Exame físico (de acordo com critério da ASG):			
6 - Diminuição ou perda de gordura subcutânea (abaixo dos olhos, tríceps, bíceps, tórax):			
0	1	2	3
normal	leve	moderada	severa
7 - Sinais de definhamento muscular (têmpora, clavícula, escápula, costelas, quadríceps, joelho, entre-ossos):			
0	1	2	3
normal	leve	moderada	severa
(C) Índice de massa corporal:			
8 - Índice de massa corporal: peso (kg) / altura ²			
0	1	2	3
IMC \geq 20 kg/m ²	IMC 18 - 19.99 kg/m ²	IMC 16 - 17.99 kg/m ²	IMC \leq 16 kg/m ²
(D) Parâmetros laboratoriais:			
9 - Albumina sérica:			
0	1	2	3
\geq 4.0 g/dL	3.5 - 3.9 g/dL	3.0 - 3.4 g/dL	\leq 3.0 g/dL

10 - TIBC sérico (capacidade de ligação de ferro total): **			
0	1	2	3
≥ 250 mg/dL	200 - 249 mg/dL	150 - 199 mg/dL	≤ 150 mg/dL
Escore total = soma dos 10 componentes (0 - 30):			

* MCC (condições de comorbidade grave) incluir insuficiência cardíaca congestiva grau III ou IV, AIDS, DAC severa, moderada a severa DPOC, seqüela neurológica grave, e metástase maligna ou quimioterapia recente.

** Sugere o equivalente para transferrina sérica: >200 (0); 170 - 199 (1); 140 - 169 (2) e <140 mg/dL

Anexo D – WHOQOL-BREF

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

A questão seguinte refere-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?


Você tem algum comentário sobre o questionário?

Obrigado pela sua colaboração!

Anexo E – Comprovante de Submissão à revista Diabetes Care, artigo:

“ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF CHEMERIN IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON DIALYSIS”

13/01/2015 ScholarOne Manuscripts

 Diabetes Care

Submission Confirmation



Thank you for submitting your manuscript to Diabetes Care.

Manuscript ID: DC15-0076

Title: ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF CHEMERIN IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE ON DIALYSIS.

Authors: Barros, Annerose
Scur, Ede da Costa, Bartira
Mottin, Claudio de Figueiredo, Carlos d'Avila, Domingos

Date Submitted: 13-Jan-2015




 Print  Return to Dashboard

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

Anexo F – Comprovante de Submissão à

Revista Brasileira de Psiquiatria, artigo:

“DEPRESSION, QUALITY OF LIFE AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE: A COHORT STUDY”

11/02/2015	ScholarOne Manuscripts
 Revista Brasileira de Psiquiatria	
Submission Confirmation	
Thank you for submitting your manuscript to <i>Revista Brasileira de Psiquiatria</i> .	
Manuscript ID:	RBP-2015-OA-1681
Title:	DEPRESSION, QUALITY OF LIFE AND BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE: A COHORT STUDY.
Authors:	Barros, Annerose da Costa, Bartira Mottin, Claudio d'Avila, Domingos
Date Submitted:	11-Feb-2015
 Print  Return to Dashboard	
<hr/>	
© Thomson Reuters © ScholarOne, Inc., 2014. All Rights Reserved. ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc. ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.	
🐦 @ScholarOneNews ⚙️ System Requirements 🔒 Privacy Statement 📄 Terms of Use	