



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DANIELE DA SILVA HERMES

**SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL POR VIA SUBLINGUAL:
EFEITO SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMATÓRIOS
EM PACIENTES RENAIIS CRÔNICOS HEMODIALISADOS**

DANIELE DA SILVA HERMES

**SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL POR VIA SUBLINGUAL:
EFEITO SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMATÓRIOS
EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS HEMODIALISADOS**

LINHA DE PESQUISA: Processos inflamatórios e alérgicos

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde para obtenção do título de
Mestra em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Maicon Roberto Kwiecinski, Dr.

Palhoça
2018

H47 Hermes, Daniele da Silva, 1984-

Suplementação de resveratrol por via sublingual : efeito sobre marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios em pacientes renais crônicos hemodialisados / Daniele da Silva Hermes. – 2018.

142 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Orientação: Prof. Dr. Maicon Roberto Kwiecinski

1. Inflamação - tratamento. 2. Rins – Doenças - Tratamento. 3. Resveratrol. I. Kwiecinski, Maicon Roberto. II. Universidade do Sul de Santa Catarina. III. Título.

CDD (21. ed.) 616.0473

Ficha catalográfica elaborada por Carolini da Rocha CRB 14/1215



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - MESTRADO

Título da Dissertação

Suplementação de resveratrol por via sublingual:
efeito sobre marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios em pacientes renais
crônicos hemodialisados

DANIELE DA SILVA HERMES
AUTOR

Aprovada pela Banca Avaliadora de Defesa da Dissertação em 28 de agosto de 2018.

Doutor Maicon Roberto Kwiecinski (orientador)

Doutora Fabiana Ourique da Silva (Avaliador externo - UFSC)

Doutor Daniel Fernandes Martins (avaliador interno)

Professor Doutor Jefferson Traebert
COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNISUL

Dedico minha dissertação ao meu avô, Rômulo Malaquias da Silva, e à minha avó, Juraci Perotoni da Silva, pelo apoio incondicional e incentivo em todas as minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ser luz nos momentos de indecisão, mostrar os caminhos nas incertezas e me dar tranquilidade para seguir em frente!

A minha família por todo apoio, incentivo e carinho. Especialmente ao meu avô, por ser além de um pai, um grande amigo e por estar sempre presente e acreditar sempre em mim e no meu potencial. Ao meu esposo, Marco, por toda paciência, amor e compreensão nos meus momentos de ausência. **Este Mestrado não seria possível sem vocês.**

Ao meu orientador, professor Maicon Roberto Kwiecinski, agradeço pelos ensinamentos constantes e toda ajuda durante o período do mestrado. Serei eternamente grata por todo conhecimento, atenção e apoio.

Aos estudantes de iniciação científica Eleuza Juliatto e Gustavo Silveira, além da doutoranda Flavia de Souza Fernandes, pela ajuda na coleta de dados e dosagens laboratoriais.

Aos professores Daniel Fernandes Martins por viabilizar as dosagens de citocinas, aceitar fazer parte da minha banca examinadora e colaborar com a melhora deste trabalho. A professora Franciane Bobinski também por viabilizar as dosagens de citocinas

A Dra. Fabiana Ourique da Silva aceitar fazer parte da minha banca examinadora e colaborar com a melhora deste trabalho

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), aos seus professores e funcionários, pelo auxílio na realização de todas as atividades e pela oportunidade de estudar em uma instituição de excelência.

Agradeço ainda a todo grupo de pesquisa em Alergia, Inflamação e Doenças Infeciosas (ALINDI) da UNISUL.

À Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC) por oportunizar a realização do Mestrado com a redução de carga-horária.

Deixo aqui um agradecimento muito especial a todos os pacientes que participaram da pesquisa, a Dra Luciane T. Ramlow, responsável técnica da Clínica do Rim e Hipertensão Arterial (CLINIRIM), por oportunizar o desenvolvimento do trabalho na clínica, aos funcionários da CLINIRIM pela coleta de sangue dos participantes, a Luciana, funcionária do Laboratório Santa Luzia – Unidade Hospital

de Caridade, pela centrifugação das amostras de sangue, a Simone Donath, representante da Sarstedt, por disponibilizar os multiadaptadores e tubos para a coleta de sangue e, por fim, a Clarissa Poletti, Diretora de Pesquisa e Desenvolvimento da Essentia Pharma, e ao Dr. Rogério Rodrigues Rita, consultor médico da Essentia Pharma, pelos aconselhamentos e por disponibilizarem toda a suplementação utilizada na pesquisa. **Sem vocês, este trabalho não seria possível.**

Enfim, agradeço a todos, que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui. Muito obrigada!

“Quando surgirem os obstáculos, mude a sua direção para alcançar a sua meta, mas não a decisão de chegar lá.” (Desconhecido)

RESUMO

Introdução: Inflamação e estresse oxidativo são fatores de risco relacionados à mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes com doença renal crônica (DRC). O resveratrol é uma molécula promissora no tratamento da DRC devido aos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. **Objetivo:** Avaliar o efeito do resveratrol sobre marcadores de estresse oxidativo e inflamação em pacientes renais hemodialisados. **Métodos:** Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com pacientes hemodialisados. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: resveratrol e placebo. Um grupo (n=21) recebeu pastilhas sublinguais com 50 mg de resveratrol duas vezes ao dia por 30 dias e outro (n=21), pastilhas de placebo. Dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos foram coletados no momento inicial do estudo. Foi aplicado o questionário de avaliação da qualidade de vida para renais crônicos (KDQOL-SF™) e realizada dosagem de marcadores de estresse oxidativo (lipoperoxidação, GSH, proteína carbonilada e MPO) e de inflamação (PCR, TNF- α , IL-1 β , IL-10 e IL-6) antes e após a intervenção. **Resultados:** Foram incluídos nas análises: 21 pacientes (placebo) e 19 (resveratrol). No grupo placebo 62% eram do sexo masculino e no resveratrol, 53%, a média de idade foi de $57,48 \pm 10,72$ e $59,74 \pm 12,96$ anos no grupo placebo e resveratrol, respectivamente. A principal causa da DRC no grupo placebo foi doença renal policística e no resveratrol, hipertensão arterial. O tempo médio de hemodiálise foi $51,24 \pm 42,38$ e $56,68 \pm 44,61$ meses no grupo placebo e resveratrol, respectivamente. Dados antropométricos basais não diferiram entre grupos. Não foi observada diferença estatística em termos de qualidade de vida, marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios, quando comparados os grupos. A faixa média aproximada dos marcadores foi: 7 - 9 nmol/mg (TBARS); ~ 2 μ mol/mg (GSH), 0,3 - 0,4 mmol/mg (proteína carbonilada) e 5 – 7 U/mg (MPO). A proporção de pacientes com níveis detectáveis foi de < 31% (PCR), 5 – 9% (TNF- α), < 5% (IL-1 β), 5 -11% (IL-10) e < 11% (IL-6). **Conclusão:** A suplementação de resveratrol por via sublingual não apresentou eficácia na posologia testada. Para os estudos futuros sugere-se considerar: iniciar a suplementação em estágios mais precoces da DRC, avaliar aumento do tempo de suplementação e explorar vias diferentes de administração.

Descritores: Resveratrol. Doença renal crônica. Estresse oxidativo. Inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Inflammation and oxidative stress are risk factors related to cardiovascular disease mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Resveratrol is a promising molecule in the treatment of CKD due to antioxidant and anti-inflammatory effects. **Objective:** To evaluate the effect of resveratrol on markers of oxidative stress and inflammation in renal hemodialysis patients. **Methods:** Clinical, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of hemodialysis patients. Patients were randomized into two groups: resveratrol and placebo. One group (n = 21) received sublingual tablets containing 50 mg resveratrol two times a day for 30 days and another (n = 21), placebo tablets. Sociodemographic, clinical and anthropometric data were collected at the initial moment of the study. The KDQOL-SFTM quality of life evaluation questionnaire and the determination of oxidative stress markers (lipoperoxidation, GSH, carbonylated protein and myeloperoxidase) and inflammation (PCR, TNF- α , IL-1 β , IL-10 and IL-6) before and after intervention. **Results:** 21 patients (placebo) and 19 (resveratrol) were included in the analyses. In the placebo group 62% were male and in resveratrol, 53%; mean age was 57.48 ± 10.72 and 59.74 ± 12.96 years in the placebo and resveratrol groups, respectively. The primary cause of CKD in the placebo group was polycystic kidney disease and in resveratrol, hypertension. The mean hemodialysis time was 51.24 ± 42.38 and 56.68 ± 44.61 months in the placebo and resveratrol groups, respectively. Baseline anthropometric data did not differ between groups. No statistical difference was observed in terms of quality of life, markers of oxidative and inflammatory stress, when the groups were compared. The approximate mean range of the markers was: 7-9 nmol/mg (TBARS); ~ 2 μ mol/mg (GSH), 0.3-0.4 mmol/mg (carbonylated protein) and 5-7 U/mg (MPO). The proportion of patients with detectable levels was <31% (CRP), 5-9% (TNF- α), <5% (IL-1 β), 5 - 11% (IL-10) and <11% (IL-6). **Conclusion:** Sublingual resveratrol supplementation was not effective in the dosage tested. For future studies it is suggested to consider: initiating supplementation at earlier stages of CKD, evaluating increased supplementation time and exploring different routes of administration.

Keywords: Resveratrol. Chronic kidney disease. Oxidative stress. Inflammation

LISTAS

Lista de abreviaturas e siglas

CA – Circunferência abdominal

CAT – Catalase

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CKD-EPI – Equação da colaboração de epidemiologia em doenças renais crônicas, do inglês *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*

CLINIRIM – Clínica do Rim e Hipertensão Arterial

CR-LIPE – Dieta com restrição de carboidratos, pouco ferro disponível e enriquecida com polifenol, do inglês *carbohydrate restrited, low iron available, polyphenol enriched*

DCV – Doenças cardiovasculares

DEP – Desnutrição energético-proteica

DM – Diabetes melito

DNPH – Dinitrofenilhidrazina

DRC – Doença renal crônica

DP – Diálise peritoneal

DTNB – Ácido 5,5 ditiobis (2-nitrobenzoico)

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática, do inglês *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

EROs – Espécies reativas de oxigênio

GSH – Glutathiona reduzida, do inglês *reduced glutathione*

GSHPx – Glutathiona peroxidase, do inglês *glutathione peroxidase*

GR – Glutathiona redutase, do inglês *glutathione reductase*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HD – Hemodiálise

HDL – Lipoproteína de alta densidade, do inglês *high density lipoprotein*

HOCl – Ácido hipocloroso

H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular-1, do inglês *intercellular adhesion molecule 1*

IL-1 β – Interleucina 1 beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IMC – Índice de massa corporal

KDQOL-SF™ - Questionário de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos, do inglês *Kidney Disease and Quality of Life- Short Form*

LDL – Lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*

MCP-1 – Proteína quimiotática de monócitos-1, do inglês *monocyte chemoattract protein-1*

MDA – Malondialdeído

MDRD – Modificação da dieta na doença renal, do inglês *Modification of Diet in Renal Disease*

MPO – Mieloperoxidase

mTOR – Proteína alvo da rapamicina em mamíferos, do inglês *mammalian target of rapamycin*

MuRF1 – Proteína dedo anelar muscular 1, do inglês *Muscle ring-finger protein-1*

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

NF-κB – Fator nuclear kappa B, do inglês *nuclear factor kappa B*

Nrf2 - Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2, do inglês *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*

PC – Proteína carbonilada

PCR – Proteína C reativa

QV – Qualidade de vida

QVRS – Qualidade de vida relacionada à saúde

SF - 36 – Questionário genérico de avaliação de qualidade de vida, do inglês *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*

SIRT-1 – Sirtuína - 1

SOD – Superóxido dismutase

SUS – Sistema Único de Saúde

TBA – Ácido tiobarbitúrico

TBARS – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, do inglês *thiobarbituric acid reactive substances*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEAC – Capacidade antioxidante total, do inglês *total antioxidant capacity*

TFG – Taxa de filtração glomerular

TMB – 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidina, do inglês *3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine*

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

TRS – Terapia renal substitutiva

VCAM-1 – Molécula de adesão celular-vascular-1, do inglês *vascular cell adhesion molecule-1*

UNISUL – Universidade do Sul de Santa Catarina

WHOQOL – Questionário de avaliação da qualidade de vida desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, do inglês *World Health Organization Quality of Life Questionnaire*

Lista de quadros

Quadro 1 – Estudos sobre o uso de polifenóis em pacientes com DRC.....	33
Quadro 2 – Variáveis do estudo	57

Lista de figuras

Figura 1 – Prognóstico da DRC, de acordo com as categorias da TFG e albuminúria.....	20
Figura 2 – Diálise peritoneal.....	22
Figura 3 – Hemodiálise.....	23
Figura 4 – Causas e consequências da inflamação na DRC.....	30
Figura 5 – Estrutura química de um polifenol.....	32
Figura 6 – Estrutura química dos isômeros do resveratrol	37
Figura 7 – Possíveis mecanismos de ação do resveratrol na redução de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com DRC.....	40
Figura 8 – Protocolo do estudo.....	49
Figura 9 – Fluxograma dos participantes do estudo.....	60
Figura 10 – Distribuição dos participantes, segundo categorias de IMC, no momento basal de acordo com o grupo de tratamento.....	63
Figura 11 – Marcadores de estresse oxidativo no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	65
Figura 12 – Proporção de pacientes com PCR detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	66
Figura 13 – Proporção de pacientes com TNF- α detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	68

Figura 14 – Proporção de pacientes com IL-1 β detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	70
Figura 15 – Proporção de pacientes com IL-10 detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	71
Figura 16 – Proporção de pacientes com IL-6 detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	73

Lista de tabelas

Tabela 1 – Classificação da DRC, segundo TFG.....	19
Tabela 2 – Informações utilizadas no cálculo do tamanho da amostra.....	45
Tabela 3 – Classificação do estado nutricional de adultos, segundo o IMC.....	50
Tabela 4 – Classificação do estado nutricional de idosos, segundo o IMC.....	50
Tabela 5 – Classificação do risco de complicações metabólicas, segundo a CA.....	51
Tabela 6 – Características sociodemográficas dos pacientes de acordo com os grupos de tratamento.....	61
Tabela 7 – Características clínicas dos pacientes de acordo com os grupos de tratamento.....	62
Tabela 8 – Características antropométricas dos pacientes no momento basal de acordo com os grupos de tratamento.....	63
Tabela 9 – Dimensões do questionário KDQOL-SF™ no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	64
Tabela 10 – Valores individuais de PCR no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	67
Tabela 11 – Valores individuais de TNF- α no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	69
Tabela 12 – Valores individuais de IL- β no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	70
Tabela 13 – Valores individuais de IL-10 no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	72
Tabela 14 – Valores individuais de IL-6 no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.....	73

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	19
1.1.1 Doença renal crônica	19
1.1.1.1 Epidemiologia.....	20
1.1.1.2 Fatores de risco.....	21
1.1.1.3 Tratamento	21
1.1.1.4 Aspectos nutricionais.....	23
1.1.1.5 Qualidade de vida.....	25
1.1.1.6 Estresse oxidativo e inflamação	27
1.1.2 Polifenóis na dieta do paciente renal crônico	31
1.1.2.1 Resveratrol	37
1.1.2.1.1 Farmacocinética	38
1.1.2.1.2 Segurança da suplementação.....	39
1.1.2.1.3 Resveratrol e doença renal crônica.....	39
2. OBJETIVOS.....	43
2.1 OBJETIVO GERAL	43
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
3. MÉTODOS	44
3.1 TIPO DE ESTUDO	44
3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA.....	44
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	45
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	45
3.5 PREPARO DOS SUPLEMENTOS	46
3.6 DEFINIÇÃO DA DOSE E TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO	46
3.7 PROTOCOLO DO ESTUDO	48
3.8 COLETA DE DADOS	49
3.8.1 Caracterização dos participantes	49
3.8.2 Avaliação antropométrica.....	50
3.8.3 Avaliação da qualidade de vida	51
3.8.4 Coleta e tratamento das amostras sanguíneas	52
3.8.4.1 Determinação sérica de proteínas totais	52

3.8.4.2 Determinação sérica de peroxidação lipídica	53
3.8.4.3 Determinação sérica de glutathiona reduzida	53
3.8.4.4 Determinação sérica de proteínas carboniladas	54
3.8.4.5 Determinação da atividade da mieloperoxidase	55
3.8.4.6 Determinação sérica de proteína C reativa	55
3.8.4.7 Determinação sérica de citocinas.....	56
3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	57
3.10 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	58
3.11 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA	59
4. RESULTADOS.....	60
4.1 CARACTERÍSTICA DOS PARTICIPANTES	60
4.1.1 Do recrutamento.....	60
4.1.2 Das características sociodemográficas	61
4.1.3 Das características clínicas.....	62
4.1.4 Das características antropométricas.....	63
4.2 AVALIAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL.....	64
4.2.1 Da qualidade de vida.....	64
4.2.2 Dos marcadores de estresse oxidativo	65
4.2.3 Dos marcadores de inflamação	66
4.2.3.1 Proteína C reativa	66
4.2.3.2 Fator de necrose tumoral alfa.....	67
4.2.3.3 Interleucina 1 beta	69
4.2.3.4 Interleucina 10	71
4.2.3.5 Interleucina 6	72
4.2.4 Da tolerância à suplementação.....	74
5. DISCUSSÃO	75
5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES	75
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PARTICIPANTES	78
5.2.1 Tratamento dialítico	79
5.3 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PARTICIPANTES	81
5.4 QUALIDADE DE VIDA	82
5.5 MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO	85
5.5.1 Lipoperoxidação.....	85
5.5.2 Glutathiona reduzida.....	86

5.5.3 Proteína carbonilada.....	87
5.5.4 Mieloperoxidase	87
5.6 MARCADORES DE INFLAMAÇÃO	88
5.6.1 Proteína C reativa	89
5.6.2 Fator de necrose tumoral alfa	90
5.6.3 Interleucina 1 beta	91
5.6.4 Interleucina 10 e interleucina 6	92
5.7 PONTO FORTE, PONTO FRACO E LIMITAÇÃO DO ESTUDO	92
6. CONCLUSÃO	94
6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS	94
REFERÊNCIAS.....	95
APÊNDICE.....	115
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	115
APÊNDICE B – Formulário para registro do consumo do suplemento	117
APÊNDICE C – Instrumento para coleta de dados	118
ANEXOS	119
ANEXO A – Laudo técnico do resveratrol.....	119
ANEXO B – Questionário de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SF™)	120
ANEXO C – Manual para uso e correção do KDQOL-SF™.....	134
ANEXO D – Parecer Aprovação do Comitê de Ética	137
ANEXO E – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos	142

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma síndrome clínica causada por alterações na estrutura e perda progressiva e irreversível das funções dos rins, presentes por mais de três meses, causando desequilíbrio endócrino, glomerular e tubular¹⁻³. No estágio mais avançado da doença, há indicação para realização de terapia renal substitutiva (TRS), dentre elas, é possível destacar a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal (DP), ambas consideradas modalidades dialíticas^{4,5}.

A prevalência de DRC encontra-se em constante crescimento no Brasil, sendo considerada problema de saúde pública^{1,6,7}. Dados do último censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia em 2016 mostraram que o número total estimado de pacientes em diálise foi de 122.825 e o número de óbitos foi de, aproximadamente, 22.500, o que corresponde a uma taxa anual de mortalidade de 18,2%⁸.

Os pacientes em tratamento dialítico apresentam muitas comorbidades, dentre as quais se destacam a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a anemia, a desnutrição, infecções, doenças ósseas e doenças cardiovasculares (DCV)⁹. As DCV são consideradas a principal causa de óbito em pacientes com DRC¹⁰⁻¹³. Nestes pacientes, os principais fatores de risco classicamente observados que levam a desenvolver DCV são: HAS, diabetes melito (DM) e dislipidemia. Além disto, existe um processo inflamatório sistêmico e adjacente, acompanhado de estresse oxidativo, sendo estes também considerados fatores de risco relacionados ao desenvolvimento precoce da DCV e à alta mortalidade em pacientes com DRC¹⁴⁻¹⁷.

O estresse oxidativo desempenha um papel importante na progressão da DRC e está envolvido com o processo de formação da aterosclerose e, conseqüentemente, DCV^{14,18,19}. Nestes pacientes, a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) parece estar relacionada com fatores como: uremia, anemia, sobrecarga de volume, distúrbios do metabolismo mineral ósseo, inflamação, desnutrição e até mesmo ao próprio tratamento de HD^{9,11}. As EROs podem promover exacerbação de lesões cardiovasculares pré-existentes ou induzir o aparecimento das mesmas²⁰.

Alguns estudos demonstraram que o consumo de alimentos ricos em polifenóis ou o uso destes por meio de suplementação alimentar foram capazes de amenizar processos oxidativos e inflamatórios em pacientes com DRC submetidos à HD, com significativa redução da morbidade cardiovascular²¹⁻²⁷. Dentre os polifenóis, o

resveratrol tem sido considerado uma molécula promissora para tratamento de pacientes com DRC, que potencialmente pode atenuar a progressão da doença e reduzir o risco de DCV²⁸, devido aos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios deste composto^{29,30}.

Em 2016 foram publicados dois ensaios clínicos que avaliaram a suplementação de resveratrol em pacientes renais. Um estudo demonstrou melhora significativa da ultrafiltração em pacientes em DP suplementados com doses de 150 mg/dia e 450 mg/dia de resveratrol por via oral durante 12 semanas³¹. No entanto, outro estudo avaliando esta suplementação em pacientes com DRC não dialítica (500 mg/dia por via oral durante 4 semanas) não encontrou resultados significativos na redução de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Nesta publicação, os autores sugeriram estudos adicionais com a utilização de diferentes dosagens, formas farmacêuticas e duração da suplementação para explorar melhor os efeitos do resveratrol³².

Na verdade, a suplementação com resveratrol sofre críticas relacionadas à uma baixa biodisponibilidade, quando o resveratrol é ingerido por via oral, devido a um extenso metabolismo hepático^{33,34}. Uma alternativa válida para melhorar a biodisponibilidade seria a substituição da via de administração oral pela via sublingual, o que permite um desvio no metabolismo de primeira passagem, algumas vezes tornando possível a suplementação em doses menores^{35,36}. Até onde sabemos, parece não haver nenhuma pesquisa anterior que tenha testado uma suplementação com resveratrol administrado por via sublingual em pacientes com DRC em tratamento de HD. Este foi um dos motivos que estimulou o desenvolvimento do presente estudo.

Se por um lado foram reconhecidas alterações fisiopatológicas em pacientes com DRC que poderiam servir de alvo para uma terapia baseada em suplementação alimentar, nominalmente: inflamação e estresse oxidativo; por outro, foram reconhecidos potenciais benefícios da suplementação com resveratrol, desde que administrado sob novas formas farmacêuticas e considerado diferentes vias de administração. Assim, a hipótese deste estudo foi que uma suplementação com resveratrol por via sublingual poderia atenuar marcadores séricos de estresse oxidativo e inflamação em pacientes com DRC hemodialisados. A pergunta de pesquisa criada para este estudo foi: A suplementação com pastilhas de resveratrol por via sublingual pode reduzir o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica de pacientes com DRC em HD? Para responder esta pergunta foi articulado um ensaio

clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado entre os meses de novembro e dezembro de 2017, envolvendo 42 pacientes com DRC em HD na Clínica do Rim e Hipertensão Arterial (CLINIRIM), localizada em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Doença renal crônica

Tendo definido DRC anteriormente, cabe explicar que a classificação atual da mesma é baseada na etiologia, na taxa de filtração glomerular (TFG) (Tabela 1) e na albuminúria. É importante identificar a causa da DRC, a fim de estabelecer possibilidades de tratamento e evitar a progressão da doença. Em relação à albuminúria (expressa em mg/g de creatinina), a mesma é categorizada em A1 (normal ou ligeiramente aumentada, quando < 30 mg/g), A2 (moderadamente aumentada, na faixa entre 30-300 mg/g) e A3 (acentuadamente aumentada para valores > 300 mg/g)^{3,37-39}.

Tabela 1 – Classificação da DRC, segundo TFG.

Estágio da DRC	Categoria TFG (ml/min/1,73 m ²)	Classificação
1	≥ 90	Normal ou alta
2	60 – 89	Ligeiramente reduzida
3a	45 – 59	Ligeira a moderadamente reduzida
3b	30 – 44	Moderada a severamente reduzida
4	15 – 29	Severamente reduzida
5	< 15	Falência renal

Fonte: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, 2013³; Inker e colaboradores, 2014³⁷; Kirsztanj e colaboradores, 2014³⁸; Akbari e colaboradores, 2015³⁹.

A TFG, apresentada na Tabela 1, é considerada o melhor método para avaliação e classificação da DRC^{40,41}. É estimada a partir da dosagem sérica de creatinina e por meio de equações, como a equação de Cockcroft-Gault⁴² ou a equação proposta pelo estudo intitulado Modificação da dieta na doença renal (MDRD, do inglês *Modification of Diet in Renal Disease*)⁴³ e a equação da colaboração de epidemiologia em doenças renais crônicas (CKD-EPI, do inglês *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation*)⁴⁴. A última é a mais recente e a recomendada pela nova diretriz para avaliação e manuseio da DRC na prática

clínica^{3,38} e, comparada às demais, a que oferece maior precisão e acurácia para estimar a TFG^{40,45-47}. O prognóstico da DRC de acordo com as categorias de TFG e albuminúria foi apresentado na Figura 1³.

Prognóstico da DRC conforme categorias da TFG e albuminúria				Categorias de albuminúria persistente		
				A1	A2	A3
				Normal ou ligeiramente aumentada	Moderadamente aumentada	Acentuadamente aumentada
				< 30 mg/g	30 - 300 mg/g	> 300 mg/g
Categorias da TFG (ml/min/1,73 m ²)	1	Normal ou alta	≥90			
	2	Ligeiramente reduzida	60-89			
	3a	Ligeira a moderadamente reduzida	45-59			
	3b	Moderada a severamente reduzida	30-44			
	4	Severamente reduzida	15-29			
	5	Falência renal	<15			

Figura 1 – Prognóstico da DRC, de acordo com as categorias da TGF e albuminúria³. DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; Cor verde: baixo risco; Cor amarela: risco moderadamente aumentado; Cor alaranjada: alto risco; Cor vermelha: risco muito alto

1.1.1.1 Epidemiologia

Como relatado anteriormente, a DRC é apontada como um importante problema de saúde pública com aumento significativo de incidência e prevalência^{1,6-8,48}. De acordo com registro de vários países, incluindo os Estados Unidos, a DRC afeta 10 a 16% dos adultos no mundo^{49,50}. No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 1% (2 milhões) de indivíduos com algum grau de disfunção renal⁵¹.

Em todo mundo, existem mais de 1,4 milhões de paciente em TRS⁵². No Brasil, dados de 2016 mostraram que a taxa de prevalência de pacientes em diálise foi de 596 pacientes por milhão da população e o número estimado de pacientes que iniciaram tratamento dialítico no mesmo período foi de, aproximadamente, 40.000, correspondendo a uma taxa de incidência de 193 pacientes por milhão da população,

sendo 48% na região Sudeste, 19% na região Nordeste, 17% na região Sul, 10% na região Centro-Oeste e 5% no Norte⁸.

1.1.1.2 Fatores de risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC são a HAS, o DM, a história familiar de DRC e a glomerulonefrite crônica⁵³. Dados do Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016⁸ indicaram a HAS como a principal causa de DRC, representando cerca de 34% dos casos, seguida por diabetes, com 30%. O aumento da pressão arterial leva à glomeruloesclerose e perda da função renal. Já os mecanismos que levam à doença renal em pacientes diabéticos incluem lesão por hiperfiltração, produtos finais de glicosilação avançada e espécies reativas de oxigênio^{52,54}.

O mesmo censo também indicou a glomerulonefrite crônica contribuindo com 9% dos casos de DRC e rins policístico com apenas 4%⁸, sendo que esses valores percentuais não diferiram significativamente comparados ao censo anterior⁴⁸. Contudo, independentemente do mecanismo primário que causa a DRC, o estágio final da doença é comum e caracterizado por progressiva fibrose glomerular e/ou túbulo-intersticial, lesão capilar peritubular por hipóxia e perda de funcionamento dos néfrons por esclerose glomerular⁵⁵.

1.1.1.3 Tratamento

O tratamento dos pacientes com DRC requer o conhecimento da etiologia da doença, o estágio da doença, a velocidade de redução da TFG e o reconhecimento das complicações e comorbidades associadas como HAS, anemia, acidose metabólica, dislipidemia e DM⁶. O tratamento pode ser classificado em tratamento conservador ou TRS. O tratamento conservador, quando estágio entre 1 e 4, consiste em medidas clínicas (uso de medicamentos e modificação na dieta e estilo de vida), a fim de retardar progressão da disfunção renal, amenizar sintomatologia, prevenir complicações relacionadas à doença e preparar para TRS^{56,57}. Para indicação da TRS, o parâmetro anteriormente utilizado baseava-se na TFG, que deveria ser menor ou igual 15 ml/min/1,73m² (estágio 5)⁵⁸. Contudo, atualmente, sugere-se que o início da TRS aconteça em virtude da presença de sinais e sintomas de uremia, estado

nutricional, anormalidades metabólicas, sobrecarga de volume e não apenas pela TFG⁵⁹. A TRS inclui os tratamentos dialíticos, como a HD e a DP, além do transplante renal. Os tratamentos dialíticos têm como objetivo substituir a função excretora do rim, realizando a depuração dos resíduos metabólicos, eletrólitos e líquidos em excesso no sangue, a fim de tratar a falência renal aguda ou crônica e reduzir as complicações da doença^{5,60-63}. A DP, ilustrada na Figura 2, é um método que utiliza o peritônio do próprio paciente como membrana semipermeável para filtração do sangue. Ao passo que a HD, ilustrada na Figura 3, usa uma máquina, denominada dialisador, para remoção do excesso de líquidos e metabólitos do organismo^{5,64}.

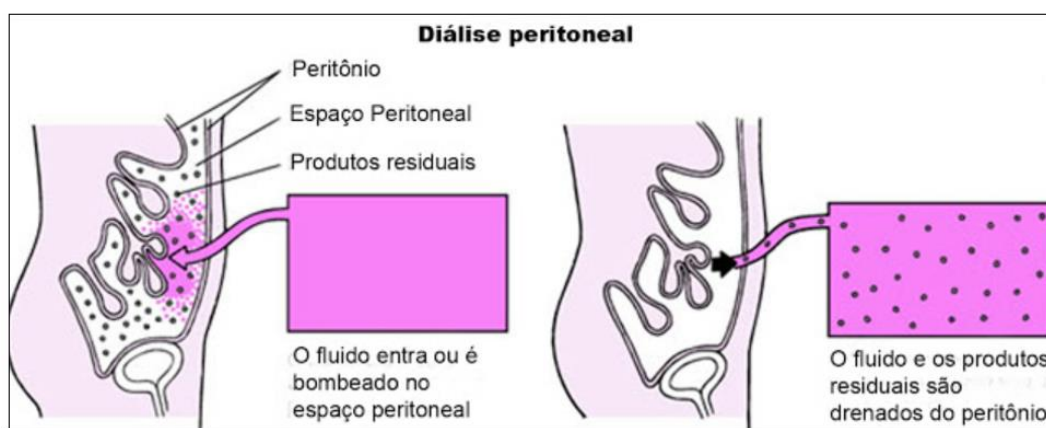


Figura 2 – Diálise peritoneal⁶⁵.

Dentre os métodos dialíticos, o mais comum é a HD (Figura 3), correspondendo a cerca de 90% dos pacientes^{8,48}. Neste tratamento, o sangue, obtido a partir de um acesso vascular, é impulsionado para um sistema de circulação extracorpórea que é conectado ao dialisador. Este último possui dois compartimentos: um por onde circula o sangue e outro por onde circula a solução de diálise, que consiste em um líquido com composição semelhante ao plasma humano. O excesso de líquido e os produtos finais do metabolismo presentes no sangue do paciente atravessam a membrana e passam para a solução de diálise por osmose e difusão. O sangue purificado retorna para o paciente^{5,64}. Geralmente, são realizadas três sessões semanais com duração de, aproximadamente, quatro horas^{5,58,59,64,66}.

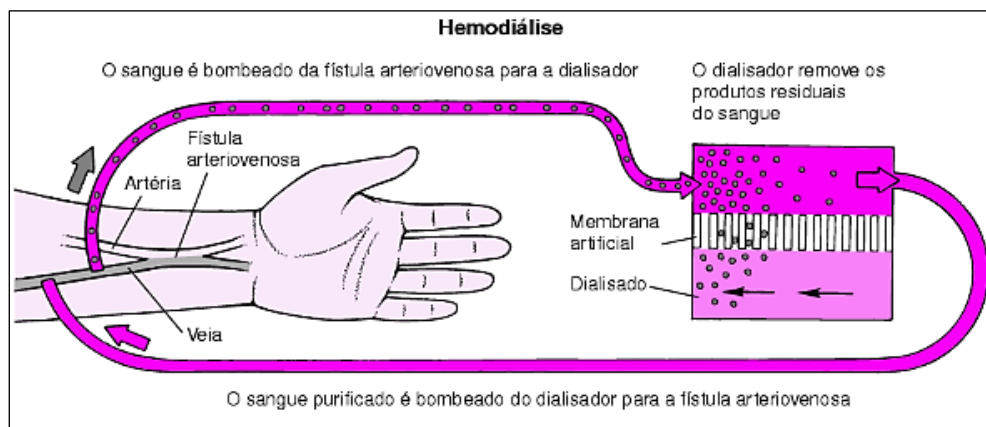


Figura 3 – Hemodiálise⁶⁵.

Apesar de a HD ser a TRS mais utilizada atualmente e trazer benefícios ao paciente com DRC avançada⁴⁸, esse método pode levar a processos infecciosos e, sobretudo, inflamatórios, devido ao uso de membranas pouco compatíveis e das substâncias que compõem o dialisato^{11,20,67}. Além disso, a HD aumenta o gasto energético e as perdas de nutrientes, como por exemplo, aminoácidos e vitaminas hidrossolúveis através da membrana do dialisador, o que pode comprometer o estado nutricional dos pacientes⁶⁸⁻⁷¹.

1.1.1.4 Aspectos nutricionais

Alterações do estado nutricional são comuns em pacientes com DRC em decorrência dos distúrbios metabólicos e hormonais da doença e também devido ao próprio tratamento. Nestes pacientes observa-se aumento do gasto energético em repouso, inflamação, acidose, caquexia e diminuição da atividade física. Estes fatores estão associados às altas taxas de morbidade e mortalidade na DRC⁷². A desnutrição energético-proteica (DEP) é uma complicação prevalente em pacientes com DRC. O tratamento dialítico resulta em perda de nutrientes, aumento do catabolismo proteico e redução da síntese de proteínas, resultando em balanço nitrogenado negativo⁷³. A desnutrição também está relacionada com a ingestão alimentar deficiente, o uso de medicamentos que podem interferir na absorção de nutrientes e a redução da massa muscular em função da inatividade física. Outro fator contribuinte para a desnutrição é a anorexia, que ocorre em consequência da toxicidade urêmica e de uma dieta pouco palatável e de difícil adesão, em virtude da restrição de sódio, potássio e líquidos⁷⁴.

Outro fator relacionado ao aumento na prevalência de desnutrição em pacientes com DRC é a acidose metabólica, que tem como consequências nutricionais o aumento do catabolismo proteico, oxidação de aminoácidos, perda da massa óssea devido à liberação de fosfato e cálcio e à redução dos níveis de leptina. Assim, a avaliação metabólica deve ser rotineiramente realizada em pacientes em HD, considerando os efeitos negativos da acidose no estado nutricional^{73,75}.

O processo inflamatório é um achado consistente em pacientes com DRC e também está envolvido na gênese da desnutrição. A resposta inflamatória está relacionada com redução dos níveis séricos de albumina, um marcador nutricional⁷³. Além disso, a proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda positiva, e as citocinas pró-inflamatórias, quando elevadas, exercem significativa influência sobre o estado nutricional, pois determinam anorexia e perda de peso através de catabolismo proteico e diminuição do anabolismo^{74,76,77}.

Em contrapartida, a prevalência do excesso de peso na população com DRC tem aumentado acentuadamente^{78,79}. Alguns estudos relataram que indivíduos com maior índice de massa corporal (IMC) apresentaram risco aumentado de desenvolver DRC^{79,80}. Inclusive existem estudos que relataram maior sobrevida entre pacientes portadores da doença com sobrepeso e obesidade. Estas condições foram indicadas como fatores protetores, tendo como justificativa a reserva corporal dos obesos, que poderia reduzir os efeitos catabólicos aos quais estão expostos. No entanto, este fator protetor seria a curto prazo, pois ao longo do tempo a obesidade poderia trazer sérias consequências ao estado nutricional dos pacientes com DRC, aumentando risco de mortalidade nessa população^{81,82}.

A participação do nutricionista na equipe multidisciplinar dos centros de diálise é fundamental e amparada por lei⁸³. O papel do nutricionista inclui: avaliar o estado nutricional, realizar intervenção nutricional precoce e apropriada, a fim de corrigir as alterações do estado nutricional (desnutrição ou excesso de peso), quando existentes, e prescrever suplementação alimentar individualizada visando corrigir possíveis carências nutricionais⁸⁴, em decorrência da prescrição de dietas restritivas, para evitar hipercalemia, hiperfosfatemia e ganho de peso elevado entre as diálises^{66,85}. Alguns estudos já demonstraram que a adesão às restrições dietéticas e de líquidos melhoraram os parâmetros laboratoriais, diminuíram o surgimento de complicações como edema agudo de pulmão e melhoraram a qualidade de vida de pacientes em HD^{86,87}.

1.1.1.5 Qualidade de vida

Os pacientes com DRC em diálise enfrentam diversos fatores estressores, que influenciam negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), como a perda das funções fisiológicas e bioquímicas; doenças ósseas; anemia; inabilidade para manter suas funções e ocupações em família; prejuízo no desempenho físico, cognitivo e sexual; além da dependência de cuidados médicos e da máquina de HD, que resulta em privação social⁸⁸. Também contribuem para a redução na qualidade de vida (QV) desses pacientes, o prurido, em consequência da hiperfosfatemia^{89,90}, a dieta restrita^{90,91} e a restrição no consumo de líquidos⁹⁰. É possível postular que o tratamento integral deste paciente, à despeito de seu alvo e/ou mecanismo, precisa impactar positivamente sobre a qualidade de vida.

Segundo a Organização Mundial de Saúde⁹², a QV é definida como a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto cultural e dos sistemas de valores em que vive e em relação ao seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. A QV reflete a percepção dos indivíduos de que suas necessidades estão sendo satisfeitas ou, ainda, que estão sendo negadas oportunidades de alcançar a felicidade e a autorrealização, independentemente de seu estado de saúde física ou das condições sociais e econômicas⁹³.

A QVRS é um subconjunto do termo QV, envolvendo parâmetros médicos e clínicos, dentre eles, saúde, sintomas físicos, funções físicas, emocionais, cognitivas e sexuais, estado funcional e as possíveis consequências desses fatores⁹⁴. A QVRS descreve a interferência de uma doença e seu tratamento no estilo de vida, equilíbrio psicológico e grau de bem estar do paciente, de acordo com o seu próprio julgamento e valorização⁹⁵.

Nos últimos anos, os estudos de qualidade de vida têm provado ser adjuvantes importantes na avaliação clínica e na assistência dos pacientes renais. Esses estudos têm desempenhado um papel importante na melhoria das abordagens diagnósticas e terapêuticas, contribuindo para o monitoramento dos pacientes e para a avaliação de intervenções farmacológicas ou integrativas, bem como para o desenvolvimento de novas ferramentas padronizadas para serem usadas em estudos futuros. Os autores têm sugerido que os estudos de qualidade de vida retratam mais o ponto de vista dos pacientes do que dos próprios clínicos e por isso vale à pena estudar qualidade de vida⁹⁶⁻⁹⁸.

Para a avaliação da QVRS em pacientes renais, foram descritos na literatura alguns questionários genéricos e específicos. Dentre os genéricos, pode-se citar o Questionário de avaliação de qualidade de vida (SF – 36, do inglês *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*)⁹⁹ e o questionário abreviado de avaliação da qualidade de vida desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF, do inglês *World Health Organization Quality of Life Questionnaire*) a partir do questionário original com 100 questões (WHOQOL-100, do inglês *World Health Organization Quality of Life Questionnaire*)^{92,100}. Apesar do SF – 36 ser o questionário mais utilizado para mensurar a QVRS em pacientes com DRC em diálise, o uso com essa população é contestado por ser limitado em termos de conteúdo, assim, quando houver necessidade de utilizar uma ferramenta genérica, é recomendado o WHOQOL-BREF¹⁰¹.

Os questionários específicos têm como objetivo detectar os aspectos da QVRS para uma determinada doença ou população¹⁰². O questionário de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SF™, do inglês *Kidney Disease and Quality of Life – Short Form*), desenvolvido por Hays e colaboradores⁹⁷, é um instrumento específico aplicável a pacientes que realizam algum tipo de diálise. É autoaplicável, composto de 80 itens, divididos em 19 dimensões, com duração de aproximadamente 15 minutos para ser respondido¹⁰³, ele inclui o SF – 36 e questões voltadas para as preocupações particulares dos pacientes com DRC⁹⁷. Foi traduzido para o português¹⁰⁴, validado no Brasil por Duarte e colaboradores⁹⁸ e é considerado o questionário mais completo disponível para avaliar QV de pacientes com DRC¹⁰⁴.

Um estudo realizado por Lopes e colaboradores¹⁰⁵ em Salvador, utilizando o questionário KDQOL-SF™, comparou homens e mulheres em HD de diferentes grupos etários quanto a escores de QV. Os autores encontraram que as mulheres apresentaram menores escores em todas as dimensões genéricas da QV do que os homens. Outro estudo, conduzido por Grasselli e colaboradores¹⁰⁶ também utilizando o KDQOL-SF™, avaliou a qualidade de vida de pacientes em HD de um hospital em Minas Gerais e demonstrou que o papel profissional e a função física foram as dimensões que apresentaram menor média de pontuação, enquanto que a maior média foi observada no estímulo por parte da equipe de diálise. Assim, é de extrema importância a avaliação da QV nos diferentes estágios da DRC e o efeito das diferentes modalidades de TRS, como um importante indicador da eficácia do cuidado médico dispensados a esses pacientes¹⁰⁷

Além de avaliar a qualidade de vida por meio de estudos de corte transversal, alguns trabalhos encontrados na literatura também avaliaram a qualidade de vida de pacientes com DRC antes e após alguma suplementação alimentar. Um estudo duplo-cego de 12 semanas realizado com 20 pacientes com DRC avaliou os efeitos de uma suplementação com fibras sobre: concentrações plasmáticas de p-cresol (um metabólito urêmico tóxico), hábito intestinal e qualidade de vida dos pacientes por meio do KDQOL-SF™. Após os participantes receberem muffins e suplementos de controle (5,5 g de sacarose/dia) por 2 semanas, muffins contendo 10 g/dia de fibra de casca de ervilha e suplementos de controle por 4 semanas e muffins com 10 g/dia de fibra de casca de ervilha e 15 g/dia de inulina como suplemento, durante 6 semanas, foi observado que a suplementação com fibras foi capaz de reduzir as concentrações plasmáticas de p-cresol e melhorar a frequência intestinal, porém não foi observada mudança na qualidade de vida destes pacientes¹⁰⁸.

Já outro estudo duplo-cego e randomizado, com duração de três meses, desenvolvido com 96 pacientes em tratamento dialítico, avaliou se uma suplementação com 250 mg de ácido ascórbico (três vezes por semana) seria capaz de melhorar qualidade de vida e sintomas relacionados à estabilidade cardiovasculares ou se, em vez disto, estaria associada a efeitos adversos. Os resultados demonstraram que o uso do ácido ascórbico não melhorou a qualidade de vida dos pacientes com DRC no estágio 5. Os dados também não sugeriram benefício em termos de redução dos sintomas cardiovasculares. Na verdade, a suplementação foi associada à exacerbação de náuseas nos pacientes¹⁰⁹.

1.1.1.6 Estresse oxidativo e inflamação

A morbimortalidade por DCV é muito elevada em pacientes com DRC^{10-13,19,110} e muitas evidências indicam que seja um processo inflamatório sistêmico, acompanhado de estresse oxidativo, que desempenha um papel importante no desenvolvimento desta condição clínica^{14,18,19,110}. O estresse oxidativo é o resultado do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e mecanismos antioxidantes e esta condição tem sido observada em pacientes com DRC^{14,111}. Nestes pacientes, muitos fatores podem levar ao estresse oxidativo e inflamação. Entre estes fatores, o próprio tratamento de hemodiálise, no qual a membrana dialisadora poderia induzir uma resposta inflamatória durante o procedimento. A interação do sangue com

material não biológico no circuito extracorpóreo promove a ativação de leucócitos polimorfonucleares, que aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio, incluindo o ácido hipocloroso (HOCl)^{20,112,113}. Um interessante estudo verificou o efeito da hemodiálise nos marcadores de estresse oxidativo, objetivando também comparar a biocompatibilidade das membranas de polissulfona e cuprofane. Mesmo com as diferentes membranas, os autores observaram aumento da produção de malondialdeído (MDA) e proteína carbonilada (PC) e redução de glutathione reduzida (GSH), vitamina C e das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GSHPx), após a hemodiálise. Neste estudo, a membrana de polissulfona contribuiu de forma mais branda para a produção de estresse oxidativo²⁰.

No estudo de Pereira¹¹⁴, pacientes hemodialisados com membrana de cuprofane produziram mais citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 beta (IL-1 β), estimuladas por endotoxinas, quando comparado aos pacientes em diálise peritoneal ou controles (sem tratamento dialítico). Dados da literatura confirmaram ainda que a qualidade da água usada para o preparo da solução de diálise pode estar relacionada com o aumento do estresse oxidativo, uma vez que fragmentos bacterianos ou qualquer contaminante presente na água são capazes de atravessar a membrana de diálise, estimulando assim a resposta inflamatória. Cabe ressaltar que pacientes em programa regular de hemodiálise são expostos a 360 litros de água por semana¹¹⁵.

Além disso, a redução da função renal e a uremia podem estar relacionadas com o aumento da inflamação, uma vez que níveis aumentados de citocinas plasmáticas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), e de outros marcadores da inflamação, como a PCR e o fibrinogênio, foram observados em vários estágios da DRC¹¹⁶. Adicionalmente, existe relação deste efeito com a DCV, uma vez que toxicidade urêmica associada a fatores aterogênicos clássicos faz com que as células endoteliais expressem em sua superfície moléculas de adesão que permitem aos monócitos sanguíneos realizarem o processo de rolamento, por meio da P-selectina e E-selectina, e posterior adesão à camada íntima dos vasos sanguíneos, por meio da molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1). Os monócitos se diferenciam em macrófagos, expressam receptores de varredura (do inglês *scavenger*) e englobam partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidadas, tornando-se células espumosas, capazes de secretar citocinas, fatores teciduais e espécies reativas¹¹⁷.

A administração intravenosa de ferro parece também aumentar as concentrações séricas de marcadores de estresse oxidativo em pacientes com DRC¹¹⁸⁻¹²⁰. Como a anemia é frequentemente observada nestes pacientes, tanto pela deficiência de eritropoietina, como pelo consumo insuficiente de ferro pela dieta, a administração endovenosa desse mineral é necessária. Entretanto, este procedimento pode causar aumento de peróxidos totais, de ferro livre e de marcadores da peroxidação lipídica. O radical hidroxila, formado pela reação de Fenton, representa a espécie reativa de oxigênio que desencadeia a peroxidação lipídica induzida por ferro na presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou hidroperóxidos lipídicos¹¹⁸.

A peroxidação lipídica parece ser o principal fator envolvido com a aterosclerose acelerada em pacientes com DRC. Costa-Hong e colaboradores¹²¹ encontraram valores mais elevados de peroxidação lipídica, avaliadas por meio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), em pacientes renais quando comparados aos controles. Outras complicações, como hemorragia e hipotensões durante o curso da doença e do tratamento hemodialítico, estão possivelmente associadas à presença de espécies reativas, como o óxido nítrico. Este último pode interagir com o radical ânion superóxido, formando o peroxinitrito, altamente reativo¹²².

O estresse oxidativo em pacientes diabéticos está relacionado com a progressão da doença e de suas complicações, incluindo a redução na função renal. Sugere-se que os produtos de glicosilação avançada geram um ambiente pró-oxidante que implica em danos vasculares, que afetam também os rins¹²³. Hinokio e colaboradores¹²³, em um estudo longitudinal e prospectivo ao longo de 5 anos, encontraram significativa progressão da nefropatia diabética em pacientes com aumento da excreção urinária de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina, um produto de dano oxidativo no DNA, quando comparados a pacientes com excreção pequena ou moderada desse importante marcador de estresse oxidativo.

A Figura 4 resume as principais causas e consequências da inflamação na DRC e a relação entre o estresse oxidativo e a inflamação na gênese da DCV nestes pacientes.

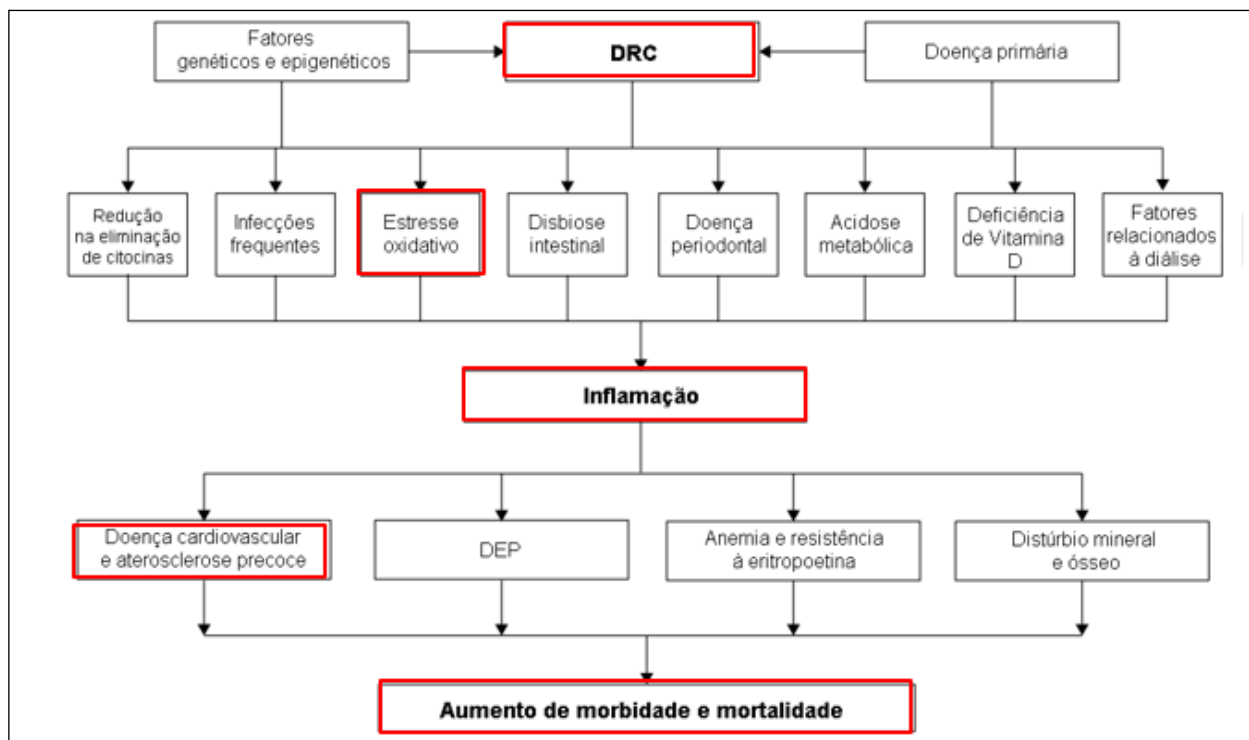


Figura 4 – Causas e consequências da inflamação na DRC¹²⁴.

DRC: Doença renal crônica; DEP: Desnutrição energético-proteica.

Como apresentado na Figura 4, diversos fatores podem levar ao estado inflamatório no paciente com DRC, incluindo: aumento da produção e diminuição na depuração de citocinas inflamatórias, infecções frequentes, disbiose intestinal, acidose metabólica, fatores relacionados à diálise (impurezas na água da diálise, qualidade do dialisato e fatores bioincompatíveis no circuito de diálise) e estresse oxidativo¹²⁴.

Os resultados de uma revisão sistemática conduzida por Poulianiti e colaboradores¹¹⁰ indicaram que o estresse oxidativo está presente na fisiopatologia da DRC e mesmo no estágio inicial da doença, os marcadores de peroxidação lipídica estão elevados. Este desenvolvimento precoce talvez defina o ritmo da aterogênese acelerada, o que parece explicar a DCV em pacientes dialíticos. Além disso, no estágio final da doença, os pacientes apresentam tanto aumento de EROs, como também comprometimento na capacidade antioxidante. Assim, intervenções nutricionais precoces para combater a lipoperoxidação em pacientes renais devem ser consideradas.

Ao mesmo tempo em que a produção de EROs encontra-se aumentada, os mecanismos de defesa antioxidante estão geralmente deficientes em pacientes com DRC. As defesas endógenas parecem estar alteradas, com a diminuição da atividade

da enzima SOD nos eritrócitos e diminuição da concentração de GSHPx no plasma¹²⁵. Giray e colaboradores¹²⁶ encontraram redução significativa da atividade das enzimas SOD, CAT e GSHPx e significativo aumento da concentração de TBARS em pacientes hemodialisados, quando comparados a um grupo controle. Da mesma forma, os antioxidantes adquiridos pela dieta, como no caso dos polifenóis, podem apresentar-se diminuídos, justamente porque muitas fontes destes antioxidantes são restritas na dieta com o intuito de reduzir a quantidade de fósforo e potássio pela redução na capacidade dos rins de excretá-los^{66,85}.

1.1.2 Polifenóis na dieta do paciente renal crônico

Os polifenóis são metabólitos secundários de plantas e estão presentes em uma grande variedade de alimentos e bebidas. Metabólitos secundários são compostos orgânicos sintetizados pelas plantas e que não estão diretamente envolvidos nos processos de crescimento, desenvolvimento e reprodução, mas sim resultantes de processos metabólicos sob condições de estresse, por exemplo: radiação ultravioleta, ataque de insetos ou predadores, competição por território, entre outros. Os possíveis benefícios à saúde dos polifenóis despertaram o interesse para a elaboração de um grande número de estudos clínicos, pré-clínicos e epidemiológicos¹²⁷.

Os polifenóis, em sua estrutura química (Figura 5), possuem um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos, incluindo seus grupos funcionais¹²⁸. Compreendem o maior grupo dentre os compostos bioativos nos vegetais, sendo subdivididos em classes, de acordo com o número de anéis de fenol que contêm e dos elementos estruturais que ligam estes anéis¹²⁹. Os principais grupos de polifenóis são os ácidos fenólicos, tendo como exemplos: o ácido clorogênico, presente no café, os estilbenos, como o resveratrol presente nas uvas e vinho, as cumarinas, como as furanocumarinas do aipo, as ligninas, como as lignanas da linhaça, e os flavonoides¹³⁰.

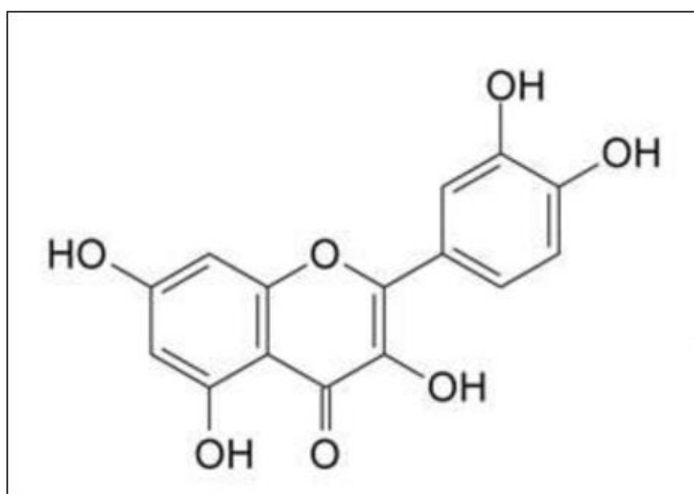


Figura 5 – Estrutura química de um polifenol.

Os efeitos terapêuticos dos polifenóis na prática clínica vêm sendo mostrados em algumas doenças crônicas, tais como câncer, doenças neurodegenerativas, diabetes, osteoporose e DCV e, principalmente, no papel de prevenção de tais doenças^{131,132}. Tais efeitos têm sido atribuídos à sua ação antioxidante, uma vez que os polifenóis são capazes de captar radical alcoxila, radical peroxila, radical ânion superóxido, radical hidroxila e óxido nítrico, além do oxidante peroxinitrito. Estudos em humanos voltados para a avaliação dos efeitos do consumo aumentado de polifenóis na saúde mostraram reduções em indicadores de danos oxidativo, como a redução da excreção urinária de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina, redução plasmática de LDL oxidada e dos mediadores da resposta inflamatória, como PCR e TNF- α , bem como aumento da defesa antioxidante¹³³.

Além da função antioxidante, os polifenóis parecem ser capazes de promover o relaxamento do músculo liso das artérias por meio do aumento da produção e/ou da atividade biológica de óxido nítrico, o que pode ser coadjuvante no tratamento da hipertensão arterial¹³⁴. Outros benefícios dos polifenóis na saúde humana vêm sendo muito estudados, principalmente no que diz respeito a longevidade e controle do peso¹³⁵.

Alguns estudos que avaliaram os efeitos dos polifenóis em humanos com DRC podem ser encontrados na literatura. O Quadro 1 resume os resultados de alguns destes estudos.

Quadro 1 – Estudos sobre o uso de polifenóis em pacientes com DRC.

(continua)

Autores	População	Intervenção	Variáveis analisadas	Resultados
Facchini e Saylor ²¹	170 pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia em vários graus foram randomizados entre dois grupos.	Um grupo (CR-LIPE, n=91) recebeu dieta com restrição de carboidratos e carne vermelha e com uso de azeite de oliva extravirgem enriquecido em polifenóis, o grupo controle (GC, n=79) recebeu dieta padrão por 4 anos.	Creatinina sérica, incidência cumulativa de doença renal crônica terminal e causas de mortalidade.	A creatinina sérica dobrou em 21% dos pacientes no CR-LIPE e em 39% no GC (p <0,01). Terapia de substituição renal ou morte ocorreu em 20% dos pacientes no CR-LIPE e em 39% no GC (p <0,01).
Castilla et al ²²	38 pacientes em hemodiálise e 15 saudáveis	26 pacientes e 15 saudáveis receberam 100 mL de suco de uva vermelha por 14 dias; 12 pacientes foram estudados como controles.	Perfil lipídico, LDL oxidada, apolipoproteínas, TEAC, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, PCR, α e γ -tocoferol, licopeno, α e β -caroteno e vitamina C.	Os grupos que receberam o suco de uva apresentaram aumento da TEAC, α -tocoferol e HDL e redução de LDL oxidada e de MCP-1.
Hsu et al ²³	44 pacientes em hemodiálise	14 pacientes receberam extrato de chá verde (455 mg/dia de catequinas) e 30 pacientes receberam placebo por 3 meses.	Espécies reativas induzidas pela hemodiálise, fatores de risco para doença aterosclerótica, e citocinas pró-inflamatórias.	Os pacientes que receberam chá verde apresentaram redução nos níveis de H ₂ O ₂ , HOCl, menor concentração de PCR e de citocinas pró-inflamatórias que o grupo que recebeu placebo.
Castilla et al ²⁴	32 pacientes em hemodiálise	8 pacientes receberam 50 mL de suco de uva vermelha 2x/dia; 8 pacientes receberam 800 UI de vitamina E durante cada sessão de hemodiálise; 8 pacientes receberam ambos os tratamentos; 8 pacientes (controles) não receberam os tratamentos. A intervenção foi por 2 semanas.	Perfil lipídico, LDL oxidada, apolipoproteínas, VCAM-1, ICAM-1, MCP-1, PCR, atividade de NADPH oxidase.	O grupo que recebeu suco de uva apresentou redução de colesterol total, apolipoproteína B e aumento de HDL. Os grupos que receberam o suco ou a vitamina E apresentaram redução de LDL oxidada e da atividade da NADPH oxidase. Estes efeitos foram intensificados no grupo que recebeu ambos os tratamentos, como a redução de MCP-1.

Quadro 1 – Estudos sobre o uso de polifenóis em pacientes com DRC.

(conclusão)

Autores	População	Intervenção	Variáveis analisadas	Resultados
Spormann et al ²⁵	Pacientes estáveis em hemodiálise (n = 21; 21-79 anos; não fumantes, IMC = 26,04 ± 3,83 Kg/m ² , 14 homens).	200 mL de mistura de sucos: uva vermelha (40%), amora-preta (20%), cereja (15%), groselha (15%) e sabugueiro (10%). Período de 10 semanas (3 para preparo; 4 para consumo, sendo 2 porções de 100 mL/dia; 3 para retirada).	Determinação do dano no DNA, MDA, proteína carbonilada e NF-kB.	Redução do dano no DNA (p<0,0001), da peroxidação de lipídios e proteínas (p<0,0001 e p<0,001, respectivamente) e do NF-kB (p< 0,01), durante o consumo do suco.
Shema-Didi et al ²⁶	Pacientes em hemodiálise. Grupo Experimental (GE, n=66) e Grupo Controle (GC, n=35)	GE recebeu 0,7 mmol de polifenóis em 100 cm ³ de suco de romã e GC recebeu 100 cm ³ de placebo durante 3x/sem por 1 ano.	Pressão arterial, perfil lipídico e incidência de eventos cardiovasculares.	GE apresentou melhora na pressão arterial sistólica, pressão de pulso, valores de triglicérides e HDL, comparados com o GC.
Pakfetrat et al ²⁷	50 pacientes em hemodiálise	25 pacientes receberam 3 cápsulas/dia de cúrcuma (500 mg com 22,1 mg de curcumina cada cápsula) e 25 pacientes receberam placebo por 8 semanas	Determinação de MDA plasmático, atividade de enzimas antioxidantes em glóbulos vermelhos (GSHPx, GR e CAT), LDL, HDL e albumina plasmática	A atividade enzimática de GSHPx e CAT aumentou significativamente em ambos os grupos. A lipoperoxidação lipídica (MDA) diminuiu significativamente nos dois grupos e a albumina plasmática aumentou significativamente no grupo suplementado.

Significância: p<0,05;

CR-LIPE: Dieta com restrição de carboidratos, pouco ferro disponível e enriquecida com polifenol; TEAC = capacidade antioxidante total; VCAM-1: molécula de adesão celular-vascular-1; ICAM-1: molécula de adesão intercelular-1; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos-1; PCR: proteína C reativa; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; HOCl: ácido hipocloroso; MDA: malondialdeído; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NADPH oxidase: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase; HDL: lipoproteína de alta densidade; NF-kB: fator nuclear kappa B; CAT: catalase; GSHPx: glutathiona peroxidase; GR: glutathiona redutase; GC: grupo controle; GE: grupo experimental.

O estudo de Facchini e Saylor²¹ mostrou que uma dieta com restrição de carboidratos e proteínas, associada ao uso de azeite de oliva extravirgem enriquecido com polifenóis pode retardar a progressão da DRC em pacientes com DM. Apesar de não citarem especificamente o efeito antioxidante do polifenol, os autores pontuaram que existem evidências de que o consumo desta substância poderia reduzir os danos agudos nos tecidos causados pelo ferro durante a isquemia e reperfusão e a inflamação crônica intersticial nos casos de falência renal associada à proteinúria. O hábito de consumir azeite de oliva está inserido na dieta mediterrânea e relaciona-se com menor incidência de DCV, sendo os flavonoides hidroxitirosol e oleuropeína, os fitoquímicos ativos relacionados aos benefícios relatados¹³⁶.

O efeito antioxidante do suco de uva por pacientes hemodialisados também foi testado em dois trabalhos realizados por Castilla e colaboradores^{22,24}. Embora não seja possível afirmar que o suco de uva foi capaz de reduzir o risco cardiovascular em pacientes com DRC, os autores verificaram que a ingestão de 100 mL do suco por 14 dias aumentou a capacidade antioxidante total (TEAC), reduziu a formação de H₂O₂, diminuiu a agregação plaquetária e melhorou o fluxo sanguíneo²². Além disso, ao compararem a propriedade antioxidante da uva com a da vitamina E, na dose de 100 mL/dia de suco de uva e suplementação de 800 UI de vitamina E, 3 vezes por semana, ambos por 14 dias, os autores observaram que a ingestão regular do suco reduziu a atividade da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase em neutrófilos, a concentração plasmáticas de LDL oxidada e de marcadores inflamatórios de maneira mais eficaz que a suplementação de vitamina E. Nos pacientes em que as duas intervenções foram realizadas, os benefícios foram ainda maiores²⁴.

Um estudo piloto de intervenção de 10 semanas foi realizado com pacientes em HD para caracterizar o potencial antioxidante de um suco de frutas vermelhas. Foi realizado o monitoramento contínuo de biomarcadores de dano oxidativo celular e capacidade antioxidante ao longo do estudo, incluindo a eliminação progressiva dos efeitos durante a fase de eliminação. O consumo do suco foi capaz de reduzir danos oxidativos no DNA e lipídios e de aumentar as defesas antioxidantes, sugerindo ser uma medida preventiva promissora para reduzir o estresse oxidativo em pacientes que sofrem de doença renal em estágio final, em especial, para a prevenção da DCV, muito comum nesta população²⁵.

O consumo de chá verde (*Camellia sinensis*) também parece reduzir a concentração de mediadores da resposta inflamatória e de estresse oxidativo em pacientes com DRC em HD. O consumo de 455 mg de catequina por meio de doses de chá verde (extrato seco) por um período de 3 meses promoveu redução de H₂O₂, HOCl, PCR e citocinas pró-inflamatórias no período pré-sessão de diálise em amostras sanguíneas. É importante ressaltar que a descontinuidade do tratamento por 2 meses pelos pacientes fez com que os valores das variáveis analisadas retornassem aos valores semelhantes ao inicial, sugerindo que a melhora foi devido ao uso da suplementação²³.

O suco de romã (*Punica granatum*) é uma rica fonte de polifenóis e, como tal, tem potente atividade antioxidante. Os principais compostos fitoquímicos encontrados no suco de romã são elagitaninos, galotaninos e ácido elágico. O consumo regular de suco de romã (100 mL, 3 vezes por semana) por um período de 1 ano reduziu significativamente a proliferação leucocitária, a oxidação proteica e lipídica e os níveis dos biomarcadores de inflamação em pacientes submetidos à HD. Os autores do estudo observaram ainda redução na pressão arterial sistólica e melhora no perfil lipídico e concluíram que essas mudanças podem reduzir a aterosclerose acelerada e a alta incidência de DCV em pacientes em HD²⁶.

O papel da cúrcuma (*Curcuma longa* L.) na modulação do estresse oxidativo em pacientes com DRC em HD também foi avaliado em estudo conduzido por Pakfretat e colaboradores²⁷. Neste estudo, os pacientes receberam 500 mg de cúrcuma contendo 22,1 mg de curcumina, 3 vezes ao dia, durante 8 semanas e os autores concluíram que a ingestão regular de cúrcuma reduz o MDA plasmático, aumenta a atividade da CAT nos glóbulos vermelhos e os níveis de albumina plasmática em pacientes hemodialisados.

Ressalta-se que foram poucos os trabalhos encontrados com pacientes renais hemodialisados e o uso de polifenóis, porém, todos os que foram avaliados, mostraram indicativos de efeitos protetores promissores. Assim, mais estudos são justificados a fim de avaliar o efeito potencial para reduzir o estresse oxidativo, a inflamação e os possíveis riscos de DCV em pacientes com DRC.

1.1.2.1 Resveratrol

O resveratrol (Figura 6) é um polifenol encontrado em uvas (*Vitis vinifera*), amendoim e plantas medicinais, como *Polygonum cuspidatum*^{137,138}. É sintetizado naturalmente na casca dessas plantas, em resposta ao estresse causado por ataque fúngico, dano mecânico ou por irradiação de luz ultravioleta^{139,140}. O resveratrol pode ser encontrado sob duas formas isômeras: *trans*-resveratrol (*trans*-3,5,4'-trihidroxiestilbeno) e *cis*-resveratrol (*cis*-3,5,4'-trihidroxiestilbeno)^{140,141}. A maioria das funções biológicas estão relacionada à forma *trans*-resveratrol, que é a forma mais estável¹⁴¹. A fonte alimentar mais importante de resveratrol é o vinho tinto, o qual é considerado fator importante para o “paradoxo francês”, um termo utilizado para descrever a observação de que a população francesa tem baixa incidência de DCV, apesar de uma dieta rica em gordura saturada¹⁴².

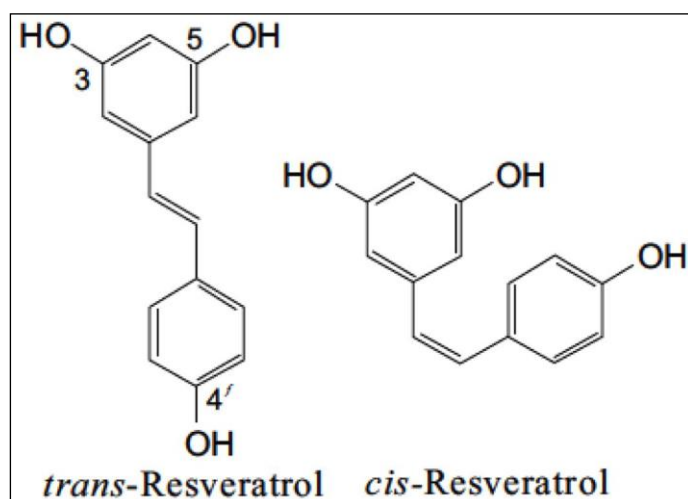


Figura 6 – Estrutura química dos isômeros do resveratrol.

Estudos têm demonstrado muitos efeitos benéficos do resveratrol em humanos saudáveis^{143–145}, mulheres pós-menopausa^{146,147}, obesos^{148,149}, diabéticos¹⁵⁰, pacientes com doença inflamatória intestinal^{151,152}, pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica¹⁵³, esquizofrênicos¹⁵⁴, incluindo melhora na qualidade de vida^{151,152}, efeitos anti-inflamatórios^{144,151,154} e antioxidantes, com aumento da expressão de enzimas antioxidantes^{29,152}, modulação de fatores de transcrição que estão envolvidos na inflamação por estresse oxidativo^{155,156}, melhora da pressão arterial e da resistência à insulina¹⁴⁸.

1.1.2.1.1 Farmacocinética

O resveratrol é altamente absorvido, metabolizado e excretado, resultando em uma baixa biodisponibilidade^{157,158}. Após a administração oral, pelo menos 70% deste polifenol é absorvido no intestino delgado por difusão passiva transepitelial^{33,157}. No interior do enterócito, o resveratrol passa por processos de sulfatação (reação entre resveratrol e sulfato formando o metabólito *trans*-resveratrol-3-sulfato) e de glicosilação (reação do resveratrol com ácido glicurônico formando o metabólito *trans*-resveratrol-3-O-glicuronídeo), sendo que a segunda reação ocorre em menor intensidade^{33,157,159}.

Posteriormente, o resveratrol remanescente e seus derivados são transportados até o fígado por meio da circulação porta, onde o resveratrol é mais uma vez biotransformado (reações de sulfatação e glicosilação) antes de chegar na circulação sistêmica¹⁶⁰⁻¹⁶². Após a biotransformação hepática, o resveratrol passa novamente pelo fígado durante a recirculação entero-hepática, no qual seus conjugados são excretados na bile e reabsorvidos na sua forma aglicona e/ou formas conjugadas, após sofrer clivagem enzimática pela enzima β -glicuronidase no intestino delgado^{34,162,163}. Finalmente, o resveratrol remanescente e seus conjugados são absorvidos na circulação sistêmica, onde podem ser transportados juntamente com células sanguíneas (glóbulos vermelhos e plaquetas), LDL¹⁶⁴ e, principalmente, associados às proteínas plasmáticas¹⁶⁵.

Pelos motivos descritos acima, o resveratrol livre no plasma e no soro representam menos de 1% do resveratrol total ingerido por via oral ou até mesmo, abaixo do limite de detecção³⁴. O nível mais alto de resveratrol total (livre e metabólitos) no soro, por volta de 2 μ M, é observado aos 30 minutos¹⁶⁶ ou 1 hora, após o consumo via oral. O segundo pico, por volta de 1,3 μ M, é observado após 6 horas¹⁵⁷. Já a meia vida deste polifenol, é de aproximadamente 9 horas^{157,166}.

O resveratrol não absorvido no intestino delgado chega ao cólon. Este composto pode passar pelo intestino sem conversão metabólica, mas pode ser metabolizado (reações de redução) por enzimas bacterianas da microbiota intestinal (β -glicuronidase), resultando em dihidro-resveratrol^{157,162}, o qual é excretado nas formas de glicuronídeos ou sulfatos³⁴. No que diz respeito à excreção do resveratrol, 71 a 98% é excretado pelas fezes e urina¹⁵⁷.

1.1.2.1.2 Segurança da suplementação

Os efeitos adversos do resveratrol em humanos foram investigados em vários estudos após altas doses de ingestão. Nenhum efeito adverso grave foi observado nestes estudos^{167–169}. Em geral, os efeitos adversos foram leves e duraram apenas alguns dias. No estudo de Vaz-da-Silva e colaboradores¹⁶⁸, após uma única administração de 400 mg de resveratrol por via oral, foi relatado três eventos (alterações eletrolíticas no sangue, nasofaringite e erupção cutânea eritematosa) em três dos 24 pacientes avaliados, que poderiam estar relacionados ao tratamento. Na pesquisa de Boocock e colaboradores¹⁶⁷, dois dos 40 pacientes, que receberam 1 g de resveratrol via oral em dose única, apresentaram um ou mais eventos adversos (pequeno aumento na bilirrubina no sangue ou na atividade de alanina aminotransferase).

Em um estudo conduzido por Almeida e colaboradores¹⁶⁹, 40 voluntários receberam uma dose de resveratrol (25, 50, 100, 150 mg ou placebo) a cada 4 horas, durante 48 horas. O efeito adverso mais frequente foi a dor de cabeça frontal, porém observada apenas em três pacientes. Os outros eventos adversos apareceram apenas uma vez: dor de cabeça, mialgia das extremidades inferiores, sonolência (grupo de 25 mg), epididimite (grupo de 100 mg), tonturas e cefaleia occipital (grupo de 150 mg), sem qualquer relação clara com a dose administrada. Embora as diferenças na administração, nas doses e nos métodos de análise tornem os dados dos estudos difíceis de comparar, a suplementação de resveratrol para humanos parece ser muito bem tolerada e segura^{31,32,144,170,171}.

1.1.2.1.3 Resveratrol e doença renal crônica

Os efeitos benéficos do resveratrol na redução do estresse oxidativo e processos inflamatórios também parecem envolver pacientes com DRC. A Figura 7 resume os possíveis mecanismos de ação envolvidos na redução da inflamação e estresse oxidativo em pacientes com DRC suplementados com resveratrol. O resveratrol parece agir por intermédio da atividade da proteína sirtuína - 1 (SIRT-1), inibindo a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR, do inglês *mammalian target of rapamycin*), que é relacionada com o crescimento, proliferação e diferenciação celular. O resveratrol parece ainda modular o fator nuclear eritroide 2

relacionado ao fator 2 (Nrf2, do inglês *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) e o NF- κ B²⁸. O Nrf2 é um fator de transcrição responsável tanto pela expressão constitutiva como induzível de elementos de resposta antioxidante regulados por genes¹⁷².

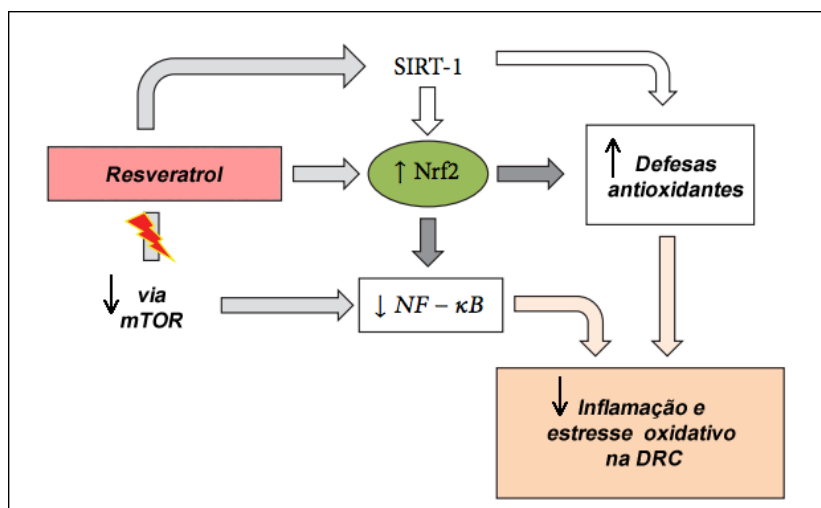


Figura 7 – Possíveis mecanismos de ação do resveratrol na redução de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com DRC²⁸.

SIRT-1: sirtuína - 1; Nrf2: fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; mTOR: proteína alvo da rapamicina em mamíferos; NF- κ B: fator nuclear kappa B; DRC: doença renal crônica.

Conforme descrito anteriormente, vários fatores podem contribuir para o dano oxidativo em pacientes com DRC: comorbidades como o diabetes, a hiperuremia e até mesmo o próprio tratamento de hemodiálise, pois se sabe que as membranas utilizadas nestes procedimentos são muitas vezes bioincompatíveis e as substâncias utilizadas no dialisato têm potencial pró-inflamatório²⁰.

Pelos motivos já expostos, o resveratrol tem sido considerado uma alternativa de terapia promissora para pacientes com DRC²⁸. Existem algumas evidências pré-clínicas favoráveis sobre a suplementação com resveratrol em modelos de disfunção renal. Já foi demonstrado que a suplementação de roedores com resveratrol atenuou a inflamação por inibir citocinas pró-inflamatórias em modelo de lesão renal por obstrução¹⁷³. O resveratrol atenuou o estresse oxidativo em camundongos submetidos a um modelo de nefropatia diabética¹⁷⁴ e melhorou a microcirculação renal em camundongos submetidos a um modelo de nefropatia por sepse¹⁷⁵. Em relação à toxicidade renal, um estudo pré-clínico demonstrou que não houve nenhum efeito adverso quando os animais foram tratados com 300 mg/kg/dia de resveratrol, durante

4 semanas, somente quando tratados com doses muito elevadas, cerca de 3000 mg/kg/dia¹⁷⁶, o que deduzindo pela equação de dose equivalente em humanos¹⁷⁷ corresponderia a uma dose de cerca de 20 g para um humano de 80 kg.

Apesar de escassos os ensaios clínicos investigando os efeitos do resveratrol na lesão renal, dois estudos com pacientes com DRC foram publicados em 2016. Um estudo demonstrou melhora significativa da ultrafiltração em pacientes em DP (n=72) suplementados com doses de 150 mg/dia e 450 mg/dia de *trans*-resveratrol por via oral durante 12 semanas ³¹. No outro estudo, desenvolvido no Brasil, os autores testaram o efeito da suplementação de 500 mg de *trans*-resveratrol por via oral durante 4 semanas em pacientes com DRC não dialítica (n=20). Os resultados desta pesquisa não demonstraram diferenças significativas, quando comparados os pacientes tratados com os pacientes que não foram suplementados. Os pesquisadores concluíram que estudos adicionais testando doses e tempos diferentes deveriam ser conduzidos no futuro para explorar melhor os efeitos da suplementação com resveratrol em pacientes com DRC³².

A suplementação com resveratrol sofre críticas devido às características físico-químicas do resveratrol que determinam que sua biodisponibilidade seja baixa quando ingerido por via oral. O resveratrol é pouco hidrofílico. Após absorção transepitelial no trato gastrointestinal por difusão passiva, o resveratrol chega no fígado por meio da circulação porta e sofre extenso metabolismo, por isto, sua biodisponibilidade oral resulta em menos do que 1%^{33,34}. Com o objetivo de contornar estas limitações, a indústria farmacêutica tem buscado alternativas para melhorar esta biodisponibilidade. Uma alternativa válida seria a substituição da via de administração oral pela via sublingual. Esta via possibilita boa absorção, devido vascularização da mucosa oral, e um desvio no metabolismo de primeira passagem, permitindo o acesso direto à circulação sistêmica através da veia jugular interna, o que aumenta a biodisponibilidade e torna possível a suplementação em doses menores^{35,36}.

Cabe ressaltar também que a escolha da suplementação de resveratrol em vez do consumo de uva *in natura* ou na forma de suco integral está relacionada a alguns fatores: a uva é fonte significativa de potássio, nutriente que deve ser controlado na dieta dos pacientes hemodialisados devido ao risco de hipercalemia; a maioria dos pacientes são anúricos e com isso a recomendação de líquidos diárias não deve ultrapassar 500 mL^{66,85}. Por último, seriam necessárias grandes quantidades de uva ou de suco de uva integral para obter a dosagem que será utilizada no estudo, já que

o teor médio de resveratrol da uva e do suco é de 0,374 mg/100 g¹⁷⁸ e 1,15 mg/L¹⁷⁹, respectivamente.

Até o presente momento parece não haver na literatura um estudo avaliando a suplementação com resveratrol por via sublingual para pacientes acometidos com DRC em hemodiálise. Mais ensaios clínicos randomizados com suplementação de diferentes polifenóis devem ser realizados em pacientes com DRC em tratamento dialítico, a fim de confirmar a hipótese de que alguns polifenóis podem ser eficazes na melhoria da qualidade de vida e redução do estresse oxidativo e da inflamação, envolvidos no desenvolvimento da DCV, principal causa de mortalidade nessa população. Em suma, estas foram as prerrogativas teóricas que apoiaram os objetivos deste estudo apresentados a seguir.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito de uma suplementação com pastilhas de resveratrol por via sublingual sobre marcadores de estresse oxidativo e inflamação em pacientes renais crônicos hemodialisados, comparada com placebo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico, clínico e antropométrico da amostra estudada;
- Aplicar o questionário KDQOL-SF™, antes e após a suplementação;
- Analisar os marcadores de estresse oxidativo: lipoperoxidação, GSH, PC e atividade da mieloperoxidase (MPO) no soro, antes e após a suplementação;
- Avaliar os marcadores de inflamação: PCR, TNF- α , IL-1 β , interleucina 10 (IL-10) e IL-6 no soro, antes e após a suplementação.

3. MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo caracteriza-se como ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.

3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA

O estudo foi realizado com sujeitos portadores de DRC em programa regular de HD na CLINIRIM, localizada no Centro de Florianópolis (Santa Catarina). A CLINIRIM é uma empresa de saúde, fundada em 1991 e composta por uma equipe multidisciplinar e comprometida com as necessidades dos pacientes portadores de doença renal, onde são realizados tratamentos de HD e DP¹⁸⁰.

No tratamento de HD, a clínica atende 150 pacientes residentes na Grande Florianópolis para realização das sessões, em média 3 vezes por semana, e conta com 2 unidades, uma que atende pacientes que fazem o tratamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e a outra, por convênio médico¹⁸¹.

A coleta de dados na referida clínica ocorreu entre os meses de novembro e dezembro de 2017.

Para o cálculo do tamanho da amostra foram considerados:

- a) Estudos anteriores que avaliaram os mesmos desfechos em pacientes com DRC de diferentes populações e países, relacionados na Tabela 2;
- b) Intervalo de confiança de 95%;
- c) Acréscimo de 10% para as possíveis perdas de seguimento;
- d) Cálculos feitos a partir da equação para amostra não pareada para variáveis quantitativas¹⁸²: $n = \frac{Z_c^2 \times 2 \sigma}{(\bar{d})^2}$ (Tabela 2).

$$(\bar{d})^2$$

Na equação: n = tamanho mínimo da amostra (para cada subgrupo); Zc = valor crítico para o grau de confiança: 1,96 (95%); σ = desvio padrão de cada variável; $\bar{d}$ = diferença mínima entre as médias.

Tabela 2 – Informações utilizadas no cálculo do tamanho da amostra.

Desfechos	Estudos	Média ± Desvio padrão	Diferença (%)	(n por grupo) + 10%
TBARS (µg/L)	Schmitt, 2006 ¹⁸³	1,19 ± 0,19	10	21
GSH (mmol/L)	Ceballos-Picot et al., 1996 ¹⁸⁴	564,00 ± 42,00	5	19
PC (nmol/mg prot)	Caimi et al., 2013 ¹⁸⁵	1,23 ± 0,19	10	20
MPO (U/L)	Rao et al., 2011 ¹⁸⁶	21,00 ± 6,16	20	10
PCR (mg/L)	Saldanha et al., 2016 ³²	5,60 ± 0,80	10	17
TNF-α (pg/mL)	Saldanha et al., 2016 ³²	22,00 ± 6,00	20	16
IL-1β (pg/mL)	Goicoechea et al., 2006 ¹⁸⁷	1,80 ± 0,70	25	20
IL-10 (pg/mL)	Ambarkar et al., 2016 ¹⁸⁸	2,41 ± 0,19	5	21
IL-6 (pg/mL)	Saldanha et al., 2016 ³²	85,00 ± 12,00	10	17

A partir dos cálculos para estimar o tamanho dos grupos amostrais, obteve-se o número '21' indivíduos por grupo, o que resultou em um número mínimo de 42 indivíduos no estudo. O número '21' foi obtido avaliando os desfechos TBARS e IL-10, sendo utilizado por representar resultado superior em relação aos demais desfechos apresentados na Tabela 2.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados como critérios de inclusão:

- pacientes de ambos os sexos,
- idade igual ou superior a 20 anos,
- diagnóstico de DRC,
- frequência regular de hemodiálise há pelo menos 3 meses,
- hemodiálise realizada com membrana do tipo polissulfona.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo:

- pacientes com hipersensibilidade ao resveratrol,
- pacientes que já faziam uso de resveratrol,
- pacientes com câncer,
- pacientes com insuficiência renal aguda,
- pacientes em uso de anti-inflamatórios, de antioxidantes ou de suplementação de ômega 3;
- pacientes acamados.

3.5 PREPARO DOS SUPLEMENTOS

Para execução do presente estudo, inicialmente, buscou-se um parceiro que pudesse disponibilizar a suplementação com matéria prima de qualidade e dentro de padrões exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os suplementos foram providenciados por intermédio de uma parceria com um estabelecimento farmacêutico da iniciativa privada, a Essentia Pharma (HKM Farmácia de Manipulação Ltda). Este estabelecimento é um centro técnico farmacêutico especializado na manipulação e pesquisa de fórmulas para as mais diversas áreas da medicina, principalmente medicina preventiva, ortomolecular e nutrologia. A Essentia Pharma conta com um centro de produção na cidade de Palhoça (Santa Catarina), provido de todos recursos para produzir os produtos deste seguimento, sob a responsabilidade técnica de farmacêutico e colaboração de algumas dezenas de outros colaboradores, incluindo um médico consultor¹⁸⁹.

Para a definição do sabor das pastilhas, foi sugerido pela Diretora de Pesquisa e Desenvolvimento a realização de testes nos sabores de morango e menta, por serem os mais utilizados e tolerados nesta forma farmacêutica. Após produção das pastilhas, foi realizada análise sensorial pelo grupo de pesquisadores e escolhido o sabor de menta, por ser a opção que mais mascarou o sabor amargo do princípio ativo (resveratrol).

As pastilhas de resveratrol e placebo foram produzidas com idêntica aparência física, cor e tamanho e previamente embaladas com os códigos de identificação “1” ou “2”. Ambas apresentavam na composição, como excipiente: polietilenoglicol, aroma e estévia. Para confecção das pastilhas de resveratrol foi utilizado o *trans*-resveratrol (de grau analítico, pureza 100%), conforme laudo técnico em anexo (ANEXO A).

3.6 DEFINIÇÃO DA DOSE E TEMPO DE SUPLEMENTAÇÃO

A dose e tempo da suplementação de resveratrol foram definidos visando eficácia, segurança e palatabilidade. Não foram encontrados estudos anteriores avaliando a suplementação de resveratrol por via sublingual. Entretanto, vários estudos anteriores avaliaram a eficácia da suplementação de resveratrol por via oral em seres humanos em diferentes contextos. Estes estudos incluíram desde humanos

saudáveis¹⁴³⁻¹⁴⁵ a mulheres pós-menopausa^{146,147}, obesos^{148,149}, diabéticos¹⁵⁰, pacientes com doença inflamatória intestinal^{151,152}, pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica¹⁵³, esquizofrênicos¹⁵⁴ e, inclusive, pacientes renais em tratamento conservador³² ou em diálise peritoneal³¹. No geral, estes estudos testaram doses de 100 a 1000 mg/dia em períodos de 4 a 14 semanas, sem relato de efeito adverso ou toxicidade. Uma atenção especial foi dedicada à garantia da segurança desta suplementação. Estudos anteriores indicaram que o índice terapêutico do resveratrol é alto, sendo a suplementação para humanos considerada segura^{31,32,144,171}.

Em termos de estudos mais semelhantes com a presente proposta, um estudo anterior demonstrou que a suplementação com 150 mg/dia e 450 mg/dia de *trans*-resveratrol via oral melhorou a ultrafiltração em pacientes renais submetidos à DP e não houve relatos de efeitos adversos e/ou toxicidade³¹. Como a hipótese do presente estudo pressupunha a possibilidade de eficácia de uma suplementação para pacientes com DRC em hemodiálise com doses menores de resveratrol, a dose definida para ser testada experimentalmente foi de 100 mg/dia. Esta dose foi relacionada com o fato de que a suplementação foi por via sublingual, desviando assim do extenso metabolismo intestinal e hepático^{35,36}.

Ainda em relação à tomada de decisão quanto à dose da suplementação testada, também foram fatores determinantes: a sugestão de um laudo técnico idôneo emitido por uma indústria farmacêutica (Fagron) que disponibiliza no mercado resveratrol e a opinião de dois médicos, um nutrólogo e outro homeopata, ambos com larga experiência na prescrição de suplementos alimentares, que fizeram parte da equipe envolvida neste projeto. A Fagron Technologies é uma empresa do Grupo Fagron, o qual está presente em mais de 30 países e com 100% de foco no mercado magistral¹⁹⁰. O laudo técnico do resveratrol disponibilizado pela Fagron sugere uma dose para humanos entre 8 a 200 mg/dia por via oral¹⁹¹.

Para definição do tempo de suplementação (30 dias), foram levados em consideração os estudos de Timmers e colaboradores¹⁴⁸, que demonstraram que uma suplementação de resveratrol por 30 dias foi capaz de induzir melhora metabólica em humanos obesos. Também os estudos de Samsamikor e colaboradores^{151,152}, que demonstraram melhora nos marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e na qualidade de vida de pacientes com colite ulcerativa submetidos a uma suplementação de resveratrol por 30 dias. Então, os participantes foram

suplementados com pastilhas de 50 mg de resveratrol por via sublingual, duas vezes ao dia, a cada 12 horas, durante 30 dias ou pastilhas de placebo.

3.7 PROTOCOLO DO ESTUDO

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram informados sobre os objetivos, etapas, duração do estudo e convidados a participar, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

Os pacientes foram distribuídos nos grupos (grupo placebo e grupo resveratrol), por meio de uma lista de randomização simples gerada pelo programa *Research Randomizer*® (www.randomizer.org). Os participantes e o pesquisador foram cegados em relação à distribuição das suplementações identificadas com os códigos “1” ou “2”. Um pesquisador auxiliar distribuiu o suplemento ou placebo aos participantes, conforme determinado na randomização, entregou o Formulário para registro do consumo do suplemento (APÊNDICE B) e orientou a entrega do frasco após finalizada a pesquisa.

Os pacientes foram avaliados em dois momentos: M0 (momento basal) e M1 (30 dias após a intervenção). Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, aferidos o peso e a altura (para determinação do IMC) e a circunferência abdominal (CA) no M0 e aplicado o questionário KDQOL-SF™ e coletadas as amostras de sangue (para as análises bioquímicas de lipoperoxidação, GSH, PC e MPO e imunológicas de PCR, TNF- α , IL-1 β , IL-10 e IL-6) no M0 e M1 (Figura 8).

Todos os participantes foram orientados a não modificar o estilo de vida durante todo o período do estudo, mantendo nível de atividade física e alimentação usual, porém foram orientados a não consumir chá verde (infusão), chá mate, chimarrão, vinho tinto ou suco de uva.

Durante o desenvolvimento da pesquisa, conformidades com o protocolo do estudo e efeitos adversos foram monitorados por meio de entrevistas ou contato telefônico.

Ao final do estudo também foram analisada a adesão à suplementação por meio da contagem das pastilhas que sobraram e os pacientes que consumiram menos de 90% das pastilhas foram excluídos, conforme realizado nos estudos de Samsamikor e colaboradores^{151,152}.

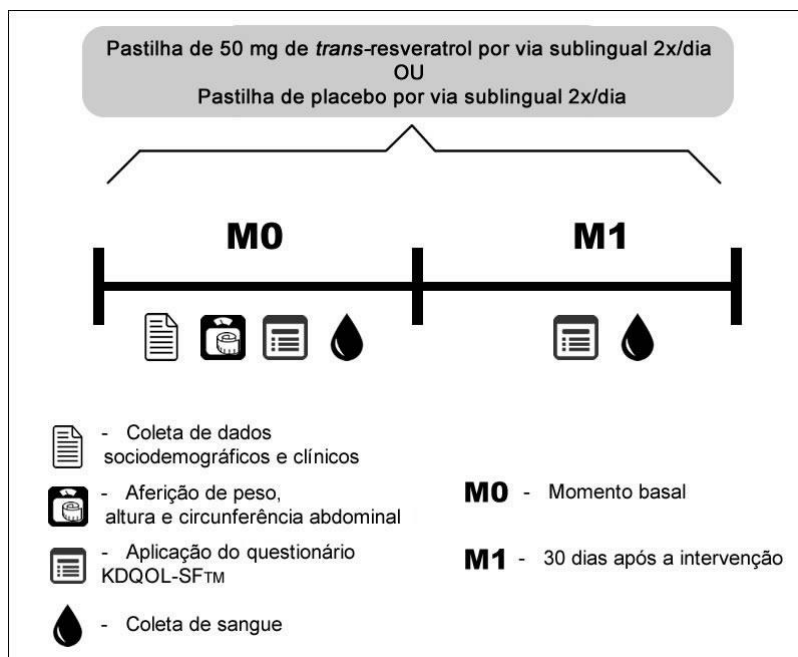


Figura 8 – Protocolo do estudo.

Os códigos de identificação dos suplementos foram revelados ao pesquisador e aos participantes somente após a análise de dados.

3.8 COLETA DE DADOS

3.8.1 Caracterização dos participantes

As características sociodemográficas dos participantes da pesquisa (sexo, idade, procedência, escolaridade e estado civil) e os dados clínicos (etiologia da DRC, tempo de HD, financiamento para realização de HD, uso de medicamentos e suplementos alimentares e comorbidades associadas) foram coletados por meio de entrevista com o paciente ou acompanhante e complementados com dados do prontuário médico. As informações foram registradas no instrumento de coleta de dados disponível no apêndice C, o qual incluiu variáveis do 2º Censo do Estado Nutricional de Pacientes em Hemodiálise do Brasil, organizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia¹⁹².

3.8.2 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica (aferições de peso, estatura e CA) foi realizada seguindo protocolos propostos pela Organização Mundial da Saúde¹⁹³, após a sessão de HD.

O peso foi aferido em balança da marca Filizola®, com capacidade máxima de 150 kg e variação de 100 g e a estatura foi aferida utilizando um estadiômetro acoplado à balança. Para verificação do peso, os indivíduos estavam situados no centro da plataforma, com peso distribuído igualmente entre os pés, sem calçados e utilizando roupa leve.

Na mensuração da estatura, os indivíduos estavam descalços, com os pés unidos e peso corporal distribuído igualmente entre os pés, costas retas e braços estendidos ao lado do corpo. A cabeça foi posicionada de modo que a linha de visão ficou perpendicular ao corpo. Os indivíduos foram orientados a inspirar profundamente e manter-se nessa posição, quando o estadiômetro foi trazido até o ponto mais alto da cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo. Posteriormente, o IMC foi calculado de acordo com a equação: $\text{Peso pós-dialíse (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}^{193}$, com o resultado expresso em kg/m^2 . A classificação do estado nutricional, segundo o IMC, foi realizada conforme Tabela 3, para adultos, e Tabela 4, para idosos.

Tabela 3 – Classificação do estado nutricional de adultos, segundo o IMC.

Classificação	IMC (kg/m^2)
Magreza grau III	< 16,00
Magreza grau II	16,00 – 16,99
Magreza grau I	17,00 – 18,49
Eutrofia	18,50 – 24,99
Sobrepeso	25,00 – 29,99
Obesidade grau I	30,00 – 34,99
Obesidade grau II	35,00 – 39,99
Obesidade grau III	$\geq 40,00$

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 1995¹⁹³; Organização Mundial da Saúde, 2000¹⁹⁴

Tabela 4 – Classificação do estado nutricional de idosos, segundo o IMC.

Classificação	IMC (kg/m^2)
Magreza	< 22,00
Eutrofia	22,00 – 27,00
Excesso de peso	> 27,00

Fonte: Lipschitz, 1994¹⁹⁵.

Para análise dos dados de IMC, os pacientes foram categorizados em: magreza, quando IMC < 18,50 kg/m² em adultos e IMC < 22,00 kg/m² em idosos; eutrofia, quando IMC entre 18,50 e 24,99 kg/m² em adultos e 22,00 e 27,00 kg/m² em idosos e, por fim, sobrepeso/obesidade, quando IMC ≥ 25,00 kg/m² em adultos e IMC > 27,00 kg/m² em idosos.

A medição da CA foi realizada com os indivíduos em pé, utilizando uma fita métrica não extensível. A fita circundou os indivíduos no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A leitura foi realizada no momento da expiração e a classificação foi realizada conforme pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde¹⁹⁴ (Tabela 5).

Tabela 5 – Classificação do risco de complicações metabólicas, segundo a CA.

Risco de complicações metabólicas	Circunferência abdominal	
	Homem	Mulher
Elevado	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Muito elevado	≥ 102 cm	≥ 88 cm

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2000¹⁹⁴.

3.8.3 Avaliação da qualidade de vida

Para avaliar a qualidade de vida dos participantes, foi utilizado o questionário KDQOL-SF^{TM97}, na versão validada no Brasil⁹⁸, sendo seu uso autorizado pelos autores. Este instrumento é composto de 80 itens, incluindo o SF-36⁹⁹ mais 43 itens sobre DRC. O SF-36 é composto de 36 itens, divididos em oito dimensões: funcionamento físico (dez itens), limitações causadas por problemas da saúde física (quatro itens), limitações causadas por problemas da saúde emocional (três itens), funcionamento social (dois itens), saúde mental (cinco itens), dor (dois itens), vitalidade (energia/fadiga) (quatro itens), percepções da saúde geral (cinco itens) e estado de saúde atual comparado há um ano atrás (um item), que é computado à parte. Já a parte específica sobre doença renal inclui itens divididos em onze dimensões: sintomas/problemas (doze itens), efeitos da doença renal sobre a vida diária (oito itens), sobrecarga imposta pela doença renal (quatro itens), condição de trabalho (dois itens), função cognitiva (três itens), qualidade das interações sociais (três itens), função sexual (dois itens) e sono (quatro itens); inclui também três escalas adicionais: suporte social (dois itens), estímulo por parte da equipe da diálise (dois

itens) e satisfação do paciente (um item). O item contendo uma escala variando de 0 a 10 para a avaliação da saúde em geral é computado à parte (ANEXO B).

Para obter o escore de QV, primeiramente, os valores numéricos das questões presentes no questionário foram transformados em uma escala percentual de 0 a 100%, segundo o manual para uso e correção do KDQOL-SF™ (ANEXO C). Posteriormente, foram calculadas as médias de cada dimensão do questionário, conforme indicado no mesmo manual, de forma que altos escores indicam melhor QV na dimensão analisada^{97,98}.

3.8.4 Coleta e tratamento das amostras sanguíneas

A coleta de sangue foi realizada por técnico de enfermagem da CLINIRIM por meio de punção na fistula arteriovenosa, obtendo 7,5 mL de sangue venoso periférico, antes do início da sessão de HD, com os participantes em jejum de 8 a 12 horas. Para a coleta de sangue foram utilizados tubos S-Monovette® 7,5 mL Soro-gel. Após coagulação, as amostras foram centrifugadas (Centrífuga Combate, Celm®, Brasil) a 2500 g, por 15 minutos, para separação do soro e armazenados em tubos de ensaio devidamente identificados com os códigos de cada participante.

Em seguida, os tubos de ensaio foram transportados em recipiente térmico com gelo até o Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), o soro foi dividido em alíquotas de acordo com o número de dosagens e congeladas a – 80°C para posterior determinação em concordância com cada metodologia de análise. Um leitor de microplacas (Perlong®, China) foi utilizado para fazer todas as medidas espectrofotométricas desta pesquisa.

3.8.4.1 Determinação sérica de proteínas totais

A concentração sérica de proteínas totais foi determinada para normalizar os dados das dosagens de biomarcadores de estresse oxidativo e citocinas. Foi utilizado o método de Bradford¹⁹⁶, uma técnica colorimétrica que utiliza o corante azul de Coomassie, inicialmente, sob forma catiônica de cor vermelha. O corante liga-se formando complexos não covalentes com os grupos carboxila (por força de Van der Waals) e amino (por interação eletrostática) dos aminoácidos, o que estabiliza a forma

azul do corante. A quantidade de complexos presentes em uma solução pode ser estimada por leitura de absorbância, sendo proporcional a concentração de proteínas.

Para o procedimento foi utilizado solução reagente de Bradford da marca Bio-Rad® (Califórnia, EUA). Em microplacas de 96 poços, alíquotas de 25 µL de soro de cada pacientes foram homogeneizadas com 200 µL do reagente de Bradford e permitido na sequência dez minutos de incubação em temperatura ambiente ao abrigo da luz. Depois a absorbância foi lida em 595 nm. A concentração de proteínas foi deduzida a partir de uma curva padrão (absorbância-concentração) construída utilizando albumina bovina da marca Sigma-Aldrich® (Missouri, EUA) e os resultados expressos em miligramas por mililitro (mg/mL).

3.8.4.2 Determinação sérica de peroxidação lipídica

A dosagem de peroxidação lipídica nas amostras de soro dos participantes foi realizada pelo método das substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS)¹⁹⁷. Nos seres aeróbios, estas substâncias aparecem como metabólitos de lipoperoxidação, sendo o MDA um dos principais exemplos. O princípio da técnica baseia-se no fato de que os produtos de peroxidação lipídica reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBA), formando TBARS, que são cromógenos (cor cereja). A intensidade de cor pode ser lida espectrofotometricamente a 532 nm, sendo proporcional à concentração de lipoperóxidos nas amostras.

Amostras de soro (100 µL) dos participantes foram homogeneizadas com ácido tricloroacético 12% (1 mL) e vortexadas. Depois, 900 µL de tampão Tris-HCl 60 mM, pH 7,4 foi adicionado e 1 mL de ácido tiobarbitúrico 0,73%. As amostras foram aquecidas por 1 h a 95°C, resfriadas por 15 minutos em gelo e centrifugadas (5 minutos 3.000 g); para finalmente se proceder com a leitura espectrofotométrica. Os resultados foram expressos em nanomols de TBARS (MDA) por miligramas de proteínas (nmol/mg de prot).

3.8.4.3 Determinação sérica de glutathiona reduzida

A concentração sérica de GSH foi determinada pela metodologia descrita por Beutler e colaboradores¹⁹⁸ e trata-se de um método de dosagem colorimétrica – espectrofotométrica. A GSH reage com o ácido 5,5 ditiobis (2-nitrobenzoico) (DTNB)

formando um tiolato de cor amarelada, cuja intensidade de cor é mensurável em 412 nm, sendo proporcional ao conteúdo de GSH na amostra.

O procedimento contou com tubos de branco e tubos contendo as amostras de soro (10 µL). Primeiro foi adicionado 190 µL de solução-tampão fosfato 0,2 M (pH 8,0) em ambos os tubos. O DTNB (2,5 mM diluído em citrato de sódio 1%) foi adicionado e homogeneizado por último, seguindo-se com uma incubação em temperatura ambiente por 5 minutos, sendo então realizada a leitura espectrofotométrica.

A concentração de GSH foi determinada pela equação $\text{GSH } (\mu\text{mol}) = (\text{Abs } 412 \times 110/14,1)$, onde $14,1 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ foi correspondente ao coeficiente de extinção molar do DTNB. Finalmente, os resultados foram normalizados pela concentração de proteínas totais e expressos em micromols de GSH por miligrama de proteínas ($\mu\text{mol/mg}$ de prot).

3.8.4.4 Determinação sérica de proteínas carboniladas

O princípio da técnica utilizada para dosar a concentração de PC no soro dos pacientes foi baseada no método de Levine e colaboradores¹⁹⁹ e consiste na reação da dinitrofenilhidrazina (DNPH) com as carbonilas das proteínas, formando hidrazonas quantificáveis por espectrofotometria.

Para o procedimento, 200 µL de soro foram homogeneizados com 600 µL de DNPH (10 mM em solução de HCl 2,0 N). Depois 600 µL de ácido tricloroacético 20% foram adicionados, seguindo com uma nova homogeneização em vórtex. O analito foi incubado no gelo por 10 minutos e centrifugado por 5 minutos (10.000 g). O sobrenadante foi descartado e o pellet reservado. O pellet foi ressuspensionado em 800 µL de etanol-acetato de etila 1:1 e centrifugado novamente por 5 minutos a 10.000 g. O sobrenadante foi descartado e os pellets novamente lavados com etanol:acetato de etila por mais 2 vezes e centrifugado. Então, 1 mL de guanidina (0,02 M) foi adicionado e homogeneizado. Passou-se para uma incubação em banho maria 37°C por 1 hora sob agitação. O analito foi centrifugado pela última vez (5 minutos a 10.000 g) e o sobrenadante foi lido espectrofotometricamente a ~ 400 nm. Os resultados foram expressos em milimols por miligrama de proteínas (mmol/mg de prot).

3.8.4.5 Determinação da atividade da mieloperoxidase

O princípio da técnica foi baseado em uma reação catalisada pela MPO de decomposição de H_2O_2 , o que libera oxigênio. O oxigênio oxida o dicloridrato de o-dianisidina (Cat. D9154 Sigma-Aldrich®), formando uma substância de coloração rósea, cuja intensidade foi lida espectrofotometricamente em 450 nm²⁰⁰.

Para o procedimento, 50 µL de amostra de cada paciente foram homogeneizados em 100 µL de solução tampão (PBS-EDTA 5 µM e brometo de cetildimetilamônio 0,5%) utilizando microtubos. A mistura foi centrifugada (4000 g, 15 minutos, 4°C) e o sobrenadante (50 µL) homogeneizado com solução de o-dianisidina (0,167 mg/mL) já na microplaca. Depois, foi adicionado à mistura 50 µL de H_2O_2 0,006%, procedendo-se com uma nova homogeneização e incubação a 37°C por 15 minutos. Então, a reação foi interrompida com azida sódica 1% (30 µL). A atividade enzimática foi deduzida utilizando uma curva padrão previamente construída, sendo igual a absorbância – 0,03014/0,0009545. Os resultados foram expressos em unidades (U) de atividade enzimática, normalizado pelo conteúdo de proteína da amostra (U/mg de prot).

3.8.4.6 Determinação sérica de proteína C reativa

A determinação de PCR foi realizada pelo sistema Látex PCR SD da Labtest® (Minas Gerais, Brasil) pela metodologia de aglutinação²⁰¹, conforme determinada pelo fabricante. Para o método qualitativo, inicialmente foi colocado 25 µL do Látex PCR SD, previamente homogeneizado, em cada área da lâmina de acordo com o número de testes a ser realizado. Nas áreas contendo o Látex, foi colocado 25 µL da amostra e dos controles positivo e negativo e homogeneizado em forma de círculo. A lâmina foi inclinada para frente e para trás fazendo movimentos oscilatórios em vários planos durante dois minutos e, imediatamente, sob uma boa fonte de luz, foi verificada a presença ou não de aglutinação macroscópica, comparando o resultado da amostra com os padrões obtidos com os controles. O resultado negativo foi observado quando a suspensão homogênea foi semelhante ao padrão obtido com o controle negativo, indicando PCR menor que 6 mg/L. Já o resultado positivo foi observado quando houve aglutinação macroscópica que variou desde a formação de grumos finos até grumos grosseiros, caracterizando uma concentração de PCR igual ou maior que 6 mg/L,

sendo que a intensidade de aglutinação não era um indicativo da concentração de PCR.

Para estimar a concentração da amostra, utilizou-se o método semiquantitativo. Para tal, foram preparadas diluições seriadas do soro, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 e 1/64 em tubos de ensaio utilizando solução salina (0,85%). Foi adicionado 0,1 mL de salina em cada tubo da série. Depois, foi transferido para o 1º tubo 0,1 mL da amostra que apresentou teste qualitativo positivo. O tubo foi homogeneizado e, novamente, um volume de 0,1 mL da mistura foi transferido para o 2º tubo, que foi homogeneizado. Este procedimento foi repetido sucessivamente até o 6º tubo. Novamente, 25 µL de Látex PCR SD foi utilizado nas reações feitas com descrito anteriormente; agora com 25 µL das diluições preparadas. Foi considerado como título a maior diluição da amostra que apresentou aglutinação macroscópica. No caso de teste positivo, foi multiplicada a sensibilidade do teste pela recíproca do título encontrado no método semiquantitativo e o resultado expresso em mg/L, como por exemplo: título encontrado 1/16 = $6,0 \times 16 = 96$ mg/L. Para análise estatística, os dados de PCR dos pacientes foram categorizados em: 'abaixo do limite de detecção', quando o resultado foi negativo, indicativo de PCR inferior a 6 mg/L, e 'detectável', quando teste positivo e resultado igual ou superior a 6 mg/L.

3.8.4.7 Determinação sérica de citocinas

Para a determinação sérica das citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-10 e IL-6) foi utilizado o método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA, do inglês *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) indireto. Esta técnica baseia-se em reações antígeno-anticorpo que são identificadas por meio de reações enzimáticas e leitura em espectrofotômetro (leitor de microplacas) a 450, corrigido a 550 nm, conforme sugerido pelo fabricante e descrito anteriormente por Bobinski e colaboradores²⁰². Foram utilizados anticorpos específicos conjugados com estreptoavidina e peroxidase de rábano. A detecção no final foi feita com o emprego de um substrato luminescente, o 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidina (TMB) que sob ação da peroxidase sofre uma reação que emite luz. Foram utilizados os kits da marca Biolegend® (Califórnia, EUA): *Human TNF- α ELISA MAX™ Standard* (Cat. # 430201), *Human IL-1 β ELISA MAX™ Standard* (Cat. # 437004), *Human IL-10 ELISA MAX™ Standard* (Cat. # 430601) e *Human IL-6 ELISA MAX™ Standard* (Cat. # 430501). Os limites de detecção de cada kit foram os

seguintes: TNF- α = 15,62 a 1000 pg; IL-1 β = 3,9 a 250 pg; IL-10 = 31,25 a 2000 pg; IL-6 = 9,38 a 600 pg. Os resultados foram expressos em picogramas por miligramas de proteínas (pg/mg de prot). Para análise, os dados dos pacientes foram categorizados em: 'abaixo do limite de detecção', quando a concentração de citocinas no soro dos pacientes ficou abaixo do limite de detecção ou indetectável. A outra categoria foi definida como 'detectável', quando as concentrações de citocinas estavam dentro dos limites de detecção de cada kit.

3.9 VARIÁVEIS DE ESTUDO

O Quadro abaixo apresenta as variáveis do presente estudo.

Quadro 2 – Variáveis do estudo.

(continua)

Variáveis	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Sexo	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Masculino; Feminino Frequência relativa e absoluta
Idade (em anos completos)	Independente	Quantitativa continua discreta	Número absoluto Média e desvio padrão
Procedência	Independente	Qualitativa nominal policotômica	Florianópolis; São José; Palhoça; Biguaçu; Governador Celso Ramos; Outra, qual? Frequência relativa e absoluta
Escolaridade (em anos completos)	Independente	Quantitativa continua discreta	Número absoluto Média e desvio padrão
Estado civil	Independente	Qualitativa nominal policotômica	Solteiro (a); União estável; Casado (a); Separado (a); Divorciado (a); Viúvo (a) Frequência relativa e absoluta
Etiologia da DRC	Independente	Qualitativa nominal policotômica	HAS; DM; Glomerulonefrite; Doença renal policística; Desconhecida; Outra, qual? Frequência relativa e absoluta
Tempo de HD (em meses completos)	Independente	Quantitativa continua discreta	Número absoluto Média e desvio padrão
Financiamento da HD	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Convênio médico; Sistema Único de Saúde Frequência relativa e absoluta
Comorbidades	Independente	Qualitativa nominal policotômica	De acordo com o paciente Frequência relativa e absoluta
Suplementação	Independente	Qualitativa nominal dicotômica	Placebo; Pastilhas de <i>trans</i> -resveratrol por via sublingual
Peso (kg)	Independente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão

Quadro 2 – Variáveis do estudo.

(conclusão)

Variáveis	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Estatura (m)	Independente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão
IMC (kg/m ²)	Independente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão
CA (cm)	Independente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão
Dimensões da QV	Dependente	Quantitativa, contínua de razão	Escores de 0 a 100% Média e desvio padrão
TBARS (nmol/mg de prot)	Dependente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão
GSH (μmol/mg de prot)	Dependente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão
PC (mmol/mg de prot)	Dependente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão
MPO (U/mg de prot)	Dependente	Quantitativa, contínua de razão	Número absoluto Média e desvio padrão
PCR (mg/L)	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Abaixo do limite de detecção; Detectável Proporção e intervalo de confiança
TNF-α (pg/mg de prot)	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Abaixo do limite de detecção; Detectável Proporção e intervalo de confiança
IL-1β (pg/mg de prot)	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Abaixo do limite de detecção; Detectável Proporção e intervalo de confiança
IL-10 (pg/mg de prot)	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Abaixo do limite de detecção; Detectável Proporção e intervalo de confiança
IL-6 (pg/mg de prot)	Dependente	Qualitativa nominal dicotômica	Abaixo do limite de detecção; Detectável Proporção e intervalo de confiança

3.10 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Em princípio, os dados coletados foram organizados em planilhas do programa *Microsoft Office Excel 2010*[®]. Cabe explicar que boa parte dos dados, principalmente os dados coletados inicialmente, tinha objetivo de caracterizar a amostra. Para estes dados, foram utilizadas estatísticas descritivas, tais como medidas de tendência central (média), dispersão (desvio padrão), frequência absoluta (n) e relativa (%).

Os dados coletados com objetivo inferencial foram inicialmente submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. As comparações foram realizadas levando em consideração a existência de dois grupos (placebo e resveratrol) e dois momentos (M0 e M1). Foram realizadas comparações intragrupos e intergrupos. Foram definidas como comparações 'intragrupos' aquelas realizadas com os dados de um mesmo grupo no M0 e M1. Ao passo que, quando os dados do grupo placebo foram comparados aos dados do grupo resveratrol, as comparações foram ditas 'intergrupos', sendo realizadas também no M0 e M1.

Para comparações 'intragrupos' foi usado o Teste t para amostras pareadas (variáveis paramétricas) ou o Teste de Wilcoxon (variáveis não-paramétricas). Para comparações 'intergrupos', foi utilizado o Teste t para amostras independentes (dados paramétricos) ou Teste de U de Mann-Whitney (dados não paramétricos). A comparação das proporções de variáveis categóricas foi realizada por meio da análise do intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 95% ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas no *software SPSS* versão 22® (SPSS Inc., Chicago, EUA).

3.11 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O presente estudo atendeu às diretrizes e normas regulamentadoras envolvendo seres humanos, conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/2012²⁰³. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNISUL (Parecer nº 2.244.369) (ANEXO D) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (RBR-43mg87) (ANEXO E).

A participação dos voluntários foi realizada mediante à assinatura do TCLE (APÊNDICE A) em duas vias, uma permanecendo com o pesquisador e a outra com o participante. Para complementar as informações, foi solicitada autorização para utilização dos dados do prontuário ao responsável da clínica e CEP da UNISUL. Além disso, cabe ressaltar que não houve conflitos de interesse envolvidos no desenvolvimento deste estudo.

4. RESULTADOS

Os resultados do presente estudo foram divididos em: dados da caracterização dos participantes (sociodemográficos, clínicos e antropométricos) e dados da avaliação da suplementação de resveratrol (qualidade de vida, marcadores de estresse oxidativo e inflamação). Estes resultados foram descritos a seguir.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES

4.1.1 Do recrutamento

A Figura 9 resume esquematicamente o histórico do recrutamento realizado para o presente estudo.

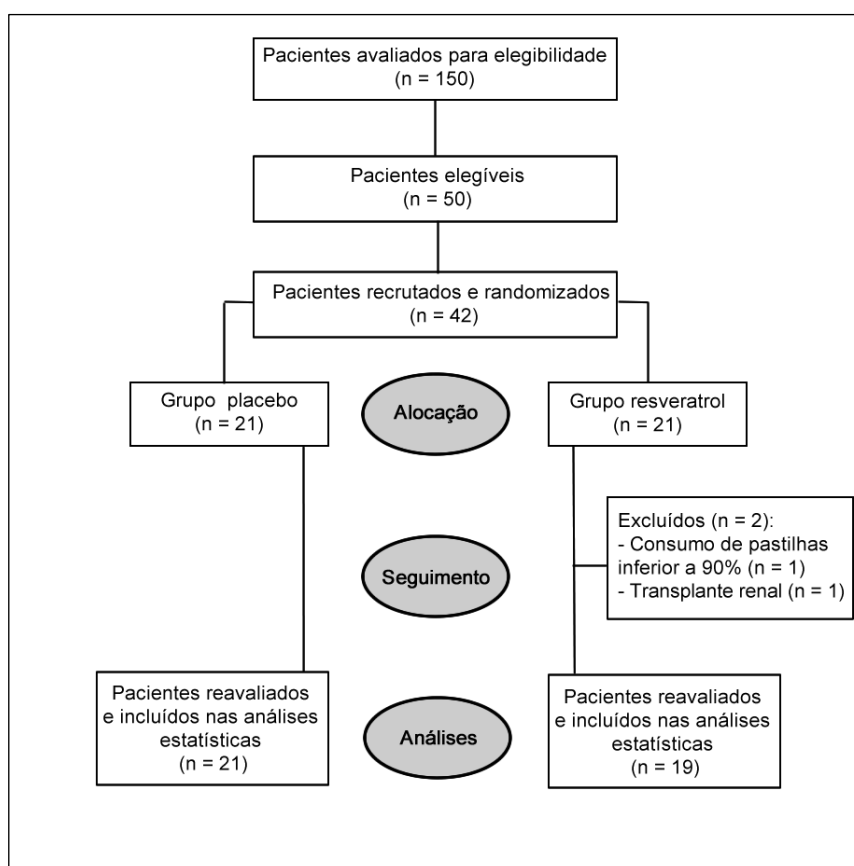


Figura 9 – Fluxograma de recrutamento de participantes para o estudo.

No mês de novembro de 2017, 150 pacientes estavam em programa regular de HD na CLINIRIM. Cinquenta destes pacientes foram considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão. Destes, 42 pacientes foram recrutados, conforme as avaliações realizadas para definir o tamanho da amostra (seção 3.2 de Métodos).

Os pacientes foram randomizados e alocados em dois grupos (21 pacientes para o grupo placebo e 21 para o grupo resveratrol). Durante a realização do estudo, dois pacientes foram excluídos. As razões para as exclusões foram: realização de transplante renal ($n = 1$) e baixa adesão da suplementação ($n = 1$). Desta forma, ao final do estudo, restaram 40 pacientes cujos dados foram incluídos nas análises estatísticas, sendo 21 pacientes no grupo placebo e 19 pacientes no grupo resveratrol, o que ainda era aceitável, pois os cálculos do tamanho da amostra previam um acréscimo de 10% para possíveis perdas.

4.1.2 Das características sociodemográficas

As características sociodemográficas dos pacientes, de acordo com os grupos de tratamento, foram descritas na Tabela 6 que apresenta dados relacionados ao sexo, idade, procedência, escolaridade e estado civil dos participantes.

Tabela 6 – Características sociodemográficas dos pacientes de acordo com os grupos de tratamento.

Variáveis	Grupo placebo (n = 21)	Grupo resveratrol (n = 19)	p
Sexo, masculino/feminino, n (%)	13/8 (61,90/38,10)	10/9 (52,60/47,40)	
Idade, anos	57,48 ± 10,72	59,74 ± 12,96	0,55
Procedência, n (%)			
Florianópolis	16 (76,20)	9 (47,40)	
São José	2 (9,50)	4 (21,10)	
Palhoça	1 (4,80)	3 (15,80)	
Biguaçu	1 (4,80)	2 (10,50)	
Governador Celso Ramos	1 (4,80)	1 (5,30)	
Escolaridade, anos	11,38 ± 5,31	9,26 ± 4,60	0,19
Estado civil, n (%)			
Solteiro (a)	3 (14,30)	2 (10,50)	
Casado (a)/União estável	16 (76,20)	13 (68,40)	
Divorciado (a)	1 (4,80)	1 (5,30)	
Viúvo (a)	1 (4,80)	3 (15,80)	

Valores expressos como média ± desvio padrão ou n (%).

Quando comparados os dados da idade e escolaridade entre os grupos placebo e resveratrol, não houve diferença estatística ($p = 0,55$ e $p = 0,19$,

respectivamente). Ainda na Tabela 6, é possível observar que a maioria dos participantes era do sexo masculino, procedente da cidade de Florianópolis e apresentou estado civil casado ou união estável em ambos os grupos.

4.1.3 Das características clínicas

A Tabela 7 apresenta dados relacionados às características clínicas dos pacientes de acordo com os grupos de tratamento. Como é possível observar na Tabela 7, em relação à causa da DRC, a maioria dos pacientes do grupo placebo relatou ser a doença renal policística e do grupo resveratrol, a HAS. Apenas um paciente de cada grupo não apresentou comorbidade associada à DRC. Em relação ao financiamento da HD, é possível perceber que em ambos os grupos havia um número muito semelhante e proporcional de pacientes, cujo o tratamento era financiado pelo SUS ou convênio médico, aproximadamente 50% em cada categoria.

Tabela 7 – Características clínicas dos pacientes de acordo com os grupos de tratamento.

Variáveis	Grupo placebo (n = 21)	Grupo resveratrol (n = 19)
Causa da DRC, n (%)		
HAS	3 (14,30)	9 (47,40)
DM	3 (14,30)	3 (15,80)
Glomerulonefrite	1 (4,80)	0 (0,00)
Doença renal policística	6 (28,60)	3 (15,80)
Desconhecida	3 (14,30)	1 (5,30)
Outras causas	5 (23,80)	3 (15,80)
Comorbidades, n (%)		
HAS	8 (38,10)	9 (47,40)
HAS e DM	1 (4,80)	2 (10,50)
HAS e outras	5 (23,80)	3 (15,80)
DM e outras	3 (14,30)	1 (5,30)
HAS, DM e outras	1 (4,80)	2 (10,50)
Outras	2 (9,50)	1 (5,30)
Nenhuma	1 (4,80)	1 (5,30)
Financiamento da HD, n (%)		
Convênio médico	10 (47,60)	9 (47,40)
SUS	11 (52,40)	10 (52,60)

Valores expressos como n (%).

DRC: Doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; HD: hemodiálise; SUS: Sistema Único de Saúde

Ainda em relação aos dados clínicos, cabe relatar que o tempo médio de hemodiálise do grupo placebo foi de $51,24 \pm 42,38$ meses e do grupo resveratrol,

56,68 ± 44,61 meses. Não foi encontrada diferença estatística em relação ao tempo de HD entre os grupos estudados ($p = 0,40$).

4.1.4 Das características antropométricas

A Tabela 8 apresenta dados relacionados às características antropométricas basais dos pacientes de acordo com os grupos de tratamento. Como é possível observar na Tabela 8, não houve diferença estatística em relação ao peso, altura, IMC e CA entre os grupos no momento inicial do estudo.

Tabela 8 – Características antropométricas dos pacientes no momento basal de acordo com os grupos de tratamento.

Variáveis	Grupo placebo (n = 21)	Grupo resveratrol (n = 19)	p
Peso (kg)	71,48 ± 15,51	72,74 ± 14,71	0,79
Altura (m)	1,67 ± 0,11	1,63 ± 0,09	0,22
IMC (kg/m ²)	25,59 ± 4,93	27,42 ± 4,83	0,24
CA (cm)	94,07 ± 12,47	97,76 ± 13,83	0,38

Valores expressos como média ± desvio padrão.

IMC: Índice de massa corporal; CA: Circunferência abdominal.

A Figura 10 ilustra os dados de IMC dos pacientes no M0, que foram classificados em: magreza, eutrofia e sobrepeso/obesidade.

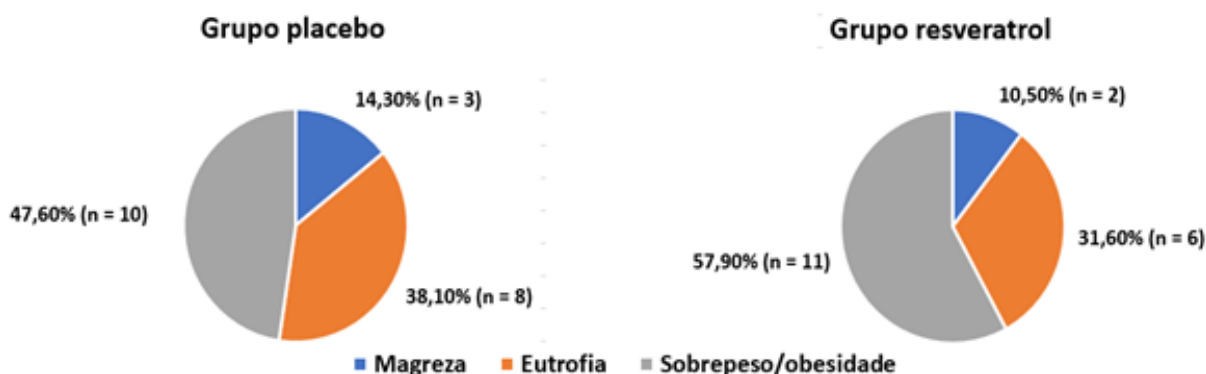


Figura 10 – Distribuição dos participantes, segundo categorias de IMC, no momento basal de acordo com o grupo de tratamento.

IMC: Índice de massa corporal.

Na Figura 10, é possível observar uma predominância de sobrepeso/obesidade e uma minoria dos pacientes com magreza, em ambos os grupos. Apesar desses

achados, reforça-se que não houve diferença estatística quando comparadas as médias de IMC entre os grupos placebo e resveratrol no momento inicial do estudo.

4.2 AVALIAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL

4.2.1 Da qualidade de vida

A Tabela 9 apresenta os resultados da avaliação da qualidade de vida pelo questionário KDQOL-SF™ antes e após a suplementação. De acordo com os valores de “p” apresentados na última coluna da Tabela 9, não foram observadas diferenças estatísticas quando comparados os dados de todas as dimensões do questionário entre os grupos placebo e resveratrol no M0 e no M1.

Tabela 9 – Dimensões do questionário KDQOL-SF™ no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

Variáveis (%)	Grupo placebo (n = 21)		Grupo resveratrol (n = 19)		p**
	M0	M1	M0	M1	
Funcionamento físico	73,10 ± 23,95	71,90 ± 28,04	63,42 ± 23,04	66,05 ± 25,25	0,39
Função física	57,14 ± 42,68	76,19 ± 33,98	55,26 ± 44,55	65,79 ± 36,52	0,29
Função emocional	76,19 ± 35,19	79,37 ± 28,82	68,42 ± 37,64	75,44 ± 34,86	0,89
Dor	70,86 ± 30,92	73,81 ± 29,20	62,76 ± 40,43	71,97 ± 31,92	0,87
Bem-estar emocional	79,62 ± 11,79	84,38 ± 13,32	74,11 ± 26,38	80,42 ± 22,07	0,79
Energia/Fadiga	50,24 ± 22,83	53,33 ± 19,51	51,84 ± 19,59	50,00 ± 15,55	0,56
Função social	73,81 ± 29,82	85,71 ± 21,75	67,76 ± 31,54	74,34 ± 29,01	0,25
Saúde geral	51,67 ± 24,72	49,52 ± 25,34	57,63 ± 25,35	50,00 ± 25,66	0,95
Sobrecarga da doença renal	51,49 ± 27,52	56,55 ± 30,46	46,71 ± 30,36	48,36 ± 27,94	0,38
Função cognitiva	90,79 ± 19,94	93,97 ± 07,57	91,93 ± 14,33	94,39 ± 08,09	0,79
Qualidade de interação social	91,75 ± 12,63	93,97 ± 11,53	88,42 ± 18,57	92,98 ± 13,42	0,89
Lista de sintomas/problemas	80,75 ± 14,30	79,96 ± 16,50	78,40 ± 13,70	81,58 ± 10,67	0,83
Efeitos da doença renal	70,39 ± 19,48	74,85 ± 14,67	71,71 ± 17,88	71,71 ± 17,38	0,54
Função sexual	96,59 ± 11,31	98,86 ± 03,77	91,67 ± 12,91	96,43 ± 09,45	0,86
Sono	72,14 ± 24,93	82,62 ± 20,15*	74,87 ± 20,47	74,21 ± 22,11	0,27
Suporte social	76,98 ± 32,69	84,12 ± 16,23	64,03 ± 38,19	83,33 ± 22,91	0,75
Papel profissional	42,86 ± 39,64	38,10 ± 26,95	47,37 ± 35,25	42,11 ± 34,41	0,79
Estímulo pela equipe da diálise	82,74 ± 30,99	64,29 ± 40,75*	76,32 ± 30,02	62,50 ± 32,00	0,67

Valores expressos como médias percentuais ± desvio padrão.

M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção.

* p < 0,05 na comparação intragrupos antes e após a intervenção.

** Comparação entre os grupos placebo e resveratrol após a intervenção.

Ainda na Tabela 9, é possível perceber que uma comparação intragrupo com os dados dos pacientes do grupo placebo revelou diferença estatística na dimensão ‘sono’ (p = 0,02) e na dimensão ‘estímulo por parte da equipe da diálise’ (p = 0,03). Os percentuais da dimensão ‘sono’ aumentaram após a suplementação, indicando

melhoria na qualidade do sono. Por outro lado, os percentuais da dimensão ‘estímulo por parte da equipe da diálise’ diminuíram significativamente no grupo placebo.

No grupo resveratrol, não foi observada diferença estatística em nenhuma dimensão do questionário KDQOL-SF™, quando comparados os dados do M0 e M1.

4.2.2 Dos marcadores de estresse oxidativo

Os resultados referentes aos marcadores séricos de estresse oxidativo de cada grupo, no M0 e M1, foram ilustrados na Figura 11. Na Figura 11 (A, B, C e D) foram ilustrados os dados de TBARS, GSH, PC e MPO, respectivamente, os quais não revelaram diferenças estatísticas nas comparações intragrupos e intergrupos.

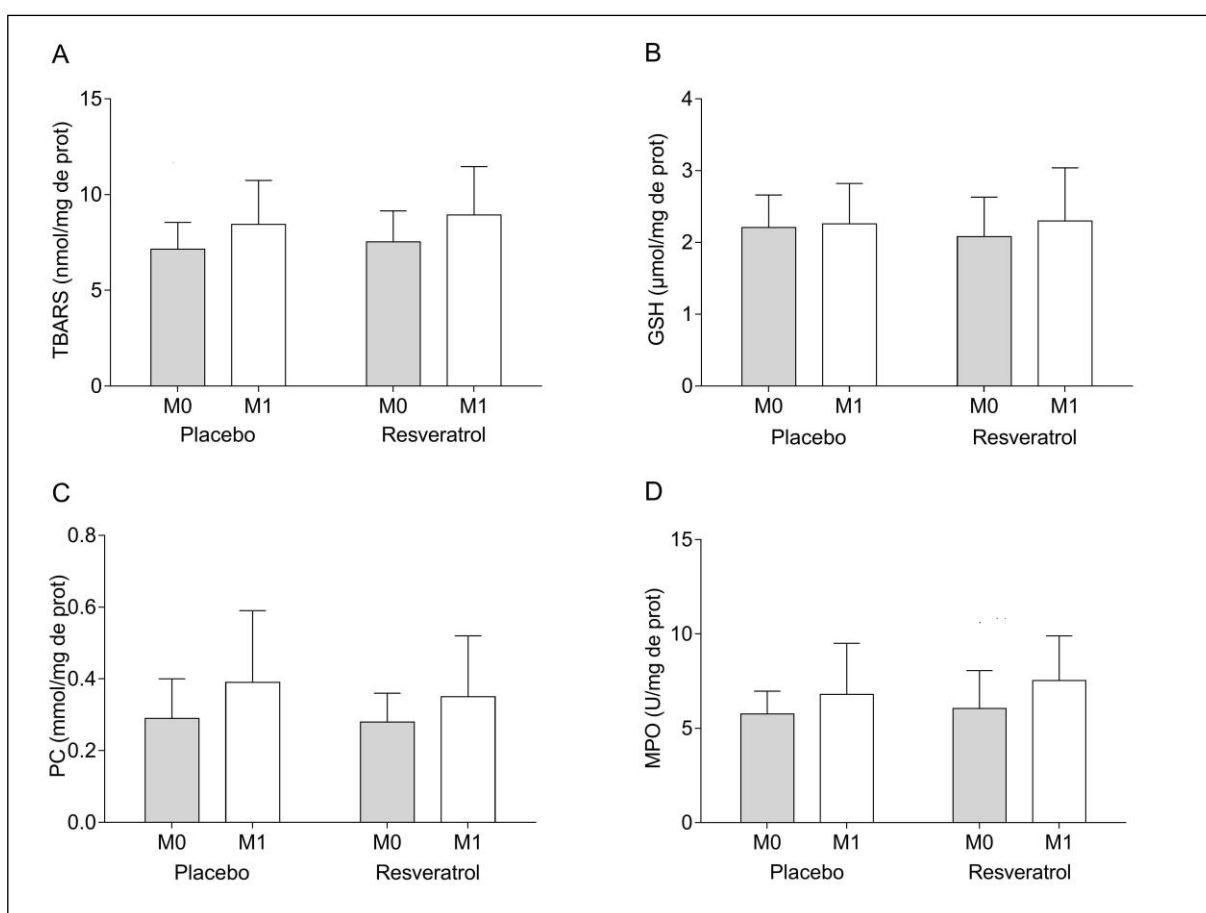


Figura 11 – Marcadores de estresse oxidativo no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão.

TBARS: Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; GSH: Glutathiona reduzida; PC: Proteína carbonilada; MPO: Mieloperoxidase; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção;

4.2.3 Dos marcadores de inflamação

4.2.3.1 Proteína C reativa

Os resultados das análises de PCR foram inicialmente mostrados na Figura 12 de forma categórica. Como é possível observar na Figura 12, no M0, foi encontrada uma proporção de 19% de pacientes com PCR detectável no grupo placebo (IC = 8 – 40%) e esta proporção foi de 26% no grupo resveratrol (IC = 12 – 49%). A análise estatística desses dados não revelou diferença significativa.

Após o tratamento, a proporção de pacientes com PCR detectável foi de 5% no grupo placebo (IC = 1 – 27%) e 31% no grupo resveratrol (IC = 15 – 54%). Uma comparação intragrupo feita com os dados do grupo placebo revelou diferença estatisticamente significativa entre os dados do M0 e M1. Este achado inclusive foi responsável por uma diferença estatística encontrada na comparação intergrupos, entre os dados dos grupos placebo e resveratrol no M1. Uma comparação intragrupo realizada com os dados do grupo resveratrol no M0 e M1 não revelou diferença estatística.

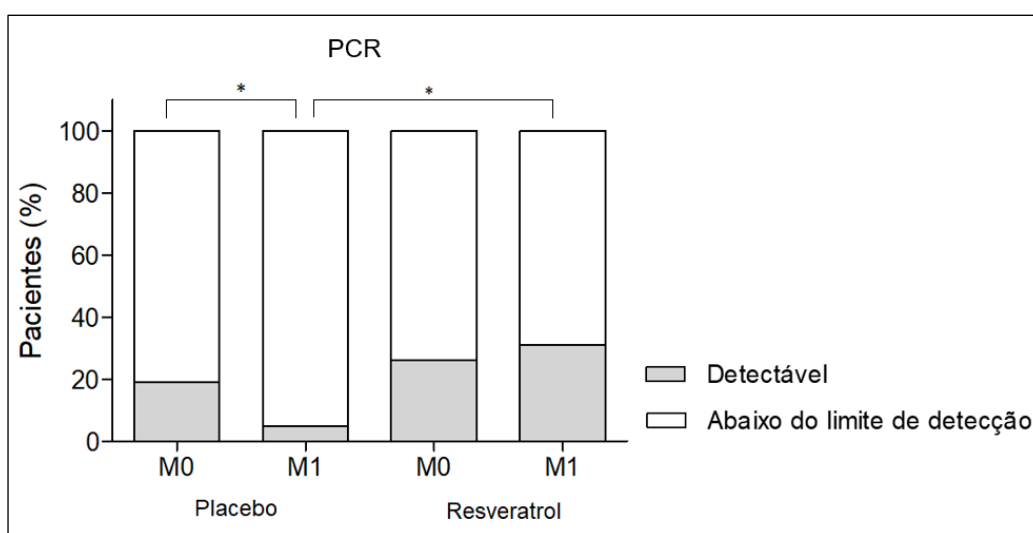


Figura 12 – Proporção de pacientes com PCR detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

PCR: Proteína C reativa; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção.

* Diferença estatística.

Somente com objetivo de detalhar completamente os resultados, a Tabela 10 apresenta os dados das dosagens individuais de PCR pelo método semiquantitativo. Nesta Tabela, AD significa ‘abaixo do limite de detecção’. Cabe explicar que uma análise estatística desses dados quantitativos tornou-se impraticável devido ao número reduzido de pacientes que apresentaram PCR detectável.

Tabela 10 – Valores individuais de PCR no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

Pacientes	Grupo placebo (n = 21)		Pacientes	Grupo resveratrol (n = 19)	
	M0	M1		M0	M1
P2	AD	AD	P3	12,00	AD
P8	24,00	AD	P6	AD	AD
P10	AD	AD	P9	AD	AD
P12	12,00	AD	P11	12,00	6,00
P13	AD	AD	P14	AD	AD
P15	AD	AD	P17	AD	AD
P16	AD	AD	P19	AD	AD
P18	AD	AD	P20	AD	AD
P22	AD	AD	P21	AD	AD
P23	AD	AD	P28	AD	6,00
P26	6,00	AD	P29	AD	AD
P31	AD	AD	P33	AD	6,00
P32	AD	AD	P34	AD	AD
P35	AD	AD	P38	AD	AD
P36	AD	AD	P40	6,00	AD
P37	12,00	AD	P41	AD	AD
P39	AD	6,00	P44	AD	12,00
P45	AD	AD	P47	6,00	6,00
P46	AD	AD	P48	6,00	6,00
P49	AD	AD			
P50	AD	AD			

Valores expressos em mg/L; PCR: Proteína C reativa; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção; P: Paciente; AD: Abaixo do limite de detecção.

4.2.3.2 Fator de necrose tumoral alfa

Os resultados das dosagens séricas de TNF- α também foram mostrados primeiramente de forma categórica na Figura 13.

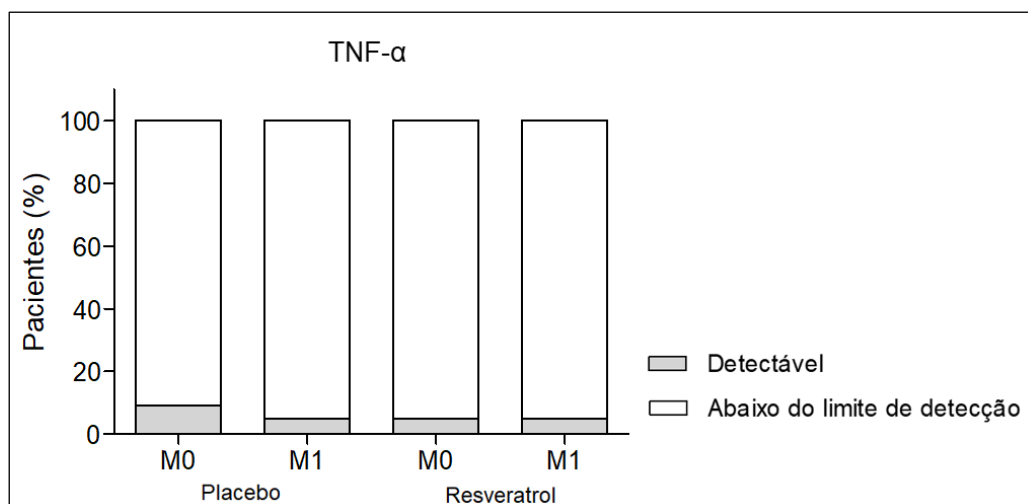


Figura 13 – Proporção de pacientes com TNF-α detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção.

Acompanhando os dados da Figura 13, é possível perceber que no M0 a proporção de pacientes com TNF-α detectável no grupo placebo foi de 9% (IC = 3 – 29%), ao passo que esta proporção foi de 5% no grupo resveratrol (IC = 1 – 25%). Após a intervenção, a proporção foi de 5% no grupo placebo (IC = 1 – 23%) e também 5% no grupo resveratrol (IC = 1 – 25%). Não foram observadas diferenças estatísticas relacionadas ao TNF-α a partir de uma comparação intragrupos ou intergrupos tanto no M0, como no M1.

Os valores referentes às dosagens individuais de TNF-α foram descritos na Tabela 11, na qual é possível observar que, no grupo placebo, dois pacientes apresentaram TNF-α detectável no M0, sendo que, no M1, um destes pacientes apresentou redução nos valores de TNF-α e o outro apresentou TNF-α abaixo do limite de detecção. No grupo resveratrol, apenas um paciente apresentou TNF-α detectável antes e após os 30 dias de intervenção. Assim como relatado com a dosagem de PCR, uma análise estatística desses dados não foi possível devido ao número reduzido de pacientes com TNF-α detectável.

Tabela 11 – Valores individuais de TNF- α no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

Grupo placebo (n = 21)			Grupo resveratrol (n = 19)		
Pacientes	M0	M1	Pacientes	M0	M1
P2	AD	AD	P3	531,79	998,43
P8	AD	AD	P6	AD	AD
P10	63,20	AD	P9	AD	AD
P12	AD	AD	P11	AD	AD
P13	AD	AD	P14	AD	AD
P15	86,73	68,75	P17	AD	AD
P16	AD	AD	P19	AD	AD
P18	AD	AD	P20	AD	AD
P22	AD	AD	P21	AD	AD
P23	AD	AD	P28	AD	AD
P26	AD	AD	P29	AD	AD
P31	AD	AD	P33	AD	AD
P32	AD	AD	P34	AD	AD
P35	AD	AD	P38	AD	AD
P36	AD	AD	P40	AD	AD
P37	AD	AD	P41	AD	AD
P39	AD	AD	P44	AD	AD
P45	AD	AD	P47	AD	AD
P46	AD	AD	P48	AD	AD
P49	AD	AD			
P50	AD	AD			

Valores expressos em pg/mg de proteínas; TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção; P: Paciente; AD: Abaixo do limite de detecção.

4.2.3.3 Interleucina 1 beta

Os dados de IL-1 β foram mostrados categoricamente na Figura 14. Em relação ao M0, foi encontrada uma proporção de 5% de pacientes com IL-1 β detectável no grupo placebo (IC = 1 – 23%) e a mesma proporção de 5% no grupo resveratrol (IC = 1 – 25%). Após o tratamento, nenhum paciente do grupo placebo apresentou IL-1 β detectável, porém a proporção no grupo resveratrol manteve-se em 5% (IC = 1 – 25%). Não foram observadas diferenças estatísticas nos dados de IL-1 β , quando realizadas as comparações intragrupos e intergrupos, tanto no M0, assim como no M1.

Quanto aos valores referentes às dosagens individuais da citocina IL-1 β , foi possível observar que no grupo placebo, apenas um paciente apresentou IL-1 β detectável no M0, sendo que no M1 este resultado foi abaixo do limite de detecção. No grupo resveratrol, também somente um paciente apresentou IL-1 β detectável no M0. Este valor aumentou após a intervenção (Tabela 12).

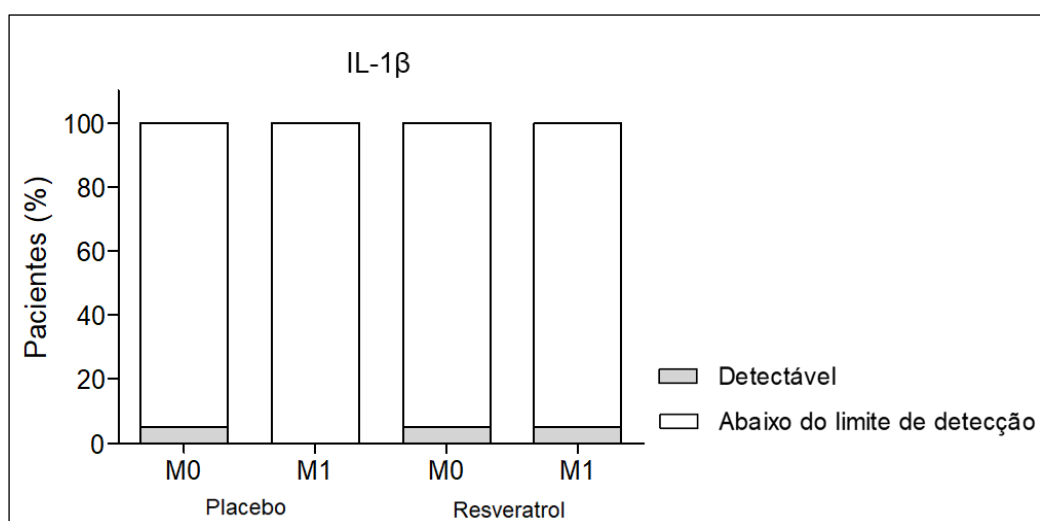


Figura 14 – Proporção de pacientes com IL-1 β detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

IL-1 β : Interleucina 1 beta; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção.

Tabela 12 – Valores individuais de IL-1 β no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

Pacientes	Grupo placebo (n = 21)		Pacientes	Grupo resveratrol (n = 19)	
	M0	M1		M0	M1
P2	AD	AD	P3	80,80	147,85
P8	AD	AD	P6	AD	AD
P10	AD	AD	P9	AD	AD
P12	AD	AD	P11	AD	AD
P13	AD	AD	P14	AD	AD
P15	4,03	AD	P17	AD	AD
P16	AD	AD	P19	AD	AD
P18	AD	AD	P20	AD	AD
P22	AD	AD	P21	AD	AD
P23	AD	AD	P28	AD	AD
P26	AD	AD	P29	AD	AD
P31	AD	AD	P33	AD	AD
P32	AD	AD	P34	AD	AD
P35	AD	AD	P38	AD	AD
P36	AD	AD	P40	AD	AD
P37	AD	AD	P41	AD	AD
P39	AD	AD	P44	AD	AD
P45	AD	AD	P47	AD	AD
P46	AD	AD	P48	AD	AD
P49	AD	AD			
P50	AD	AD			

Valores expressos em pg/mg de proteínas; IL-1 β : Interleucina 1 beta; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção; P: Paciente; AD: Abaixo do limite de detecção.

4.2.3.4 Interleucina 10

A Figura 15 apresenta graficamente os dados categóricos das dosagens da citocina IL-10. No M0, a proporção de pacientes com IL-10 detectável no grupo placebo foi de 5% (IC = 1 – 23%) e também de 5% no grupo resveratrol (IC = 1 – 25%). No M1, a proporção de pacientes com IL-10 detectável manteve-se em 5% no grupo placebo (IC = 1 – 23%) e aumentou para 11% no grupo resveratrol (IC = 3 – 31%). No entanto, não foram observadas diferenças estatísticas a partir de comparações intragrupos e intergrupos destes dados, antes e após a intervenção.

Na Tabela 13 foram descritos os valores referentes às dosagens individuais de IL-10. De acordo com o observado na Tabela 13, no grupo placebo, apenas um paciente apresentou IL-10 detectável no M0 e no M1 em valores relativamente constantes. Já no grupo resveratrol, um paciente apresentou IL-10 detectável no M0, sendo que após a intervenção, dois pacientes apresentaram níveis detectáveis desta citocina. Também não foi possível realizar uma análise estatística com esses dados devido ao número reduzido de pacientes com IL-10 detectável.

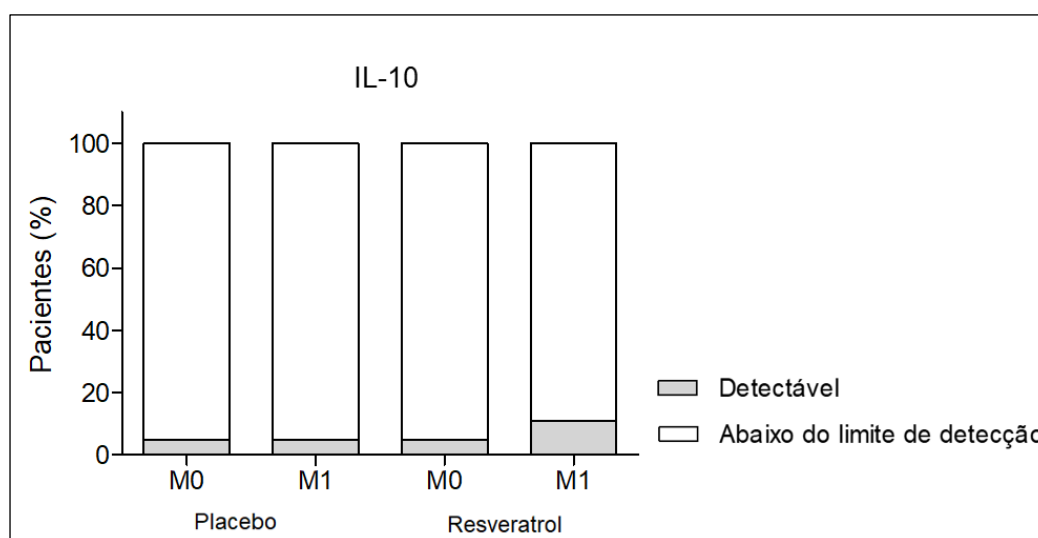


Figura 15 – Proporção de pacientes com IL-10 detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

IL-10: Interleucina 10; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção.

Tabela 13 – Valores individuais de IL-10 no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

Grupo placebo (n = 21)			Grupo resveratrol (n = 19)		
Pacientes	M0	M1	Pacientes	M0	M1
P2	AD	AD	P3	738,61	1109,76
P8	AD	AD	P6	AD	AD
P10	AD	AD	P9	AD	AD
P12	AD	AD	P11	AD	AD
P13	AD	AD	P14	AD	AD
P15	35,14	37,95	P17	AD	AD
P16	AD	AD	P19	AD	AD
P18	AD	AD	P20	AD	AD
P22	AD	AD	P21	AD	AD
P23	AD	AD	P28	AD	AD
P26	AD	AD	P29	AD	AD
P31	AD	AD	P33	AD	AD
P32	AD	AD	P34	AD	AD
P35	AD	AD	P38	AD	AD
P36	AD	AD	P40	AD	AD
P37	AD	AD	P41	AD	AD
P39	AD	AD	P44	AD	AD
P45	AD	AD	P47	AD	63,79
P46	AD	AD	P48	AD	AD
P49	AD	AD			
P50	AD	AD			

Valores expressos em pg/mg de proteínas; IL-10: Interleucina 10; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção; P: Paciente; AD: Abaixo do limite de detecção.

4.2.3.5 Interleucina 6

A Figura 16 mostra graficamente os dados categóricos da IL-6. No M0, a proporção de pacientes com esta citocina detectável foi de 10% no grupo placebo (IC = 3 – 29%) e 11% no grupo resveratrol (IC = 3 – 31%). Após o tratamento, não havia nenhum paciente com IL-6 detectável no grupo placebo. Entretanto, no grupo resveratrol, a proporção de pacientes com IL-6 detectável manteve-se 11% (IC = 3 – 31%). Não foram observadas diferenças estatísticas nos dados de IL-6, quando realizadas comparações intragrupos e intergrupos no M0 e M1.

Conforme observado na Tabela 14, onde foram descritos os valores individuais da dosagem de IL-6, no grupo placebo havia dois pacientes com esta citocina detectável no M0, ao passo que no M1, nenhum paciente deste mesmo grupo apresentou IL-6 detectável. No grupo resveratrol, dois pacientes apresentaram IL-6 detectável antes e após a intervenção.

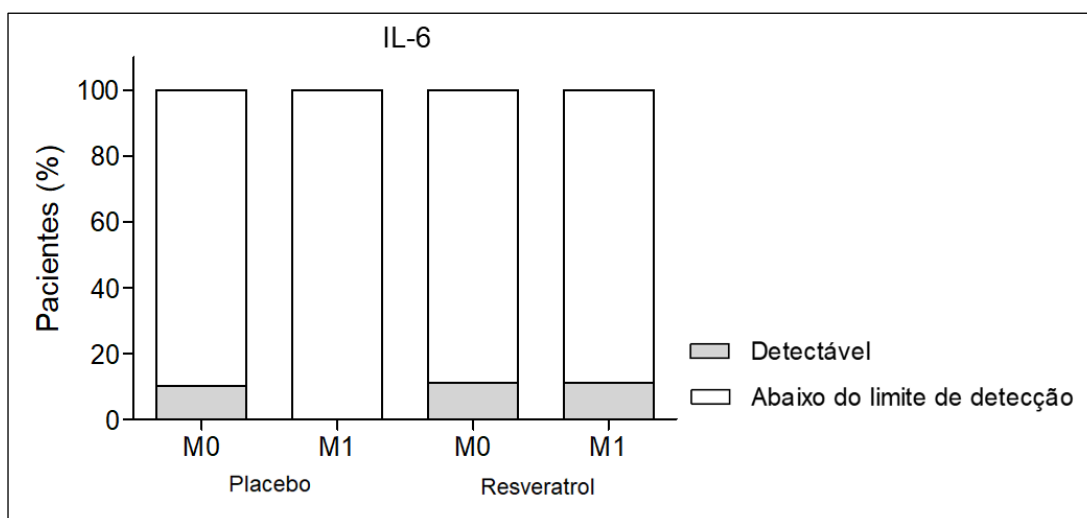


Figura 16 – Proporção de pacientes com IL-6 detectável no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

IL-6: Interleucina 6; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção.

Tabela 14 – Valores individuais de IL-6 no início e após 30 dias de intervenção de acordo com o grupo de tratamento.

Grupo placebo (n = 21)			Grupo resveratrol (n = 19)		
Pacientes	M0	M1	Pacientes	M0	M1
P2	AD	AD	P3	29,07	39,37
P8	63,30	AD	P6	AD	AD
P10	AD	AD	P9	AD	16,92
P12	AD	AD	P11	AD	AD
P13	AD	AD	P14	AD	AD
P15	AD	AD	P17	AD	AD
P16	AD	AD	P19	AD	AD
P18	AD	AD	P20	AD	AD
P22	AD	AD	P21	AD	AD
P23	AD	AD	P28	AD	AD
P26	AD	AD	P29	AD	AD
P31	AD	AD	P33	AD	AD
P32	AD	AD	P34	AD	AD
P35	11,20	AD	P38	AD	AD
P36	AD	AD	P40	AD	AD
P37	AD	AD	P41	AD	AD
P39	AD	AD	P44	43,63	AD
P45	AD	AD	P47	AD	AD
P46	AD	AD	P48	AD	AD
P49	AD	AD			
P50	AD	AD			

Valores expressos em pg/mg de proteínas; IL-6: Interleucina 6; M0: Momento basal; M1: 30 dias após a intervenção; P: Paciente; AD: Abaixo do limite de detecção.

4.2.4 Da tolerância à suplementação

A maioria dos participantes teve boa tolerância em relação à suplementação e não apresentou efeitos adversos. Houve relato de diarreia (n = 1), náusea (n = 2) e boca seca (n = 1) durante a realização da pesquisa. Um dos participantes que relatou náuseas estava inserido no grupo placebo.

5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que a suplementação de 100 mg de resveratrol por via sublingual foi bem tolerada pelos participantes, pois foram registrados muito poucos relatos de efeitos adversos. Cabe ressaltar que nenhum dos pacientes desistiu do estudo em consequência dos sintomas gastrointestinais relatados, podendo então ser deduzido que os mesmos se apresentaram em intensidade leve. Ademais, os efeitos adversos mencionados podem não ter tido relação com a suplementação. Os sintomas de náusea e boca seca podem ser consequentes da própria doença renal. A síndrome urêmica, em decorrência do acúmulo de toxinas urêmicas no sangue, pode incluir náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, perda de peso, prurido, câibras musculares e até alterações mentais^{204,205}. Outras manifestações orais urêmicas, como boca seca, alteração do paladar e sabor metálico podem estar presentes em pacientes renais^{206,207} e tendem a piorar com o declínio da função renal. Ainda não se sabe qual toxina urêmica é responsável pelos sintomas urêmicos citados²⁰⁵.

Anteriormente, outros autores também chegaram a uma consideração semelhante em relação à tolerância da suplementação de resveratrol por pacientes renais em diferentes estágios da doença. Os estudos de Lin e colaboradores³¹ e Saldanha e colaboradores³², citados anteriormente na seção de referencial teórico, testaram a suplementação de resveratrol em doses superiores em populações semelhantes a do presente estudo, porém por via oral. Nestes estudos, a suplementação de resveratrol também se mostrou muito bem tolerada e livre de efeitos adversos^{31,32}. No estudo de Lin e colaboradores³¹, foram realizadas suplementações de 150 mg e 450 mg de resveratrol em pacientes em DP durante 12 semanas. Já no estudo de Saldanha e colaboradores³², foi testada uma suplementação de 500 mg em pacientes DRC em tratamento conservador durante 4 semanas.

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES

A presente pesquisa mostrou que a maioria da amostra foi composta por pacientes do sexo masculino (n = 23, 57,5%), assim como outros ensaios clínicos

realizados com pacientes com DRC anteriormente^{23,31,208-210}. Além disso, algumas características sociodemográficas dos participantes deste estudo também foram semelhantes aos participantes do Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016⁸, no qual também foi observado que 57% (n = 50.807) dos pacientes em tratamento dialítico eram do sexo masculino. O Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016⁸ apresentou resultados de um estudo nacional realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, em parceria com pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo, Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade Federal Fluminense. O inquérito considerou mais de 50 mil pacientes renais crônicos em tratamento dialítico de 309 unidades de diálise do Brasil, em julho de 2016.

A maioria dos pacientes em diálise (65,7%) incluídos no Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016⁸ apresentou idade compreendida entre 20 a 64 anos, seguido de 21,8%, entre 65 a 74 anos. Assim, observa-se que a média de idade do presente estudo em ambos os grupos ($57,48 \pm 10,72$ anos no grupo placebo e $59,74 \pm 12,96$ anos no grupo resveratrol) esteve contida no intervalo de idade com maior prevalência no Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016⁸. Foi interessante reconhecer estas semelhanças, pois elas serviram como indicativos de que a amostra avaliada manteve grau elevado de representatividade da população com DRC dialítica no Brasil.

Ainda em relação às características sociodemográficas, apesar de a clínica que serviu como campo para esta pesquisa atender pacientes de toda a região da grande Florianópolis (metrópole), acredita-se que pelo fato da mesma estar localizada no centro da capital, a maioria dos pacientes do estudo foi procedente da cidade de Florianópolis. Geralmente, os pacientes com financiamento da HD por convênio médico podem decidir pela clínica onde realizarão as sessões, uma vez que exista vaga disponível. Acredita-se que a preferência dos pacientes seja por uma clínica de diálise mais próxima de onde residem. Já para os pacientes com financiamento pelo SUS, a decisão fica a cargo da Central de Regulação Estadual gestora dos serviços de hemodiálise²¹¹, que além de verificar disponibilidade de vagas reservadas para o SUS entre as clínicas da grande Florianópolis, busca unidades de diálise mais próxima da residência do paciente.

Em termos de escolaridade, mesmo que não tenha sido observada diferença estatística entre os dois grupos, houve uma tendência de superioridade no grupo placebo ($11,38 \pm 5,31$ anos contra $9,26 \pm 4,60$ anos do grupo resveratrol). A média de

escolaridade do grupo placebo esteve inserida no ensino médio completo e a do grupo resveratrol no ensino médio incompleto, conforme o sistema educacional vigente no Brasil.

Anteriormente, um estudo transversal realizado por Gonçalves e colaboradores²¹² em uma unidade dialítica de referência em Curitiba (Paraná) com 222 pacientes em HD encontrou um predomínio do ensino fundamental incompleto entre os participantes (40,5% da amostra). Em um outro estudo transversal realizado por Frazão e colaboradores²¹³ com 178 pacientes de uma clínica de referência em diálise no Nordeste do Brasil, foi observada uma média de escolaridade de $8,5 \pm 4,8$ anos, inferior à média do presente estudo. Os autores relacionaram o baixo nível de escolaridade à uma baixa adesão terapêutica, postulando que o paciente pode não compreender a doença e a importância do tratamento, o que pode desencadear complicações da DRC como anemia, hipercalemia, osteodistrofia renal, dentre outras.

Apesar dos achados referentes à qualidade de vida dos pacientes da presente pesquisa serem discutidos mais adiante, vale explicar aqui que um estudo realizado no interior de São Paulo com 147 pacientes hemodialisados, mostrou uma correlação entre a escolaridade e a dimensão 'sobrecarga da doença renal' do questionário KDQOL-SF™. Os pacientes que apresentaram ensino médio incompleto/completo tiveram escores mais elevados nessa dimensão, quando comparados àqueles de pacientes com ensino fundamental. Os autores do estudo concluíram que quanto maior o nível de escolaridade, maior o acesso às informações e melhores as condições econômicas²¹⁴.

Os dados do presente estudo indicaram predominância de estado civil união estável/casado entre os participantes de ambos os grupos. Um estudo anterior que avaliou o perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial de 102 pacientes com DRC em HD em um hospital de referência em Passo Fundo (Rio Grande do Sul) também contou com a maioria dos participantes com estado civil casado ($n = 61$; 59,8%)²¹⁵. Segundo Freitas e colaboradores²¹⁶, a maior prevalência de indivíduos casados em HD pode estar relacionada com avanço da idade, procura de maior apoio social e, de alguma forma, aumenta a chance de adesão ao tratamento dialítico.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PARTICIPANTES

Em relação às características clínicas dos participantes deste estudo, foi observado que para a maioria deles, a causa da DRC foi a HAS (30%), seguida da doença renal policística (22,5%), além de outras causas menos frequentes (Tabela 7). O Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016⁸ também apontou como principal causa de DRC a HAS (34% dos pacientes). Depois, o DM (30% dos pacientes), seguido por glomerulonefrite crônica (9% pacientes). Neste inquérito, a doença renal policística representou apenas 4% das causas de DRC.

Avaliando um pouco mais a HAS, alguns aspectos explicados no referencial teórico valem ser aprofundados. A HAS em alguns casos pode ser causa, assim como em outros casos, ela pode ser consequência de DRC. Por exemplo, é possível encontrar pacientes hipertensos, nos quais as exacerbações acabaram levando à DRC. Por outro lado, também é possível encontrar aqueles pacientes que em princípio a hipertensão não era um problema; como por exemplo, o paciente com doença renal policística que como consequência apresentará HAS. Os mecanismos subjacentes variam de acordo com a condição, mas envolvem fatores como ativação do sistema renina-angiotensina e sistema nervoso simpático como responsáveis pela elevação da pressão arterial por meio também da disfunção endotelial e rigidez arterial²¹⁷. No primeiro contexto exemplificado, a HAS foi causa de DRC, já nesse segundo contexto, ela apareceu como uma comorbidade associada à DRC^{217,218}. Avaliando os dados da Tabela 7, é possível deduzir que a prevalência de HAS no presente estudo foi 73,80% (n = 31) e destes, 30% (n = 12) relataram HAS como causa da DRC.

Estudos realizados anteriormente sugeriram que o resveratrol pode ser uma molécula promissora tanto para casos de pacientes com HAS^{219–221} ou doença renal policística²²², algo que precisa ser mais bem estudado em humanos, pois alguns desses estudos foram realizados com animais. Uma metanálise conduzida por Liu e colaboradores²²¹ teve como objetivo avaliar os efeitos do resveratrol na pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica em humanos. Neste estudo, os autores hipotetizaram que o resveratrol teria um efeito favorável na prevenção e controle da HAS. Os mesmos autores concluíram ao final do estudo que o consumo de resveratrol, em doses ≥ 150 mg/dia por via oral, pode reduzir significativamente a pressão arterial sistólica, enquanto que doses inferiores (< 150 g/dia), a partir dos estudos relacionados na metanálise, parecem não serem capazes de reduzir

significativamente a pressão arterial sistólica. Além disso, independentemente da dose de resveratrol utilizada não foi observado efeito significativo na pressão arterial diastólica. Infelizmente, no presente estudo, a pressão arterial dos pacientes não foi avaliada.

Estudos anteriores com modelos animais demonstraram que o resveratrol pode modular as concentrações de óxido nítrico e angiotensina II, protegendo contra o aumento da pressão arterial sistólica^{219,220}. O óxido nítrico é um fator crucial para saúde e função das células endoteliais. É sabido que o estresse oxidativo pode estar relacionado com inativação funcional do óxido nítrico, por altas concentrações de radical superóxido, resultando em disfunção vasomotora significativa²²³.

Agora em relação à doença renal policística, em um estudo realizado recentemente por Wu e colaboradores²²² com roedores, foi observado que o resveratrol reduziu a inflamação e retardou a progressão da doença. Foi demonstrado que o mecanismo destas ações do resveratrol esteve relacionado com uma redução na produção de MCP-1, TNF- α e infiltração de macrófagos no tecido renal. Além disso, no mesmo estudo, foi observado que a redução na atividade da SOD e o aumento de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina e de nitrotirosina também avaliadas no tecido renal não tiveram relação ao tratamento com resveratrol. Os autores sugeriram então que o efeito protetor do resveratrol nos rins císticos não esteve relacionado a sua atividade antioxidante. Entretanto, os mesmos autores concluíram que o resveratrol pode ser considerado uma nova estratégia para o tratamento da doença renal policística.

5.2.1 Tratamento dialítico

Os últimos dados listados na Tabela 7 dizem respeito ao tratamento dialítico dos participantes deste estudo, realizado na capital de Santa Catarina, mais especificamente sobre o financiamento da HD. Os dados do presente estudo indicaram que em cerca de 50% dos pacientes, o tratamento era financiado pelo SUS. Comparando estes dados com estudos também realizados no Brasil, onde o SUS é o sistema de saúde pública deste país, pode-se perceber alguma diferença. Os pacientes na capital de Santa Catarina parecem utilizar menos o SUS. Os dados do Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016⁸, mostraram que dos 50.807 pacientes em diálise no Brasil, 38.437 (75,65%) citaram o SUS como fonte pagadora do tratamento

de HD. Em outro estudo realizado por Da Silva e colaboradores²¹⁵ no interior de Passo Fundo (Rio Grande do Sul), o SUS foi responsável por 94,1% dos pacientes em HD. Segundo um estudo realizado por Menezes e colaboradores²²⁴, em relação ao total de procedimentos de HD realizados no SUS, foi observado um aumento no número de procedimentos no período entre 2008 e 2012 de 29,9%, sendo estimado que entre 2012 e 2017, haveria um incremento de 24,8%. No presente estudo, durante as entrevistas, a questão sobre a renda dos participantes causou desconforto suficiente para inviabilizar esta análise. No entanto é fato conhecido que a região de Florianópolis possui uma renda per capita entre as mais altas do Brasil²²⁵. Pode-se especular que isto possa favorecer o acesso aos planos de saúde.

O último aspecto clínico válido de discussão foi relacionado ao tempo de HD. O tempo médio de HD dos participantes incluídos no presente estudo foi comparado com o tempo médio de HD de participantes de estudos anteriores. No geral, foi possível perceber que os estudos anteriores que relataram eficácia incluíram participantes que apresentavam tempos inferiores de HD e foram suplementados por via oral. Em um ensaio clínico, randomizado, conduzido por Pakfretat e colaboradores²⁷, os autores testaram uma suplementação de cúrcuma sobre marcadores de estresse oxidativo em pacientes fazendo HD por aproximadamente $30,70 \pm 13,00$ meses (3 cápsulas por dia de 500 mg de cúrcuma ou placebo, durante 8 semanas). Os autores observaram redução da lipoperoxidação e aumento da atividade da CAT eritrocitária. Outro ensaio clínico conduzido por Hsu e colaboradores²³ testou uma suplementação de extrato de chá verde (posologia no Quadro 1) sobre marcadores de estresse oxidativo, de aterosclerose e citocinas pró-inflamatórias. Os participantes deste estudo faziam HD por tempo estimado de $39,70 \pm 34,50$ meses. Ao final do estudo, os autores observaram melhora de todos os marcadores mencionados.

Um estudo publicado em 2018 por Suzuki e colaboradores²²⁶ mostrou que houve correlação significativa entre os níveis plasmáticos de cistina e tempo de HD ($p = 0,006$), ou seja, quanto maior o tempo de HD, maior foi o nível plasmático de cistina. A cistina e a cisteína são aminotióis importantes na regulação de estados redox intracelulares e extracelulares e preditores de DCV. A cisteína (composto organossulfurado que contém um grupo SH) constitui o principal tiol do *pool* de aminoácidos e ajuda a eliminar oxidantes. Esta função consome cisteína, convertendo-a em um produto de oxidação em forma dissulfeto, chamado cistina. Este

possui alta capacidade de oxidação. Elevados níveis livres de cistina estão relacionados à disfunção endotelial e risco de DCV²²⁷. Infelizmente, no presente estudo não foi realizada a dosagem de cistina, impedindo inferir se níveis elevados de cistina podem ser associados com baixa eficácia do resveratrol.

5.3 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PARTICIPANTES

A avaliação do estado nutricional de pacientes renais crônicos em diálise deve ser criteriosa e, dependendo dos parâmetros utilizados, pode não ser fidedigna, devido às alterações na hidratação corporal, que são decorrentes da redução da diurese. Além disso, a presença de comorbidades e a inflamação crônica tornam esta avaliação ainda mais complexa²²⁸. Cabe também ressaltar que o estado nutricional desses pacientes pode estar mascarado devido a alterações no estado de hidratação do paciente. No presente estudo, foi realizada apenas a aferição de variáveis antropométricas (peso e estatura, para cálculo de IMC, e CA) no M0, com objetivo de caracterizar os grupos e verificar se os mesmos eram homogêneos para, posteriormente, realizar uma comparação fidedigna dos marcadores de estresse oxidativo e inflamação. Felizmente, os grupos foram comparáveis, uma vez que não foi observada diferença estatística entre os parâmetros antropométricos avaliados, conforme observado na Tabela 8.

Conforme Figura 10, foi observado que maioria dos pacientes apresentou sobrepeso/obesidade e a minoria magreza. Como explicado na seção de referencial teórico, a desnutrição é um achado muito prevalente em pacientes hemodialisados. Por outro lado, existem alguns estudos que associam o sobrepeso e obesidade a uma melhor sobrevida em pacientes com DRC em HD, fenômeno este chamado de “epidemiologia reversa”. Nos pacientes hemodialisados a desnutrição está relacionada ao aumento dos processos inflamatórios, risco cardiovascular e aumento da mortalidade^{229–231}. Estudos como o de Fleischmann²³² e colaboradores e Johansen e colaboradores²³¹ demonstraram que o IMC aumentado pode ser fator protetor e está relacionado à redução de mortalidade em pacientes hemodialisados. Os autores desses estudos sugeriram que os estoques adicionais de gorduras protegem contra o catabolismo e inflamação, que estão relacionados à falência renal. Ressalta-se que este assunto ainda é controverso, pois a longo prazo a obesidade poderia aumentar o risco de mortalidade desses pacientes^{81,82}.

Voltando na Tabela 8, também é possível observar que os resultados da média da CA (> 94 cm) em ambos os grupos, pode ser classificado como 'risco de desenvolvimento de complicações metabólicas'. Além disso, não houve diferença estatística na média da CA entre os grupos ($p = 0,38$), reforçando que em relação às características antropométricas basais, os grupos de tratamento eram comparáveis. A CA, que se correlaciona com a gordura visceral, pode superar o IMC para predição de eventos cardiovasculares, a causa mais comum de mortalidade nos pacientes com DRC^{233,234}. No presente estudo, não foi possível avaliar o impacto da suplementação de resveratrol na CA, pois esta medida foi realizada apenas no M0, com objetivo de caracterizar os participantes do ponto de vista antropométrico.

Somente por curiosidade, pois o presente estudo não realizou medidas antropométricas para avaliar a massa muscular dos pacientes, a atrofia muscular é uma característica clínica importante da DRC e aumenta risco de mortalidade²³⁵. Mesmo que as abordagens terapêuticas para atrofia muscular induzida pela DRC ainda estejam em um estágio inicial de investigação, o resveratrol já foi usado para atenuar a atrofia muscular em modelos experimentais. No estudo de Sun e colaboradores²³⁶, o resveratrol impediu aumento na expressão da proteína dedo anelar muscular 1 (MuRF1, do inglês *Muscle ring-finger protein-1*) e atrofia muscular atenuada em modelo in vivo de DRC, ao mesmo tempo que a fosforilação de NF- κ B foi inibida. A MuRF1 foi identificada como uma ligase de ubiquitina E3 específica do músculo que é altamente expressa durante a atrofia muscular na DRC e aumenta a proteólise pelo sistema ubiquitina proteassoma²³⁷.

5.4 QUALIDADE DE VIDA

A DRC dialítica impacta negativamente na QV dos pacientes no que diz respeito ao bem-estar social, financeiro e psicológico. A doença pode também causar danos na imagem corporal e QV geral, além de aspectos físicos, funcionais, metabólicos, sociais e condições mentais^{238–240}.

No presente estudo foi utilizado um questionário específico para o doente renal, o KDQOL-SF™, que leva em consideração várias questões relevantes para essa população, porém não contempla aspectos subjetivos, como aparência física, depressão e outras queixas que não estão inseridas no questionário e que se acredita que podem ser importantes na avaliação da QV desses pacientes. Uma outra limitação

encontrada é que o questionário não apresenta um escore geral de QV, apenas o escore por dimensão.

Quanto aos resultados do questionário KDQOL-SFTM na presente pesquisa, não foram observadas diferenças estatística intergrupos no M0 e M1. Além do presente estudo, ressalta-se que outros ensaios clínicos com pacientes dialíticos também não apresentaram melhora da qualidade de vida dos pacientes após suplementação com fibras¹⁰⁸ e suplementação com ácido ascórbico¹⁰⁹, sendo esta última relacionada ainda com piora de sintomas gastrointestinais.

Em relação à melhoria na dimensão 'sono', acredita-se que o efeito placebo pode ter influenciado no resultado. Segundo Teixeira²⁴¹, o efeito placebo é entendido como a melhoria dos sintomas e/ou funções fisiológicas do organismo em resposta a fatores supostamente inespecífico e aparentemente inertes (sugestão verbal ou visual, comprimidos inertes, etc.), sendo atribuível, geralmente, ao simbolismo que o tratamento exerce na expectativa positiva do paciente.

Uma metanálise publicada em 2017²⁴² avaliou os efeitos do sono de curta duração na proteinúria e na DRC. Como conclusão, apesar da falta de associação significativa entre sono de curta duração e DRC, os autores sugeriram associação potencial entre sono de curta duração e proteinúria, um marcador da progressão renal.

Os distúrbios do sono, como insônia, síndrome das pernas inquietas, apneia do sono e sonolência diurna excessiva são prevalentes em pacientes com DRC, em especial aqueles em programa de diálise, porém a relação complexa entre esses distúrbios e DRC permanece pouco investigada²⁴³. Em pacientes com DRC dialítica, o risco de insônia é maior do que a população geral, devido ao estresse físico de sua condição. A dor crônica é um problema comum é uma das principais causas de insônia nessa população²⁴⁴. Cerca de 50 a 75% dos pacientes com DRC em diálise apresentam insônia²⁴⁵. Estes pacientes frequentemente apresentam desequilíbrio simpato-vagal devido ao comprometimento do reflexo barorreceptor, no qual há hiperatividade do sistema nervoso simpático e diminuição do tônus vagal^{246,247}. No caso de indivíduos saudáveis, o sono é acompanhado por uma diminuição na atividade simpática e um aumento no tônus vagal que leva a uma queda na pressão arterial noturna²⁴⁸.

Ainda no que diz respeito da relação entre sono e DRC, os achados de um estudo publicado recentemente, realizado por Sung e colaboradores²⁴⁹, sugerem que

a duração curta ou longa do sono está independentemente associada à baixa qualidade de vida relacionada à saúde em adultos com DRC.

Outra diferença estatística observada em comparação intragrupo com os dados do grupo placebo entre o M0 e M1, foi na dimensão ‘estímulo por parte da equipe da diálise’. Entende-se que a redução na dimensão ‘estímulo por parte da equipe da diálise’ após a intervenção não tenha relação alguma com o tratamento, pois depende da percepção e satisfação do paciente em relação ao tratamento e ao apoio e encorajamento pela equipe de diálise.

Destaca-se ainda que no grupo placebo, a dimensão ‘papel profissional’ foi a que apresentou o índice mais baixo de QV antes e após a intervenção. Este dado é interessante, pois indica que no ponto de vista do paciente, a principal esfera de sua vida afetada pela DRC foi relacionada ao espectro profissional e financeiro.

Apesar de não ter sido observada diferença estatística, no grupo resveratrol a ‘sobrecarga da doença’ apresentou o índice mais baixo de QV no M0. No M1, apareceu novamente a dimensão ‘papel profissional’. Uma pesquisa realizada com 7974 pacientes em HD no Japão investigou a influência do emprego e educação sobre mortalidade e hospitalização entre os pacientes. Os autores observaram que emprego e educação foram inversamente associados à mortalidade em pacientes em HD. Além disso, o emprego, mas não a educação, também estava inversamente associado às hospitalizações²⁵⁰.

Em relação às dimensões com melhor índice de QV no grupo placebo, a ‘função sexual’ foi destaque no M0 e M1. No M0 do grupo resveratrol, o melhor índice de QV foi observado na dimensão ‘função cognitiva’, seguida da ‘função sexual’, ao contrário do M1, que foi apontada a dimensão ‘função sexual’ com o melhor índice de QV, seguida da ‘função cognitiva’. Curiosamente, a dimensão ‘função sexual’ foi a que apresentou melhor QV no grupo placebo no M0 e M1 e no grupo resveratrol no M1, sendo que no M0 ficou em segundo lugar do grupo. Este resultado pode ter sido comprometido por consequência da maioria da amostra ser do sexo masculino e a entrevista ter sido realizada por pesquisadoras do sexo feminino, o que pode ter influenciado na resposta dos participantes.

5.5 MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

Com o intuito de avaliar o efeito da suplementação de resveratrol sobre o estresse oxidativo dos pacientes do presente estudo, foi feita a dosagem dos seguintes marcadores: TBARS, GSH, PC e MPO, no momento basal e após a suplementação (Figura 11). Por princípio, a efetividade da suplementação neste contexto seria expressa na forma de uma redução dos níveis de lipoperoxidação (TBARS), carbonilação proteica (PC) e atividade da enzima MPO e incremento nos níveis de GSH nos pacientes suplementados com resveratrol em comparação aos pacientes do grupo placebo.

Na verdade, a comparação mencionada acima era uma das únicas factíveis, dado que não existem valores de referência fidedignos na literatura para os marcadores de estresse oxidativo avaliados na presente pesquisa. A despeito desses marcadores serem amplamente utilizados em estudos de estresse oxidativo, o que se observa é uma heterogeneidade em relação aos métodos de dosagens utilizados e a maneira pela qual os pesquisadores expressam os resultados encontrados.

5.5.1 Lipoperoxidação

Discutindo primeiramente os dados da avaliação da lipoperoxidação desses pacientes, cabe explicar que esta avaliação foi feita porque já havia sido demonstrado que pacientes com DRC apresentam níveis aumentados de peroxidação lipídica^{251–253}. Entre as causas deste aumento, além da falência renal, uremia e processo inflamatório envolvidos na patogênese da doença, um estudo anterior demonstrou que um agravante para o paciente hemodialisados seria a própria membrana dialisadora. O estudo conduzido por Zargari e Sedighi²⁵⁴ teve como objetivo avaliar os efeitos da membrana polissulfana, mesma membrana utilizada no presente estudo, no nível de peroxidação lipídica de pacientes hemodialisados. Foi observado aumento significativo de TBARS depois da HD, quando comparado ao controle ($p = 0,001$). Os autores propuseram que há um aumento da peroxidação lipídica durante o procedimento de HD, possivelmente, através da membrana dialisadora com prováveis consequências na gravidade da doença.

A expectativa de que a suplementação com resveratrol pudesse atenuar a peroxidação lipídica dos pacientes estudados vinha de estudos anteriores. Por

exemplo, um ensaio clínico realizado com a suplementação de 500 mg de resveratrol por via oral durante 6 semanas, porém em pacientes com colite ulcerativa, mostrou que o nível sérico de lipoperoxidação no grupo resveratrol reduziu significativamente em relação ao início do estudo ($p < 0,001$) e em comparação ao grupo placebo ($p < 0,001$)¹⁵². Infelizmente, o resultado do presente estudo mostrou que não houve diferença estatística de TBARS entre os grupos placebo e resveratrol após a suplementação, ou seja, o resveratrol não foi capaz de conter a lipoperoxidação dos pacientes renais em HD (Figura 11A).

5.5.2 Glutathiona reduzida

A GSH é um tripeptídeo considerado como o principal componente não enzimático do sistema antioxidante endógeno de vertebrados. É composta pelos aminoácidos glutamato, cisteína e glicina²⁵⁵. A inclusão da avaliação de GSH no presente estudo esteve relacionada com o fato de que, anteriormente, alguns estudos^{256,257} mostraram níveis reduzidos de GSH em pacientes hemodialisados. Os estudos sugeriram que um dos mecanismos de depleção de GSH em hemodialisados estaria relacionado à uma inibição na via das pentoses fosfato, o que prejudicaria a produção de NADPH nesses pacientes e como resultado, a glutathiona redutase (GR) não poderia reciclar a glutathiona oxidada à forma reduzida (GSH), usando NADPH como fonte de elétrons^{110,258}. Outro mecanismo proposto seria que nesses pacientes a síntese de GSH poderia estar reduzida e/ou a degradação aumentada, uma vez que os precursores da GSH poderiam estar normais ou elevados no sangue dos pacientes^{110,259}.

Era esperado aumento significativo de GSH nos pacientes suplementados, uma vez que anteriormente um artigo já reuniu evidências suficientes sobre o resveratrol, sendo capaz de sugerir um mecanismo através do qual a suplementação com resveratrol poderia aumentar as defesas antioxidantes em pacientes com DRC. Este mecanismo foi ilustrado na Figura 7²⁸. No entanto, no presente estudo, foi observado que a suplementação de 100 mg de resveratrol por via sublingual durante 30 dias não causou alteração significativa nos níveis de GSH dos pacientes (Figura 11B).

5.5.3 Proteína carbonilada

A oxidação de proteínas foi avaliada por meio da carbonilação proteica. Alguns estudos^{110,260,261} em pacientes com DRC em HD já observaram níveis aumentados de PC, sugerindo dano oxidativo de proteínas nesses pacientes. Um dos mecanismos sugeridos é que a uremia e a HD estimulam neutrófilos, o que direta ou indiretamente resulta na produção de H_2O_2 . Este é então convertido a HOCl, que por sua vez, contribui para a oxidação de proteínas plasmáticas e também de LDL^{110,251}.

Existem estudos com roedores mostrando efeitos benéficos do resveratrol agindo por inibição da carbonilação proteica^{262,263}. No contexto dos humanos, embora não tenha sido localizado na literatura algum relato de atividade do resveratrol sobre a carbonilação proteica em pacientes com DRC, isto foi observado em outro contexto. Recentemente foi publicado o relatório de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo no qual 48 pacientes com DM do tipo II foram suplementados com 800 mg/dia de resveratrol por via oral durante 2 meses. Os resultados deste estudo mostraram aumento do TEAC e concentração de GSH, além de diminuição dos níveis de proteínas carboniladas no plasma desses pacientes.

No presente estudo não foi observada redução significativa de PC após a suplementação de resveratrol por via sublingual, durante 30 dias, quando comparados os grupos placebo e resveratrol (Figura 11C).

5.5.4 Mieloperoxidase

O último marcador de estresse oxidativo avaliado foi a atividade da MPO. Esta avaliação foi incluída porque em pacientes com DRC dialítica, neutrófilos polimorfonucleares são ativados e a MPO aumenta sua atividade, desencadeando geração de EROs^{264,265}. O significado clínico desta avaliação ainda não é completamente compreendido, mas estudos anteriores relataram uma associação entre níveis elevados de MPO e a gravidade da doença arterial coronariana²⁶⁶. Heslop e colaboradores²⁶⁷ relataram que níveis elevados de MPO mais do que dobraram o risco de mortalidade cardiovascular em pacientes monitorados por um período de 13 anos. Também foi sugerido que a MPO desempenha um papel significativo no desenvolvimento da lesão aterosclerótica e o aumento de sua

atividade pode tornar as placas instáveis²⁶⁸. Como a mortalidade cardiovascular é a principal risco de pacientes com DRC, esta análise foi considerada bastante pertinente.

A MPO é uma peroxidase que em humanos é codificada pelo gene da MPO no cromossomo 17. É mais abundantemente expressa em granulócitos dos neutrófilos e participa da produção de ácidos hipoais, com forte poder de oxidação e atividade antimicrobiana²⁶⁹. A MPO, no geral, é armazenada em grânulos azurofílicos dos neutrófilos, sendo liberada no espaço extracelular durante a degranulação²⁷⁰. Também está envolvida na produção de HOCl, a partir de H₂O₂ e ânion cloreto durante a explosão respiratória dos neutrófilos. Ela participa da oxidação da tirosina gerando radical tirosil usando H₂O₂ como agente oxidante²⁷¹. O HOCl e o radical tirosil são citotóxicos, por isso são usados pelos neutrófilos para matar bactérias e outros patógenos. No entanto, o HOCl também pode causar dano oxidativo no tecido do hospedeiro, o que se torna crítico nos processos crônicos²⁷².

Os resultados deste estudo mostraram que não houve diferença estatística nos dados de MPO quando comparados os grupos placebo e resveratrol após a intervenção (Figura 11D).

5.6 MARCADORES DE INFLAMAÇÃO

Finalmente, foram analisados os marcadores de inflamação (PCR, TNF- α , IL-1 β , IL-10 e IL-6) no momento inicial e após o tratamento. A justificativa destas avaliações inicia pelo fato de que a lesão renal que leva à DRC inclui produção de mediadores inflamatórios e EROs, que promovem ativação de leucócitos, macrófagos e células glomerulares. Há uma potencialização da resposta inflamatória por meio de influxo de linfócitos e macrófagos no tecido renal dirigidos por uma produção aumentada de citocinas, a partir do recrutamento de células inflamatórias e células glomerulares intrínsecas²⁷³.

Para discutir estes resultados, vale explicar que uma vez que o paciente renal inicia o tratamento dialítico, boa parte da sobrecarga de resíduos metabólicos e toxinas presentes no sangue deste indivíduo é aliviada por meio do procedimento, em princípio, eficaz⁶⁴. Para alguns pacientes, o procedimento dialítico será temporário, até o momento de realizar um transplante renal. Isto não irá acontecer para todos os pacientes. Devido à idade avançada, alto risco cardiovascular, entre outros motivos,

alguns pacientes não têm indicação de realizar o transplante²⁷⁴. É verdade que alguns pacientes permanecem em diálise por muitos anos. Parte destes pacientes mantém um nível aceitável de qualidade de vida, um estado nutricional adequado (muito devido a assistência nutricional profissional que passam a receber) e uma condição de saúde relativamente estável. Ao passo que, para outra parte dos pacientes a evolução é diferente, sendo possível observar que o processo inflamatório evolui havendo produção de citocina pró-inflamatórias. Nestes pacientes, como já mencionado, até o próprio tratamento dialítico pode ser responsável pela manutenção dos mediadores de inflamação e estresse oxidativo^{124,275}. Esta condição foi apresentada na seção de referencial teórico e representa um dos principais problemas considerados alvo desta pesquisa.

Estudos anteriores já demonstraram associação entre disfunção renal e marcadores de inflamação, tais como PCR, TNF- α , IL-6, fibrinogênio^{264,265}. Em um estudo transversal conduzido por Babaei e colaboradores²⁷⁶, cujo objetivo foi avaliar os níveis de PCR, TNF- α , IL-6, homocisteína e TEAC em pacientes com DRC terminal comparado a indivíduos saudáveis, foi observado que os níveis plasmáticos de marcadores de inflamação (PCR e IL-6), além da homocisteína, foram significativamente aumentados no grupo com DRC, quando comparado ao grupo controle. Uma tendência de aumento também foi encontrada nos níveis de TNF- α quando comparado ao controle, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes. Além disso, as amostras pós-diálise apresentaram níveis significativamente mais baixos de TEAC quando comparados aos pré-diálise.

5.6.1 Proteína C reativa

A PCR é produzida pelos hepatócitos em resposta ao aumento de citocinas inflamatórias, como a IL-6. É um marcador inflamatório inespecífico e por isso pode estar aumentado em pacientes com ou sem DRC⁷⁶.

Anteriormente, um estudo conduzido por Zortea e colaboradores¹⁵⁴ observou redução de PCR, quando realizada uma suplementação de 200 mg/dia de resveratrol por via oral durante 30 dias em pacientes esquizofrênicos. No mesmo estudo, os autores também observaram melhora no perfil lipídico dos pacientes, o que seria interessante no caso do paciente renal devido ao risco de DCV. O presente estudo testou uma suplementação semelhante em pacientes renais hemodialisados,

utilizando uma via de administração inovadora (sublingual) e, mesmo assim, os dados revelaram que a suplementação não foi capaz de causar redução na produção de PCR (Figura 12 e Tabela 11). Um achado semelhante foi encontrado em um ensaio clínico, realizado com uma população de pacientes com DRC pré-diálise, que foram suplementados com 500 mg/dia de resveratrol por via oral durante 4 semanas. Neste estudo não foi observada redução de PCR, quando comparado o grupo que recebeu placebo³².

Avaliando novamente a Figura 12, como explicado na seção de resultados, uma comparação intragrupo feita com os dados do grupo placebo revelou diferença estatisticamente significativa entre os dados do M0 e M1, que causou a diferença na comparação intergrupos no M1, entre os dados do grupo placebo e resveratrol. A hipótese mais provável é que transcorrido o tempo do estudo, os pacientes do grupo placebo evoluíram benéficamente a contar deste marcador (PCR).

5.6.2 Fator de necrose tumoral alfa

O TNF- α tem um número de efeitos pró-inflamatórios, incluindo ativação de células endoteliais e expressão de moléculas de adesão, ativação de neutrófilos e monócitos/macrófagos e indução de outras citocinas. Além disso, o TNF- α é pró-apoptótico, podendo ter relevância em certas doenças renais. As estratégias para bloquear o TNF- α incluem anticorpos monoclonais dirigido contra o mesmo ou seus receptores. Quanto às doenças glomerulares, estes anticorpos neutralizantes de TNF- α mostraram-se eficazes em reduzir proteinúria e infiltração neutrofílica glomerular em ratos²⁷⁷. A citocina pró-inflamatória TNF- α tem sua produção estimulada pela angiotensina II e está associada à fibrose intersticial renal pela diferenciação de miofibroblastos e ativação do NF- κ B^{278,279}. A Figura 7 ilustra o mecanismo de ação do resveratrol. Como é possível perceber, um dos alvos de sua ação é justamente o NF- κ B, que é atingido através de uma inibição sobre a via da proteína mTOR^{28,30}.

Expectativas de que a suplementação de resveratrol poderia causar uma atenuação nos níveis séricos de TNF- α nos pacientes deste estudo vinham de um estudo realizado anteriormente, um ensaio clínico, no qual foi identificada ação anti-inflamatória do resveratrol em pacientes com colite ulcerativa. Os pacientes foram suplementando com 500 mg de resveratrol por via oral durante 6 semanas ou placebo. A suplementação com resveratrol reduziu os níveis de TNF- α ($19,70 \pm 12,90$ para

17,20 ± 10,09 pg/mL) e a atividade de NF- κ B em células mononucleares do sangue periférico (0,19 ± 0,05 para 0,10 ± 0,04 densidade ótica) ($p < 0,001$), enquanto não houve alteração desses marcadores no grupo placebo.

No presente estudo, conforme apresentado na Figura 13, os resultados de TNF- α não diferiram significativamente quando comparados os grupos placebo e resveratrol após a intervenção. Uma avaliação muito semelhante já havia sido realizada por Lin e colaboradores³¹ e Saldanha e colaboradores³². O primeiro grupo testou suplementações de 150 e 450 mg/dia por via oral de resveratrol em pacientes em DP por 12 semanas e o segundo testou 500 mg/dia em pacientes pré-dialíticos por 4 semanas. Nenhum destes estudos mostrou redução significativa de TNF- α .

5.6.3 Interleucina 1 beta

Uma das citocinas mais interessantes avaliadas juntos aos pacientes renais deste trabalho foi a IL-1 β . Um estudo anterior já indicou esta citocina como uma das principais envolvidas na inflamação que contribui para DRC, sendo ativada pelo inflamassoma NLRP3 nos rins²⁸⁰. A citocina IL-1 β é considerada mediadora de fibrose túbulo-intersticial^{278,279}. No contexto do presente estudo, esta citocina foi considerada muito interessante de ser avaliada primeiro porque existem dados indicando que ela contribui para nefropatia e acelera o desenvolvimento de aterosclerose. Segundo, porque não existem muitos estudos que avaliaram IL-1 β na DRC. Um estudo internacional multicêntrico, incluindo mais de 10.000 participantes, testou a eficácia do canaquinumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-1 β . Os resultados deste estudo mostraram que a inibição da IL-1 β com o canaquinumabe reduziu as taxas de eventos adversos cardiovasculares entre os pacientes com aterosclerose de alto risco com DRC, particularmente entre aqueles pacientes que mostraram uma boa resposta anti-inflamatória como resultado do tratamento inicial com o anticorpo. Esses benefícios cardiovasculares não envolveram eventos adversos renais²⁸⁰.

Infelizmente, os resultados mostrados na Figura 14 indicaram que a suplementação de resveratrol testada no presente estudo não apresentou a eficácia esperada.

5.6.4 Interleucina 10 e interleucina 6

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos e células renais mesangiais, que induz a diferenciação de linfócitos B e a produção de proteínas de fase aguda como, a PCR e o fibrinogênio^{278,279}. A IL-10 é um produto de células do sistema imune, como os monócitos e linfócitos, e tem sido considerada como uma das citocinas anti-inflamatórias mais importantes²⁷⁸.

É reconhecido que a liberação de IL-10 sempre segue a elevação de citocinas pró-inflamatórias. Em um estudo com pacientes em diferentes estágios da DRC (estágio 1 ao 5) foi observado que a elevação dos níveis séricos da citocina IL-10 foi contínua nos diferentes estágios da doença e positivamente correlacionada com outros marcadores inflamatórios. A relação de IL-6/IL-10 foi associada a piores desfechos em vez de melhores desfechos²⁸¹. Os níveis séricos elevados de IL-10 na DRC^{278,282} podem ser resultantes de uma depuração renal diminuída de IL-10, por redução da filtração glomerular^{278,283}, além de uma maior capacidade dos monócitos urêmicos em secretar IL-10 em comparação aos monócitos saudáveis²⁸⁴. Uma possibilidade também é que, com a redução da TFG, o estado pró-inflamatório não seja suficientemente compensado pelas propriedades anti-inflamatórias da IL-10. O resultado do estudo implica que, enquanto ambas as citocinas aumentam com a redução da TFG, a alteração na IL-10 é proporcionalmente maior que a de IL-6, reforçando a hipótese de que a IL-10 pode aumentar como mecanismo compensatório secundário às citocinas inflamatórias²⁸¹.

No presente estudo, conforme já apresentado na seção de resultados, as citocinas IL-10 e IL-6 não diferiram significativamente quando comparados os grupos placebo e resveratrol após a intervenção. Este resultado foi semelhante aos resultados dos estudos de Saldanha e colaboradores³² e Lin e colaboradores³¹.

5.7 PONTO FORTE, PONTO FRACO E LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Como ponto forte do presente ensaio clínico, é possível citar o ineditismo, com destaque na forma farmacêutica (pastilhas via sublinguais) utilizada na suplementação e no público estudado (pacientes com DRC em HD).

Um dos pontos fracos foi que as concentrações plasmáticas de resveratrol não puderam ser dosadas e, com isso, não foi possível avaliar a biodisponibilidade do resveratrol administrado por via sublingual nesta pesquisa.

6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que:

- O perfil sociodemográfico dos participantes mostrou que a maioria dos participantes era do sexo masculino, procedente da cidade de Florianópolis e com estado civil casado ou união estável. A idade média foi de $57,48 \pm 10,72$ anos no grupo placebo e $59,74 \pm 12,96$ anos no grupo resveratrol;
- O perfil clínico dos pacientes apontou a HAS como a principal causa e comorbidade associada à DRC;
- Em relação ao tratamento dialítico, aproximadamente 50% dos pacientes faziam HD financiada pelo SUS e o tempo médio de hemodiálise do grupo placebo foi de $51,24 \pm 42,38$ meses e do grupo resveratrol, $56,68 \pm 44,61$ meses;
- O perfil antropométrico mostrou a maioria dos pacientes com sobrepeso/obesidade, de acordo com o IMC, em ambos os grupos;
- A suplementação com 100 mg de resveratrol por via sublingual durante 30 dias não foi eficaz na melhoria da qualidade de vida de pacientes renais hemodialisados;
- A suplementação com 100 mg de resveratrol por via sublingual durante 30 dias não foi eficaz na redução de marcadores de estresse oxidativo (TBARS, GSH, PC e MPO) de pacientes renais hemodialisados;
- A suplementação com 100 mg de resveratrol por via sublingual durante 30 dias não foi eficaz na redução de marcadores de inflamação (PCR, TNF- α , IL-1 β , IL-10 e IL-6) de pacientes renais hemodialisados.

Os resultados do presente estudo podem ter sido influenciados pelo trinômio: dose, tempo e via de administração. Esta experiência mostrou que aumentar a dose e manter a via sublingual não parece uma alternativa viável devido ao sabor amargo das pastilhas.

6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir dos achados da presente dissertação, o grupo de pesquisa envolvido considera: iniciar a suplementação de resveratrol em estágios mais precoces da DRC (estágio 1 à 3b), avaliar aumento do tempo de suplementação e explorar vias diferentes de administração.

REFERÊNCIAS

1. Junior JER. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. J Bras Nefrol. 2004;26(1):1–3.
2. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet [Internet]. 2012;379(9811):165–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840587>
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. Vol. 3, Kidney International Supplements. 2013. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
4. Gonçalves ARR. As fases da doença renal e seu manejo clínico. In: Riella MC, editor. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 5 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
5. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 5 ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2016.
6. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Rev Assoc Med Bras. 2010;56(2):248–53.
7. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. Pragmatic Obs Res [Internet]. 2016;7:21–32. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=105598854&%5Cnlang=ja&site=ehost-live>
8. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2016. J Bras Nefrol [Internet]. 2017;39(3):261–6. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170049>
9. Curtis BM, Parfrey PS. Congestive heart failure in chronic kidney disease: Disease-specific mechanisms of systolic and diastolic heart failure and management. Cardiol Clin. 2005;23(3):275–84.
10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296–305.
11. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2002;13 Suppl 1(suppl 1):S28–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792759>
12. Omran J, Al-Dadah A, Dellsperger KC. Dyslipidemia in patients with chronic and end-stage kidney disease. CardioRenal Med. 2013;3(3):165–77.
13. Peres L, Matsuo T, Ann H, Camargo M. Causas de óbitos em pacientes renais crônicos em programa dialítico. Rev Bras Clin Med [Internet]. 2010;8(6):495–9. Available from: <http://www.sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2010-06.pdf#page=30>
14. Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J.

- Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;74(111):S4–9.
15. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *Jama [Internet]*. 2005;293(14):1737–45. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200690>
 16. Pecoits-filho R, Stevinkel P, Lindholm B, Bergström J. Revisão: Desnutrição , inflamação e aterosclerose (síndrome MIA) em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2002;24(3):136–46.
 17. Cheung WW, Paik KH, Mak RH. Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. In: *Pediatric Nephrology*. 2010. p. 711–24.
 18. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int [Internet]*. 2005;68:237–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15954913>
 19. Gosmanova EO, Le N-A. Cardiovascular Complications in CKD Patients: Role of Oxidative Stress. *Cardiol Res Pract [Internet]*. 2011;2011:1–8. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/crp/2011/156326/>
 20. Ibrahim Varan H, Dursun B, Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parameters in chronic uremic patients: Comparison of two dialysis membranes. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010;3:39–45.
 21. Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2003;52(5):1204–9.
 22. Castilla P, Echarri R, Da A. Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. 2006;252–62.
 23. Hsu S, Wu M, Yang C, Huang K, Liou S, Hsu S. Chronic green tea extract supplementation reduces hemodialysis- enhanced production of hydrogen peroxide and hypochlorous acid ,. *Am J Clin Nutr.* 2007;
 24. Castilla P, Dávalos A, Teruel JL, Cerrato F, Fernández-Lucas M, Merino JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1053–61.
 25. Spormann TM, Albert FW, Rath T, Dietrich H, Will F, Stockis JP, et al. Anthocyanin/Polyphenolic-Rich Fruit Juice Reduces Oxidative Cell Damage in an Intervention Study with Patients on Hemodialysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3372–80.
 26. Shema-Didi L, Kristal B, Sela S, Geron R, Ore L. Does Pomegranate intake attenuate cardiovascular risk factors in hemodialysis patients? *Nutr J.* 2014;13(1):18.
 27. Pakfetrat M, Akmal M, Malekmakan L, Dabaghimanesh M, Khorsand M. Role of turmeric in oxidative modulation in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int.* 2015;19(1):124–31.
 28. Saldanha JF, Leal VDO, Stenvinkel P, Carraro-Eduardo JC, Mafra D. Resveratrol: Why is it a promising therapy for chronic kidney disease patients? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2013.
 29. Spanier G, Xu H, Xia N, Tobias S, Deng S, Wojnowski L, et al. Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of

- superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl 4:111–6.
30. Kitada M, Koya D. Renal protective effects of resveratrol. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2013;2013(Figure 1):568093. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379901>
 31. Lin C-T, Sun X-Y, Lin A-X. Supplementation with high-dose trans-resveratrol improves ultrafiltration in peritoneal dialysis patients: a prospective, randomized, double-blind study. *Ren Fail* [Internet]. 2016;38(2):214–21. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0886022X.2015.1128236%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727506>
 32. Saldanha JF, Leal VO, Rizzetto F, Grimmer GH, Ribeiro-Alves M, Daleprane JB, et al. Effects of Resveratrol Supplementation in Nrf2 and NF-kappaB Expressions in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Clinical Trial. *J Ren Nutr*. 2016;2:1–6.
 33. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215(1):9–15.
 34. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49(5):472–81.
 35. Puratchikody A, Prasanth V, Mathew ST, Kumar Ashok B. Buccal Drug Delivery: Past, Present and Future –. *Int J Drug Deliv* 3. 2011;(2011):171–84.
 36. Bobade NN, Atram SC, Wankhade VP, Pande SD, Tapar KK. A Review on Buccal Drug Delivery System. *Int J Pharm Pharm Sci Res*. 2013;3(1):35–40.
 37. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;63(5):713–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
 38. Kirsztajn GM, Salgado Filho N, Draibe SA, Pádua Netto MV De, Thomé FS, Souza E, et al. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):63–73.
 39. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, et al. Canadian society of nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;65(2):177–205. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.013>
 40. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):93–108.
 41. Kirsztajn GM. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *J Bras Patol e Med Lab*. 2007;43(4):257–64.
 42. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* [Internet]. 1976;16:31–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
 43. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–70.
 44. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;150(9):604–12. Available from:

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2763564&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003–9.
 46. Magacho EJ de C, Pereira, AC, Mansur HN BM. Nomograma para a Estimação da Taxa de Filtração Glomerular baseado na Fórmula CKD-EPI. *J Bras Nefrol*. 2012;313–5.
 47. Florkowski CM, Chew-Harris JSC. Methods of estimating GFR - Different equations including CKD-EPI. Vol. 32, *Clinical Biochemist Reviews*. 2011. p. 75–9.
 48. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2014. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2016;38(1):54–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27049365>
 49. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* [Internet]. 2007;298(17):2038. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.17.2038>
 50. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–72.
 51. Sesso R de CC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Diálise Crônica no Brasil - Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2012;34(3):272–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20120009>
 52. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: An update. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(4):368–71.
 53. Lu C, Zhao H, Xu G, Yue H, Liu W, Zhu K, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in a Uygur adult population from Urumqi. *J Huazhong Univ Sci Technol* [Internet]. 2010;30(5):604–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063842>
 54. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 2002;94(8 Suppl):7S–15S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2594170/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2594170/pdf/jnma00331-0010.pdf>
 55. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. Vol. 12, *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005. p. 353–65.
 56. Sociedade Brasileira de Nefrologia. O que significa tratamento conservador da doença renal crônica? [Internet]. Sociedade Brasileira de Nefrologia. [cited 2016 Nov 14]. Available from: <http://sbn.org.br/publico/tratamentos/tratamento-conservador/>
 57. Ammirati AL. Tratamento da doença renal crônica na fase não dialítica. In: Cuppari L, editor. *Nutrição na doença renal crônica*. Barueri, SP: Manole; 2013. p. 460.
 58. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006;48(suppl1):S1–409. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17044433>

59. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. Vol. 66, American Journal of Kidney Diseases. 2015. p. 884–930.
60. Xue JL, Ma JZ, Louis T a, Collins a J. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2001;12(12):2753–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729245>
61. White SL, Cass A, Atkins RC, Chadban SJ. Chronic kidney disease in the general population. Vol. 12, Advances in Chronic Kidney Disease. 2005. p. 5–13.
62. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. Can Med Assoc or J [Internet]. 2008;179(11):1154–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2582781&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Brasil. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica - DRC no Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde. 2014.
64. Lugon JR, Matos JPS WE. Hemodiálise. In: Riella MC, editor. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos. 4 ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2010. p. 981–1012.
65. McMillan JI. Diálise [Internet]. [cited 2018 May 5]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/distúrbios-renais-e-urinários/diálise/diálise>
66. Martins C, Cuppari L, Avesani C GM. Terapia Nutricional para Pacientes em Hemodiálise Crônica. In: Projeto Diretrizes da AMB/SBNPE/Nutrologia. São Paulo: Associação Médica Brasileira; 2011. p. 1–10.
67. Chan M, Kelly J, Batterham M, Tapsell L. 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 [Internet]. 2012;22(6):547–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.11.002>
68. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. Kidney Int [Internet]. 1994;46(3):830–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7996804>
69. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM, et al. Increased Energy Expenditure in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 1996;7(12):2646–53.
70. Gil HW, Yang JO, Lee EY, Lee EM, Jong SC, Hong SY. The effect of dialysis membrane flux on amino acid loss in hemodialysis patients. J Korean Med Sci. 2007;22(4):598–603.
71. Baria F, Kamimura MA, Avesani CM, Lindholm B, Stenvinkel P, Draibe SA, et al. Activity-related energy expenditure of patients undergoing hemodialysis. J Ren Nutr. 2011;21(3):226–34.
72. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). J Ren Nutr. 2013;23(2):77–90.
73. Santos EMC, Petribú M de MV, Gueiros APS, Gueiros JE de B, Cabral PC, Campos F de AC e S, et al. Efeito benéfico da correção da acidose metabólica no estado nutricional de pacientes em hemodiálise. J Bras Nefrol.

- 2009;31(4):244–51.
74. Martins C, Avesani CM. Desnutrição energético-proteica. In: Cuppari L, Avesani CM, Kamimura MA, editors. *Nutrição na doença renal crônica*. Barueri, SP: Manole; 2013. p. 460.
 75. De Oliveira CMC, Vidal CL da C, Cristino EF, Pinheiro FMLJ, Kubrusly M. Acidose metabólica e sua associação com o estado nutricional em hemodiálise. *J Bras Nefrol*. 2015;37(4):458–66.
 76. Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2007;53(5):446–50. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302007000500022&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 77. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, Miyaji K, Hibi I, Kumagai H. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J kidney Dis*. 1998;31(1):93–100.
 78. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):550–62.
 79. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin L. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* [Internet]. 2008;73(1):19–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002586>
 80. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 2004;291(7):844–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970063>
 81. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with health status in patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004;80:324–32. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106462463&lang=pt-br&site=ehost-live&authtype=ip,cookie,uid>
 82. De Araújo IC, Kamimura MA, Draibe SA, Canziani MEF, Manfredi SR, Avesani CM, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16(1):27–35.
 83. Brasil. Portaria nº 389, de 13 de março de 2014. Ministério da Saúde. 2014. p. 14.
 84. Conselho Federal de Nutricionistas. Resolução CFN nº 600/2018. [Internet]. 2018. Available from: http://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/resolucoes/Res_600_2018.htm
 85. Nerbass FB, Cuppari L. Terapia nutricional na doença renal crônica - hemodiálise. In: Cuppari L, Avesani CM, Kamimura MA, editors. *Nutrição na doença renal crônica*. Barueri, SP: Manole; 2013. p. 460.
 86. Welch JL, Perkins SM, Evans JD, Bajpai S. Differences in perceptions by stage of fluid adherence. *J Ren Nutr*. 2003;13(4):275–81.
 87. Durose CL, Holdsworth M, Watson V, Przygodzka F. Knowledge of dietary restrictions and the medical consequences of noncompliance by patients on hemodialysis are not predictive of dietary compliance. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(1):35–41.
 88. Afsar B, Elsurur R, Sezer S, Ozdemir NF. Does Metabolic Syndrome Have an Impact on the Quality of Life and Mood of Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr*

- [Internet]. 2009;19(5):365–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2009.01.016>
89. Shirazian S, Aina O, Park Y, Chowdhury N, Leger K, Hou L, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus: impact on quality of life and current management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:11–26.
 90. Costa PB da, Vasconcelos KF da S, Tassitano RM. Qualidade de vida: pacientes com insuficiência renal crônica no município de Caruaru, PE. *Fisioter em Mov* [Internet]. 2010;23(3):461–71. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-51502010000300013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 91. Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, Paolisso G. Light and shadows of dietary protein restriction in elderly with Chronic Kidney Disease. *Nutrition* [Internet]. 2013;29(9):1090–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.01.023>
 92. The Whoqol Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–9.
 93. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la Salud Glosario [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 1998. p. 1–35. Available from: http://www.bvs.org.ar/pdf/glosario_sp.pdf
 94. Diniz D, Shor N. Guia de qualidade de vida. Barueri, SP: Manole; 2006.
 95. Hahn E a, Cella D, Chassany O, Fairclough DL, Wong GY, Hays RD. Precision of health-related quality-of-life data compared with other clinical measures. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2007;82(10):1244–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17908530>
 96. Chiloff CLM, Cerqueira AT de AR, Balbi AL. Qualidade de vida no tratamento da doença renal crônica: um desafio. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2017;39(4):351–2. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20170063>
 97. Hays R, Kallich J, Mapes D, Coons S, Carter W. Development of Kidney Disease Quality of Life (KDQOL TM) instrument. *Qual Life Res*. 1994;3:29–38.
 98. Duarte PS, Ciconelli RM, Sesso R, Medicina EP De. Cultural adaptation and validation of the “Kidney Disease and Quality of in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38:261–70.
 99. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 1999;39(3):143–50. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0032808921&partnerID=40&md5=8e372f8e7feece5ae4fc33228a55d3a8>
 100. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref.” *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178–83.
 101. Glover C, Banks P, Carson A, Martin CR, Duffy T. Understanding and Assessing the Impact of End-Stage Renal Disease on Quality of Life. *Patient*. 2011;4(1):19–30.
 102. Ciconelli RM. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida medical outcomes study 36-item short-form health survey (SF-36) [Tese]. São Paulo. Escola Paulista de Medicina da UNIFESP; 1997.
 103. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB, Kallich JD, Mapes D, Damush TM, et al. A

- review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. *Clin Ther* [Internet]. 1996;18(5):887–938. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8930432
104. Duarte PS, Miyazaki MCOS, Ciconelli RM, Sesso R. Tradução e adaptação cultural do instrumento de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SF TM). *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):375–81.
 105. Lopes GB, Martins MTS, Matos CM, Amorim JL de, Leite EB, Miranda EA, et al. Comparações de medidas de qualidade de vida entre mulheres e homens em hemodiálise. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):6–9.
 106. Grasselli C da SM, Chaves E de CL, Simão TP, Botelho PB, Silva RR. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev da Soc Bras Clin Médica*. 2012;10(6):503–7.
 107. Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J kidney Dis*. 2001;38(3):443–64.
 108. Salmean YA, Segal MS, Palii SP, Dahl WJ. Fiber supplementation lowers plasma p-cresol in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr*. 2015;25(3):316–20.
 109. Singer RF. Vitamin C supplementation in kidney failure: Effect on uraemic symptoms. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):614–20.
 110. Poulianiti KP, Kaltsatou A, Mitrou GI, Jamurtas AZ, Koutedakis Y, Maridaki M, et al. Systemic Redox Imbalance in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
 111. Sung C-C, Hsu Y-C, Chen C-C, Lin Y-F, Wu C-C. Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2013;2013:301982. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058721> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3766569>
 112. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* [Internet]. 2000;53(6):452–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10879665
 113. Morena M, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. Vol. 18, *Blood Purification*. 2000. p. 191–9.
 114. Pereira BJ. Cytokine production in patients on dialysis. *Blood Purif* [Internet]. 1995;13(3–4):135–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7619385
 115. Hoenich NA, Levin R. The Implications of Water Quality in Hemodialysis. In: *Seminars in Dialysis*. 2003. p. 492–7.
 116. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107(1):87–92.
 117. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med*. 2002;8(11):1235–42.
 118. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2004;65(6):2279–89. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149341>
119. Agarwal R, Warnock D. Issues related to iron replacement in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* [Internet]. 2002;22(6):479–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/snep.2002.35972>
 120. Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, Nakano H, Yamamoto H, Yokoyama K, et al. Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(5):1407–12.
 121. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJG De. Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):413–8.
 122. Nguyen-Khoa T, Massy Z a, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(2):335–40.
 123. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Suzuki C, Suzuki M, Toyota T. Urinary excretion of 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a predictor of the development of diabetic nephropathy. *Diabetologia* [Internet]. 2002;45(6):877–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107732>
 124. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92.
 125. Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003;18(7):1272–80. Available from: <http://www.ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfg074>
 126. Giray B, Kan E, Bali M, Hincal F, Basaran N. The effect of vitamin E supplementation on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta*. 2003;338(1–2):91–8.
 127. Zamora-Ros R, Touillaud M, Rothwell JA, Romieu I, Scalbert A. Measuring exposure to the polyphenol metabolome in observational epidemiologic studies: Current tools and applications and their limits. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(1):11–26.
 128. Malacrida CR, Motta S Da. Compostos fenólicos totais e antocianinas em suco de uva. *Ciência e Tecnol Aliment*. 2005;25(4):659–64.
 129. Soares M, Welter L, Kuskoski EM, Gonzaga L, Fett R. Compostos fenólicos e atividade antioxidante da casca de uvas Niágara e Isabel. *Rev Bras Frutic* [Internet]. 2008;30(1):59–64. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-29452008000100013&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 130. Faller ALK, Fialho E. Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2009;43(2):211–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 131. Parks D a, Booyse FM. Cardiovascular protection by alcohol and polyphenols: role of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;957:115–21.
 132. Pecháňová O, Rezzani R, Babál P, Bernátová I, Andriantsitohaina R. Beneficial effects of Provinols™: Cardiovascular system and kidney. Vol. 55, *Physiological Research*. 2006.
 133. Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. Vol. 81, *The American journal of clinical nutrition*. 2005.

134. Zenebe W, Pecháňová O, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols induce vasorelaxation by increased nitric oxide bioactivity. *Physiol Res*. 2003;52(4):425–32.
135. Buttari B, Profumo E, Facchiano F, Ozturk EI, Segoni L, Saso L, et al. Resveratrol prevents dendritic cell maturation in response to advanced glycation end products. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;
136. Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. Vol. 22, *Medicinal Research Reviews*. 2002. p. 65–75.
137. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov [Internet]*. 2006;5(6):493–506. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrd2060>
138. Martín AR, Villegas I, Sánchez-Hidalgo M, de la Lastra CA. The effects of resveratrol, a phytoalexin derived from red wines, on chronic inflammation induced in an experimentally induced colitis model. *Br J Pharmacol [Internet]*. 2006;147(8):873–85. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1760707&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
139. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: A molecule whose time has come? And gone? Vol. 30, *Clinical Biochemistry*. 1997. p. 91–113.
140. Sautter CK, Denardin S, Alves AO, Mallmann CA, Penna NG, Hecktheuer LH. Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. *Ciência e Tecnol Aliment*. 2005;25(3):437–42.
141. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(10):1397–421.
142. Liu BL, Zhang X, Zhang W, Zhen HN. New enlightenment of French paradox: Resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. Vol. 6, *Cancer Biology and Therapy*. 2007. p. 1833–6.
143. Voduc N, la Porte C, Tessier C, Mallick R, Cameron DW. Effect of resveratrol on exercise capacity: a randomized placebo-controlled crossover pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab [Internet]*. 2014;39(10):1183–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com.ez.library.latrobe.edu.au/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&N EWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=25051174>
144. Macedo RCS, Vieira A, Marin DP, Otton R. Effects of chronic resveratrol supplementation in military firefighters undergo a physical fitness test - A placebo-controlled, double blind study. *Chem Biol Interact [Internet]*. 2015;227:89–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2014.12.033>
145. Wightman EL, Haskell-Ramsay CF, Reay JL, Williamson G, Dew T, Zhang W, et al. The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans. *Br J Nutr [Internet]*. 2015;114(09):1427–37. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114515003037
146. Evans HM, Howe PRC, Wong RHX. Clinical evaluation of effects of chronic resveratrol supplementation on cerebrovascular function, cognition, mood, physical function and general well-being in postmenopausal women—rationale and study design. *Nutrients*. 2016;8(3):1–14.
147. Yoshino J, Conte C, Fontana L, Mittendorfer B, Schechtman KB, Gu C, et al. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in non-obese women with normal glucose tolerance. *Cell Metab*. 2013;16(5):658–64.
148. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, De T Van. Calorie restriction-like effects of 30 days of Resveratrol (resVida TM) supplementation on energy

- metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2014;14(5).
149. Van Der Made SM, Plat J, Mensink RP. Resveratrol does not influence metabolic risk markers related to cardiovascular health in overweight and slightly obese subjects: A randomized, placebo-controlled crossover trial. *PLoS One.* 2015;10(3):1–13.
 150. Timmers S, De Ligt M, Phielix E, Van De Weijer T, Hansen J, Moonen-Kornips E, et al. Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2211–7.
 151. Samsami-kor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch Med Res [Internet].* 2015;46(4):280–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.005>
 152. Samsamikor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A. Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch Med Res [Internet].* 2016;47(4):304–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664491>
 153. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr [Internet].* 2015;114(05):796–803. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114515002433
 154. Zortea K, Franco V, Francesconi L, Belmonte-de-Abreu P. Resveratrol Reduces C-reactive Protein and Cholesterol in Schizophrenia. *Int Neuropsychiatr Dis J [Internet].* 2016;5(4):1–4. Available from: <http://sciencedomain.org/abstract/11890>
 155. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet].* 2011;1812(7):719–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.03.008>
 156. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti A, et al. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):1–8.
 157. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(12):1377–82.
 158. Kapetanovic IM, Muzzio M, Huang Z, Thompson TN, McCormick DL. Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolic profile of resveratrol and its dimethylether analog, pterostilbene, in rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(3):593–601.
 159. Yu C, Geun Shin Y, Chow A, Li Y, Kosmeder JW, Sup Lee Y, et al. Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol. *Pharm Res.* 2002;19(12):1907–14.
 160. De Santi C, Pietrabissa a, Spisni R, Mosca F, Pacifici GM. Sulphation of resveratrol, a natural product present in grapes and wine, in the human liver and duodenum. *Xenobiotica.* 2000;30(6):609–17.
 161. De Santi C, Pietrabissa A, Mosca F, Pacifici GM. Glucuronidation of resveratrol, a natural product present in grape and wine, in the human liver.

- Xenobiotica [Internet]. 2000;30(11):1047–54. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00498250010002487>
162. Santos AC, Veiga F, Ribeiro AJ. New delivery systems to improve the bioavailability of resveratrol. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2011;8(8):973–90. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2011.581655>
 163. Marier J-F, Vachon P, Gritsas A, Zhang J, Moreau J-P, Ducharme MP. Metabolism and disposition of resveratrol in rats: extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(1):369–73.
 164. Urp-sard M, Juregui O, Lamuela-ravents RM, Miksits M, Covas M, Andres-lacueva C, et al. Uptake of Diet Resveratrol into the Human Low-Density Lipoprotein . Identification and Quantification of Resveratrol Metabolites by Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry Uptake of Diet Resveratrol into the Human Low-Density Lipoprote. *Anal Chem*. 2005;77(10):3149–55.
 165. Burkon A, Somoza V. Quantification of free and protein-bound trans-resveratrol metabolites and identification of trans-resveratrol-C/O-conjugated diglucuronides - Two novel resveratrol metabolites in human plasma. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(5):549–57.
 166. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem*. 2003;36(1):79–87.
 167. Boocock DJ, Faust GES, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev* [Internet]. 2007;16(6):1246–52. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-07-0022%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548692>
 168. Vaz-da-Silva M, Loureiro AI, Falcao A, Nunes T, Rocha J-F, Fernandes-Lopes C, et al. Effect of food on the pharmacokinetic profile of trans-resveratrol. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2008;46(11):564–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19000554>
 169. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcão A, Soares E, Costa R, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(Suppl. 1):7–15.
 170. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. Vol. 54, *Molecular Nutrition and Food Research*. 2010. p. 7–16.
 171. Chachay VS, Kirkpatrick CMJ, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol--pills to replace a healthy diet? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011;72(1):27–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3141184&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 172. Kang KW, Lee SJ, Kim SG. Molecular mechanism of nrf2 activation by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2005;7(11–12):1664–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16356128>
 173. Li J, Qu X, Ricardo SD, Bertram JF, Nikolic-Paterson DJ. Resveratrol inhibits renal fibrosis in the obstructed kidney: potential role in deacetylation of Smad3. *Am J Pathol*. 2010;177(3):1065–71.

174. Kitada M, Kume S, Imaizumi N, Koya D. Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of Mn-SOD dysfunction in AMPK/SIRT1- independent pathway. *Diabetes*. 2011;60(2):634–43.
175. Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, Gokden N, Mayeux PR. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;81(4):370–8.
176. Crowell JA, Korytko PJ, Morrissey RL, Booth TD, Levine BS. Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicol Sci*. 2004;82(2):614–9.
177. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008;22(3):659–61.
178. Troian SA, Vicenzi K, Alves MK. Teor de resveratrol e polifenóis totais em suco de uva integral , reconstituído e néctar comercializados no sul do Brasil. *Brazilian J Food Res*. 2016;7(1):58–67.
179. Abe LT, Mota RV da, Lajolo FM, Genovese MI. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinifera* L. *Ciênc Tecnol Aliment Campinas*. 2007;27(2):394–400.
180. Clínica do Rim e Hipertensão Arterial (CLINIRIM) - A clínica [Internet]. [cited 2018 May 19]. Available from: <http://clinirimflorianopolis.com.br/>
181. Ministério da Saúde. Cadastro nacional dos estabelecimentos de saúde. [Internet]. [cited 2017 May 2]. Available from: http://cnes2.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=4205400020095
182. David L. Katz, James F. Jekel JGE. *Epidemiologia, Bioestatística e medicina preventiva*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
183. Schmitt GC. *O estresse oxidativo em pacientes hemodialisados e a influência do tratamento terapêutico*. Universidade Federal de Santa Maria; 2006.
184. Ceballos-picot I, Witko-sarsat V, Merad-boudia M, Nguyen ANHTHU, Venin MTH, Jaudon MC, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med*. 1996;21(6):845–53.
185. Caimi G, Carollo C, Hopps E, Montana M, Lo Presti R. Protein oxidation in chronic kidney disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;54(4):409–13.
186. Madhusudhana Rao A, Anand U, Anand C V. Myeloperoxidase in chronic kidney disease. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(1):28–31.
187. Goicoechea M, De Vinuesa SG, Lahera V, Cachoeiro V, Gómez-Campderá F, Vega A, et al. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;17(SUPPL. 3):S231–5. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33845250509&partnerID=40&md5=2ac14960015c1af941d716c552e1ff58>
188. Ambarkar M. Adipokines and their Relation to Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Diagnostic Res* [Internet]. 2016;10(1):4–8. Available from: http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=1&page=BC04&issn=0973-709x&id=7060
189. Essentia Pharma. Quem somos [Internet]. [cited 2018 May 2]. Available from: <http://essentia.com.br/quem-somos/>

190. Fagron. Sobre nós [Internet]. [cited 2018 May 2]. Available from: <https://www.fagrontechnologies.com.br/pt/sobre-nos>
191. Fagron. Material técnico: Resveratrol [Internet]. [cited 2018 Apr 25]. Available from: <https://www.dermomanipulacoes.com.br/assets/uploads/Resveratrol.pdf>
192. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2º Censo do Estado Nutricional de Pacientes em Hemodiálise do Brasil [Internet]. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2016 [cited 2018 May 25]. Available from: <https://sbn.org.br/centso-nutricao/>
193. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, World Health Organization technical report series. 1995. p. 1–452.
194. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation [Internet]. Vol. 894, World Health Organization technical report series. 2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459>
195. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Prim Care [Internet]. 1994;21(1):55–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8197257>
196. Hammond JB, Kruger NJ. The bradford method for protein quantitation. Methods Mol Biol. 1988;3:25–32.
197. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. 1979;95(2):351–8.
198. Beutler E, Duron O, Kelly B. Improve method for the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med. 1963;61:882–8.
199. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. Methods Enzymol. 1990;186(C):464–78.
200. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. J Invest Dermatol. 1982;78(3):206–9.
201. Chandra P, Suman P, Airon H, Mukherjee M, Kumar P. Prospects and advancements in C-reactive protein detection. World J Methodol [Internet]. 2014;4(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25237625>
202. Bobinski F, Martins DF, Bratti T, Mazzardo-Martins L, Winkelmann-Duarte EC, Guglielmo LGA, et al. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice. Neuroscience [Internet]. 2011;194:337–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.075>
203. Brasil. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. Conselho Nacional De Saúde. 2012. p. 59. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
%5Cn<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
204. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Sanchez-Casado E. Uraemic symptoms, nutritional status and renal function in pre-dialysis end-stage renal failure patients. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(4):776–82.
205. Manley KJ. Saliva Composition and Upper Gastrointestinal Symptoms in Chronic Kidney Disease. J Ren Care. 2014;172–9.
206. Carrero JJ, Aguilera A, Stenvinkel P, Gil F, Selgas R, Lindholm B. Appetite Disorders in Uremia. J Ren Nutr. 2008;18(1):107–13.
207. Carrero JJ. Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney

- disease. Vol. 21, Journal of Renal Nutrition. 2011. p. 7–11.
208. Janiques AG de PR, Leal V de O, Stockler-Pinto MB, Moreira NX, Mafra D. Efeitos da suplementação de farinha de uva sobre marcadores inflamatórios e antioxidantes em pacientes em hemodiálise: Estudo duplo-cego randomizado. J Bras Nefrol [Internet]. 2014;36(4):496–501. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0101-2800.20140071>
 209. Ghanei E, Zeinali J, Borghei M, Homayouni M. Efficacy of omega-3 fatty acids supplementation in treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients : a double-blind randomized controlled trial. 2012;14(9):515–22.
 210. Irish AB, Vieceilli AK, Hawley CM, Hooi L-S, Pascoe EM, Paul-Brent P-A, et al. Effect of Fish Oil Supplementation and Aspirin Use on Arteriovenous Fistula Failure in Patients Requiring Hemodialysis. JAMA Intern Med [Internet]. 2017;177(2):184. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2016.8029>
 211. Governo de Santa Catarina. Deliberação 205/CIB/2016 [Internet]. Secretaria do Estado da Saúde. 2016 [cited 2018 Jul 7]. Available from: http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=10734&Itemid=85
 212. Gonçalves FA, Dalosso IF, Borba JMC, Bucaneve J, Valerio NMP, Okamoto CT, et al. Qualidade de vida de pacientes renais crônicos em hemodiálise ou diálise peritoneal: estudo comparativo em um serviço de referência de Curitiba - PR. J Bras Nefrol. 2015;37(4):467–74.
 213. Frazão CMF de Q, Sá JD de, Medeiros AB de A, Fernandes MI da CD, Lira ALB de C, Lopes MV de O. Problemas adaptativos de pacientes em hemodiálise: aspectos socioeconômicos e clínicos. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2014;22(6):966–72. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692014000600966&lng=en&tlng=en
 214. Moreira CA, Garletti Junior W, Lima LF, Lima CR, Ribeiro JF, Miranda AF. Avaliação das propriedades psicométricas básicas para a versão em português do KDQOL-SFTM. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2009;55(1):22–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 215. Da Silva F, Bettinelli LA, Casal Bortoluzzi E, Doring M, Fortunato Fortes VL, Dobner T. Terapia renal substitutiva: Perfil sociodemográfico e clínico laboratorial de pacientes em um serviço de hemodiálise. Rev Enferm UFPE [Internet]. 2017;11(9):3338–45. Available from: <http://ezproxy2.library.drexel.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=125123700&site=ehost-live>
 216. Freitas EB. Perfil sociodemográfico de indivíduos com doença renal crônica em tratamento dialítico em clínica de Juiz de Fora , Minas Gerais. HU Rev. 2013;39(1):45–51.
 217. Peixoto AJ, Orias M, Desir G V. Does Kidney Disease Cause Hypertension ? Curr Hypertens Rep. 2013;15:89–94.
 218. Rao M V, Qiu Y, Wang C, Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. Am J Kidney Dis. 2008;51(4):1999–2004.
 219. Liu Z, Song Y, Zhang X, Liu Z, Zhang W, Mao W, et al. Effects of trans-resveratrol on hypertension-induced cardiac hypertrophy using the partially

- nephrectomized rat model. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(12):1049–54.
220. Lekli I, Szabo G, Juhasz B, Das S, Das M, Varga E, et al. Protective mechanisms of resveratrol against ischemia-reperfusion-induced damage in hearts obtained from Zucker obese rats: the role of GLUT-4 and endothelin. *AJP Hear Circ Physiol* [Internet]. 2008;294(2):H859–66. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.01048.2007>
 221. Liu Y, Ma W, Zhang P, He S, Huang D. Effect of resveratrol on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* [Internet]. 2015;34(1):27–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.009>
 222. Wu M, Gu J, Mei S, Xu D, Jing Y, Yao Q, et al. Resveratrol delays polycystic kidney disease progression through attenuation of nuclear factor kb-induced inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1826–34.
 223. Ungvari Z, Buffenstein R, Austad SN, Podlutzky A, Kaley G, Csiszar A. Oxidative stress in vascular senescence: lessons from successfully aging species. *Front Biosci* [Internet]. 2008;13:5056–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508570>
 224. Menezes FG de, Barreto DV, Abreu RM, Roveda F, Filho RFSP. Panorama do tratamento hemodialítico financiado pelo Sistema Único de Saúde - Uma perspectiva econômica. *J Bras Nefrol*. 2015;3(37):367–78.
 225. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Trabalho e rendimento [Internet]. [cited 2018 Jul 26]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/florianopolis/panorama>
 226. Suzuki S, Shino M, Fujikawa T, Itoh Y, Ueda E, Hashimoto T, et al. Plasma Cystine Levels and Cardiovascular and All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* [Internet]. 2018;..(..). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1744-9987.12669>
 227. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. Vol. 50, *Free Radical Biology and Medicine*. 2011. p. 495–509.
 228. Piccoli A, Codognotto M, Piasentin P, Naso A. Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clin Nutr*. 2014;33(4):673–7.
 229. Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005. p. 1257–66.
 230. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, 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*. 2006;83(2):202–10.
 231. Johansen KL, Kutner NG, Young B, Chertow GM. Association of body size with health status in patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006;83(3):543–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/83/3/543/4607465>
 232. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55:1560–7.
 233. Tuttle KR, Sunwold D, Kramer H. Can Comprehensive Lifestyle Change Alter the Course of Chronic Kidney Disease? *Semin Nephrol*. 2009;29(5):512–23.
 234. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al. Waist-to-Hip Ratio and Body Mass Index as Risk Factors for Cardiovascular Events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):49–57.

235. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L, Lataillade D, Legrand E, Kuentz F, et al. A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2014;24(6):395–400.
236. Sun L, D M, Sun Y, D M, Chen S, D M, et al. Resveratrol attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic kidney disease via MuRF1 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2017;xxx:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.022>
237. Verzola D, Bonanni A, So A, Montecucco F, Amato ED, Cademartori V, et al. Toll-like receptor 4 signalling mediates inflammation in skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8:131–44.
238. Wakeel J Al, Harbi A Al, Bayoumi M, Al-Suwaida K, Ghonaim M Al, Mishkiry A. Quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2012;32(6):570–4.
239. Grzegorzewska AE, Izdebska A, Niepolski L, Warchol W, Jagodzinski PP. Self-Reported Physical Activity, Quality of Life, and Psychological Status in Relation to Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Patients Treated with Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2016;41(6):886–900. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&site=ehost-live&db=mnh&AN=27871082>
240. Zazzeroni L, Pasquinelli G, Nanni E, Cremonini V, Rubbi I. Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(4):717–27.
241. Teixeira MZ. Bases psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo - nocebo : evidências que valorizam a humanização da relação médico - paciente. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(1):13–8.
242. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Gonzalez-Suarez ML, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The effects of short sleep duration on proteinuria and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016;32:991–6. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/ndt/gfw072>
243. Maung SC, Sara A El, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol* [Internet]. 2016;5(3):224. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v5/i3/224.htm>
244. Novak M, Shapiro CM, Mendelssohn D, Mucsi I. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. Vol. 19, *Seminars in Dialysis*. 2006. p. 25–31.
245. Theofilou P. Association of insomnia symptoms with kidney disease quality of life reported by patients on maintenance dialysis. *Psychol Health Med* [Internet]. 2013;18(1):70–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13548506.2012.674144>
246. Hildreth CM. Prognostic indicators of cardiovascular risk in renal disease. *Front Physiol* [Internet]. 2011;2(January):121. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3257971&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
247. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. In: *Kidney International*. 2004. p. 1568–76.
248. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van

- Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: Relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5762–71.
249. Sung S-A, Hyun YY, Lee KB, Park HC, Chung W, Kim YH, et al. Sleep Duration and Health-Related Quality of Life in Predialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018;13:1–8. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.11351017>
 250. Imanishi Y, Fukuma S, Karaboyas A, Robinson BM, Pisoni RL, Nomura T, et al. Associations of employment status and educational levels with mortality and hospitalization in the dialysis outcomes and practice patterns study in Japan. *PLoS One*. 2017;12(3).
 251. Sakata T, Furuya R, Shimazu T, Odamaki M, Ohkawa S, Kumagai H. Coenzyme Q10 administration suppresses both oxidative and antioxidative markers in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2008;26(4):371–8.
 252. Guo CH, Chen PC, Hsu GSW, Wang CL. Zinc supplementation alters plasma aluminum and selenium status of patients undergoing dialysis: A pilot study. *Nutrients*. 2013;5(4):1456–70.
 253. Gokbel H, Turk S, Okudan N, Atalay H, Belviranli M, Gaipov A, et al. Effects of coenzyme q10 supplementation on exercise performance and markers of oxidative stress in hemodialysis patients: A double-blind placebo-controlled crossover trial. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1736–43.
 254. Zargari M, Sedighi O. Influence of Hemodialysis on Lipid Peroxidation, Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Capacity in Chronic Renal Failure Patients. *Nephrourol Mon* [Internet]. 2015;7(4):7–11. Available from: <http://numonthly.com/en/articles/17207.html>
 255. Huber PC, Almeida WP, De Fátima Â. Glutathione e enzimas relacionadas: Papel biológico e importância em processos patológicos. *Quim Nova*. 2008;31(5):1170–9.
 256. Bober J, Kedzierska K, Kwiatkowska E, Stachowska E, Gołembiewska E, Mazur O, et al. Does oxidative stress affect the activity of the sodium-proton exchanger? [Internet]. Vol. 56, *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. 2010. p. 5–12. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/136/CN-00883136/frame.html>
 257. Ogunro PS, Olujobo F a, Ajala MO, Oshodi TT. The effect of a membrane dialyzer during hemodialysis on the antioxidant status and lipid peroxidation of patients with end-stage renal disease. *Saudi J kidney Dis Transplant* [Internet]. 2014;25(6):1186–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394434>
 258. Yawata Y, Jacob HS. Abnormal red cell metabolism in patients with chronic uremia: Nature of the defect and its persistence despite adequate hemodialysis. *Blood* [Internet]. 1975;45(2):231–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/235337>
 259. Ceballos I, Chauveau P, Guerin V, Bardet J, Parvy P, Kamoun P, et al. Early alterations of plasma free amino acids in chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 1990;188:101–8.
 260. Mera K, Anraku M, Kitamura K, Nakajou K, Maruyama T, Otagiri M. The structure and function of oxidized albumin in hemodialysis patients: Its role in elevated oxidative stress via neutrophil burst. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;334(4):1322–8.

261. Anraku M, Kitamura K, Shinohara A, Adachi M, Suenaga A, Maruyama T, et al. Intravenous iron administration induces oxidation of serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(2):841–8.
262. Chang CC, Chang CY, Wu YT, Huang JP, Yen TH, Hung LM. Resveratrol retards progression of diabetic nephropathy through modulations of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and AMP-activated protein kinase. *J Biomed Sci.* 2011;18(1).
263. Javkhedkar AA, Quiroz Y, Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Lokhandwala MF, Banday AA. Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2015;308(10):R840–6. Available from: <http://ajpregu.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpregu.00308.2014>
264. Kao MP, Ang DS, Pall A, Struthers AD. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. Vol. 24, *Journal of human hypertension.* 2010. p. 1–8.
265. Sundaram MS, Nagarajan S, Jagdeeshwaran A, Devi MA. Chronic Kidney Disease — Effect of Oxidative Stress. *Chinese J Biol.* 2014;2014:1–6.
266. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* [Internet]. 2001;286(17):2136–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11694155>
267. Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(11):1102–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20223364
268. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. Vol. 25, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005. p. 1102–11.
269. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2005;77(5):598–625. Available from: <http://www.jleukbio.org/cgi/doi/10.1189/jlb.1204697>
270. Kinkade JM, Pember SO, Barnes KC, Shapira R, Spitznagel JK, Martin LE. Differential distribution of distinct forms of myeloperoxidase in different azurophilic granule subpopulations from human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983;114(1):296–303.
271. Heinecke JW, Li W, Francis GA, Goldstein JA. Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins. *J Clin Invest.* 1993;91(6):2866–72.
272. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* [Internet]. 1998;92(9):3007–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787133>
273. Harris RC, Neilson EG. Toward a Unified Theory of Renal Progression. *Annu Rev Med* [Internet]. 2006;57(1):365–80. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.57.121304.131342>
274. Noronha IL, Ferraz AS, Silva AP Filho SD, Carvalho DBM, Paula FJ, Campos H I LE, VD G. Transplante renal: indicações e contra-indicações. In: *Projeto Diretrizes da AMB/SBN/SBU.* 2006. p. 1–6.
275. Mekki K, Taleb W, Bouzidi N, Kaddous A, Bouchenak M. Effect of hemodialysis

- and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: A comparative study. *Lipids Health Dis.* 2010;9(1).
276. Babaei M, Dashti N, Lamei N, Abdi K, Nazari F, Abbasian S, et al. Evaluation of plasma concentrations of homocysteine, IL-6, TNF-alpha, hs-CRP, and total antioxidant capacity in patients with end-stage renal failure. *Acta Med Iran [Internet]*. 2014;52(12):893–8. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed12&AN=2014967691%5Cnhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:&issn=0044-6025&isbn=&volume=52&issue=12&spage=893&pages=893-898&date=2014&title=Acta+Medica+Iranic
 277. Javid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis: Will we ever have options other than steroids and cytotoxics? Vol. 67, *Kidney International*. 2005. p. 1692–703.
 278. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia - The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67(4):1216–33.
 279. Vianna HR, Bouissou MCMS, Tavares MS, Martins M, Teixeira, Simoes AC, et al. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *J Bras Nefrol.* 2011;33(3):351–64.
 280. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, Koenig W, Libby P, Everett BM, et al. Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2405–14.
 281. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, Cayci T, Acikel C, Unal HU, et al. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(7):1207–16.
 282. Weber C, Sigrist M, Romann A, Chiarelli G, Levin A. Novel biomarkers do not correlate with severity of vascular stiffness in ckd patients with severe co-morbid disease. *Nephron - Clin Pract.* 2011;119(3).
 283. Morita Y, Yamamura M, Kashiwara N, Makino H. Increased production of interleukin-10 and inflammatory cytokines in blood monocytes of hemodialysis patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997;98(1):19–33.
 284. Brunet P. IL-10 synthesis and secretion by peripheral blood mononuclear cells in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1745–51.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário, numa pesquisa científica. Por favor, leia com atenção e cuidado as informações a seguir e se desejar, discuta com sua família, para que a sua participação possa ser uma decisão bem informada. Caso aceite fazer parte do estudo assine ao final deste documento (nas duas vias). Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

- 1. Instituição proponente da pesquisa:** Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)
- 2. Título do projeto:** “EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL POR VIA SUBLINGUAL SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS HEMODIALISADOS”
- 3. Pesquisador (a):** Daniele da Silva Hermes
- 4. Garantia de informação e desistência:** O (A) Senhor (a) será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer ponto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação, a qualquer momento.
- 5. Descrição do estudo:** A pesquisa acontecerá na Clínica do Rim e Hipertensão Arterial (CLINRIM), localizada em Florianópolis-SC. Serão convidados a participar do estudo pacientes adultos que realizam hemodiálise na clínica. Neste estudo, pretende-se avaliar os efeitos da suplementação de pastilhas de resveratrol sublingual no estresse oxidativo e inflamação de pacientes com doença renal crônica em programa de hemodiálise. Caso aceite participar, serão coletados dados de identificação e dados clínicos, por meio de entrevista, dados antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura), antes do uso da suplementação; aplicado questionário com questões relacionadas à qualidade de vida e coletadas amostras de sangue para avaliação dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, antes e após suplementação. Os participantes serão distribuídos em dois grupos (grupo que receberá pastilha de 50 mg de resveratrol por via sublingual duas vezes ao dia, durante 30 dias; e grupo que receberá pastilha de placebo por via sublingual duas vezes ao dia, também durante 30 dias). É importante esclarecer que haverá uso de placebo (substância inativa) para verificar se a suplementação de resveratrol traz benefícios à saúde para pacientes renais crônicos em hemodiálise, comparado aos indivíduos que são suplementados com uma substância inativa. A distribuição dos participantes nos grupos será realizada por sorteio e o (a) Senhor (a) não poderá escolher em qual dos grupos quer iniciar a pesquisa. Durante todo o período da pesquisa, nem o (a) Senhor (a), nem o pesquisador terão conhecimento de qual grupo o (a) Senhor (a) estará alocado.
- 6. Riscos e desconfortos:** Caso o (a) Senhor (a) aceite participar do estudo e ocorra algum desconforto após o início da suplementação, favor interromper o consumo e entrar em contato com o pesquisador. Importante: **Se você for alérgico ao resveratrol, NÃO aceite participar do estudo.** A coleta dos dados antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura) e a entrevista apresentam riscos mínimos, por serem utilizados métodos não invasivos e serão realizados por profissional nutricionista. Além disso, as questões incluídas nas entrevistas não induzem sofrimentos psicológicos e serão realizadas individualmente. Todas as respostas e

identidade dos participantes serão mantidas em sigilo. No que diz respeito à coleta de sangue, pode existir desconforto decorrente da entrada da agulha e retirada do sangue. Para minimizar o risco, a coleta de sangue será realizada por técnico de enfermagem devidamente treinado e capacitado, junto à coleta de sangue obrigatória para os exames mensais de rotina.

7. Benefícios: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto (financeiro, por exemplo). Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes à ciência. Os resultados podem trazer benefícios a todos pacientes renais crônicos que realizam hemodiálise.

8. Custos: O (a) Senhor (a) não terá nenhum gasto com a pesquisa, uma vez que os procedimentos serão feitos na própria instituição onde é realizado o tratamento da doença e os materiais para coleta e análise do sangue e suplementos serão disponibilizados pelo pesquisador.

9. Esclarecimentos e dúvidas: Se o (a) Senhor (a) tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com a pesquisadora. Telefone celular: (48) 99933-8783 / E-mail: danihermes@hotmail.com

Se o (a) Senhor (a) estiver de acordo em participar do estudo, garantimos que as informações fornecidas serão confidenciais e só serão utilizadas neste trabalho com a finalidade de gerar conhecimento em saúde. A pesquisadora tem o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Os resultados do estudo poderão ser publicados em revistas científicas, apresentados em congressos ou eventos científicos, sem que seu nome seja mencionado em parte alguma.

CONSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA

Eu,,
portador do RG:.....Telefone para contato:.....,

Concordo de maneira livre e esclarecida em participar da pesquisa:

“EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL POR VIA SUBLINGUAL SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS HEMODIALISADOS”. Além de ter lido e entendido todas as informações fornecidas sobre minha participação na pesquisa, tive oportunidade de discuti-las e fazer perguntas. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas satisfatoriamente. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência e/ou tratamento.

Florianópolis, _____ de _____ de 20____.

Nome e assinatura do paciente

Daniele da Silva Hermes

Prof. Orientador Maicon Kwiecinski, Dr.

APÊNDICE B – Formulário para registro do consumo do suplemento

Nome e número do participante: _____

Data de início: ____/____/____ Suplemento: () 1 () 2

Formulário para registro do consumo do suplemento

Lembre-se de consumir as duas (2) pastilhas de suplemento ao dia por via sublingual, preferencialmente com intervalo de 12 horas cada e entre as refeições. **As pastilhas devem ser consumidas todos os dias, durante trinta (30) dias.** NÃO é permitido mastigar as pastilhas. Em caso de dúvidas em relação ao consumo, entrar em contato com Daniele Hermes pelo telefone (48) 99933-8783 ou pelo e-mail: danihermes@hotmail.com. Durante a pesquisa, NÃO consumir chá verde (infusão), chá mate, chimarrão, vinho tinto ou suco de uva. **No dia seguinte ao término das pastilhas, após os trinta (30) dias, você deverá ir para clínica em jejum de 8 a 12 horas, para realização da última coleta de sangue para a pesquisa, e também deverá levar o frasco do suplemento para ser entregue aos pesquisadores**

Marque um X se você consumiu as 2 pastilhas em cada dia:

1° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
2° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
3° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
4° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
5° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
6° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
7° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
8° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
9° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
10° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
11° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
12° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
13° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
14° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
15° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
16° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
17° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
18° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
19° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
20° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
21° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
22° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
23° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
24° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
25° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
26° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
27° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
28° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
29° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha
30° Dia ____/____/____	() Consumo 1ª pastilha	() Consumo 2ª pastilha

Obrigada pela participação!

APÊNDICE C – Instrumento para coleta de dados

1 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Número da randomização: _____

Nome: _____ Sexo: () F () M

Email: _____ Telefone: _____

Data de nascimento ____/____/____ Idade (em anos completos): _____

Procedência: _____ Escolaridade (em anos completos): _____

Estado civil: () Solteiro (a) () União estável () Casado (a) () Separado (a)
() Divorciado (a) () Viúvo (a) Renda mensal per capita: _____

2 – DADOS CLÍNICOS

Etiologia da DRC: () HAS () DM () Glomerulonefrite () Doença renal policística () Desconhecida
() Outra. Qual? _____

Tempo em HD (em meses completos): _____ Dias/turno: _____

Financiamento da HD: () SUS () Convênio Médico

Comorbidades associadas: _____

Uso de medicamentos/suplementos alimentares? () Não () Sim. Qual (is)? _____

3 – AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Indicadores antropométricos	(M0) Data: ____/____/____
Peso (kg)	
Estatuta (m)	
IMC (kg/m ²)	
CA (cm)	

4 – AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Exames	(M0) Data: ____/____/____	(M1) Data: ____/____/____
TBARS (nmol/mg de prot)		
GSH (μmol/mg de prot)		
PC (mmol/mg de prot)		
MPO (U/mg de prot)		
PCR (mg/L)		
TNF-α (pg/ mg de prot)		
IL-1β (pg/ mg de prot)		
IL-10 (pg/ mg de prot)		
IL-6 (pg/ mg de prot)		

M0: momento basal/ M1: 30 dias após a intervenção

5 – INFORMAÇÕES REFERENTES À INTERVENÇÃO

Número de suplementos ingeridos: _____

Efeitos adversos durante à intervenção: _____

ANEXOS

ANEXO A – Laudo técnico do resveratrol

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Resveratrol 8747	Data de Análise:	13-07-2017
Lote Interno:	17F28-B013-020353	Lote Fabricante:	20170302
Data de Fabricação:	27-03-2017	Data de Validade:	26-03-2019
		Procedência:	
Condições de Armazenamento:	Temperatura até 25 °C	Ordem de Fracionamento:	020352
DCB:	11392	DCI:	-
CAS:	501-36-0	Peso Molecular:	228,246
Fórmula Molecular:	C14H12O3		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição *	Pó branco ou quase branco, com odor característico	Conforme		Fabricante
Sabor	Característico	Conforme		Fabricante
Ponto de Fusão *	258 - 263	260,5	°C	Fabricante
Perda por Dessecação *	≤ 0,5 (3 horas/105°C/2g)	0,23	%	Fabricante
Metais Pesados *	≤ 20	< 20	ppm	Fabricante
Solvente Residual (CG) *	Etanol ≤ 5000	Conforme	ppm	Fabricante
Teor (HPLC) *	Resveratrol ≥ 99,0	100,98	%	Fabricante
Testes Microbiológicos				
Contagem total de bactérias *	≤ 1000	< 10	UFC/g	Fabricante
Fungos e Leveduras *	≤ 100	< 10	UFC/g	Fabricante
Escherichia coli *	Negativo	Negativo		Fabricante
Salmonella *	Negativo	Negativo		Fabricante
Staphylococcus *	Negativo	Negativo		Fabricante
Teste Adicional				
Densidade Aparente *	Informativo (sem compactação)	0,36	g/mL	MGFB-V

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

Conclusão:

Aprovado (X)
Reprovado ()

ANEXO B – Questionário de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SF™)

Avaliação da qualidade de vida para pacientes renais crônicos
(KDQOL-SF™)

Sua Saúde

Esta pesquisa inclui uma ampla variedade de questões sobre sua saúde e sua vida. Nós estamos interessados em saber como você se sente sobre cada uma destas questões.

- 1. Em geral, você diria que sua saúde é: [Marque um ☐ na caixa que descreve da melhor forma a sua resposta.]**

Excelente	Muito Boa	Boa	Regular	Ruim
τ	τ	τ	τ	τ
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

- 2. Comparada há um ano atrás, como você avaliaria sua saúde em geral agora?**

Muito melhor agora do que há um ano atrás	Um pouco melhor agora do que há um ano atrás	Aproximadamente igual há um ano atrás	Um pouco pior agora do que há um ano atrás	Muito pior agora do que há um ano atrás
τ	τ	τ	τ	τ
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

3. Os itens seguintes são sobre atividades que você pode realizar durante um dia normal. Seu estado de saúde atual o dificulta a realizar estas atividades? Se sim, quanto? [Marque um ☐ em cada linha.]

	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta nada
a <u>Atividades que requerem muito esforço</u> , como corrida, levantar objetos pesados, participar de esportes que exigem muito esforço	τ	τ	τ
b <u>Atividades moderadas</u> , tais como mover uma mesa, varrer o chão, jogar boliche, ou caminhar mais de uma hora	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c Levantar ou carregar compras de supermercado.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d Subir <u>vários</u> lances de escada	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e Subir <u>um</u> lance de escada	☐ 1	☐ 2	☐ 3
f Inclinar-se, ajoelhar-se, ou curvar-se	☐ 1	☐ 2	☐ 3
g Caminhar <u>mais do que um quilômetro</u>	☐ 1	☐ 2	☐ 3
h Caminhar <u>vários</u> <u>quarteirões</u>	☐ 1	☐ 2	☐ 3
i Caminhar <u>um</u> <u>quarteirão</u>	☐ 1	☐ 2	☐ 3
j Tomar banho ou vestir-se	☐ 1	☐ 2	☐ 3

4. Durante as 4 últimas semanas, você tem tido algum dos problemas seguintes com seu trabalho ou outras atividades habituais, devido a sua saúde física?

	Sim τ	Não τ
a Você reduziu a <u>quantidade de tempo</u> que passa trabalhando ou em outras atividades	☐ ₁	☐ ₂
b <u>Fez menos</u> coisas do que gostaria	☐ ₁	☐ ₂
c Sentiu dificuldade no tipo de trabalho que realiza ou outras atividades	☐ ₁	☐ ₂
d Teve <u>dificuldade</u> para trabalhar ou para realizar outras atividades (p.ex, precisou fazer mais esforço)	☐ ₁	☐ ₂

5. Durante as 4 últimas semanas, você tem tido algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou outras atividades de vida diária devido a alguns problemas emocionais (tais como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim τ	Não τ
a Reduziu a <u>quantidade de tempo</u> que passa trabalhando ou em outras atividades	☐ ₁	☐ ₂
b <u>Fez menos</u> coisas do que gostaria	☐ ₁	☐ ₂
c Trabalhou ou realizou outras atividades com menos <u>atenção</u> do que de costume.	☐ ₁	☐ ₂

6. Durante as 4 últimas semanas, até que ponto os problemas com sua saúde física ou emocional interferiram com atividades sociais normais com família, amigos, vizinhos, ou grupos?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
τ ☐ ₁	τ ☐ ₂	τ ☐ ₃	τ ☐ ₄	τ ☐ ₅

7. Quanta dor no corpo você sentiu durante as 4 últimas semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Intensa	Muito Intensa
τ ☐ ₁	τ ☐ ₂	τ ☐ ₃	τ ☐ ₄	τ ☐ ₅	τ ☐ ₆

8. Durante as 4 últimas semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho habitual (incluindo o trabalho fora de casa e o trabalho em casa)?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
τ ☐ ₁	τ ☐ ₂	τ ☐ ₃	τ ☐ ₄	τ ☐ ₅

9. Estas questões são sobre como você se sente e como as coisas tem acontecido com você durante as 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da forma como você tem se sentido .

Durante as 4 últimas semanas, quanto tempo...

	Todo o tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhum momento
	τ	τ	τ	τ	τ	τ
a	Você se sentiu cheio de vida?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
b	Você se sentiu uma pessoa muito nervosa?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
c	Você se sentiu tão "para baixo" que nada conseguia animá-lo?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
d	Você se sentiu calmo e tranqüilo?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
e	Você teve muita energia?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
f	Você se sentiu desanimado e deprimido?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
g	Você se sentiu esgotado (muito cansado)?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
h	Você se sentiu uma pessoa feliz?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
i	Você se sentiu cansado?					
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6

10. Durante as 4 últimas semanas, por quanto tempo os problemas de sua saúde física ou emocional interferiram com suas atividades sociais (como visitar seus amigos, parentes, etc.)?

Todo tempo	o A maior	Alguma	Uma pequena	Nenhum
	parte do	parte do	parte do	momento
	tempo	tempo	tempo	
τ	τ	τ	τ	τ
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

11. Por favor, escolha a resposta que melhor descreve até que ponto cada uma das seguintes declarações é verdadeira ou falsa.

	Sem dúvida verdadeiro	Geralmente verdadeiro	Não sei	Geralmente falso	Sem dúvida falso
	τ	τ	τ	τ	τ
a Parece que eu fico doente com mais facilidade do que outras pessoas	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
b Eu me sinto tão saudável quanto qualquer pessoa que conheço	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
c Acredito que minha saúde vai piorar	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
d Minha saúde está excelente	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5

Sua Doença Renal

12. Até que ponto cada uma das seguintes declarações é verdadeira ou falsa para você?

	Sem dúvida verdadeiro	Geralmente verdadeiro	Não sei	Geralmente falso	Sem dúvida falso
a Minha doença renal interfere demais com a minha vida	τ	τ	τ	τ	τ
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Muito do meu tempo é gasto com minha doença renal					
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Eu me sinto decepcionado ao lidar com minha doença renal					
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Eu me sinto um peso para minha família					
	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

13. Estas questões são sobre como você se sente e como tem sido sua vida nas 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor assinale a resposta que mais se aproxima de como você tem se sentido. Quanto tempo durante as 4 últimas semanas...

	Nenhum momento	Uma pequena parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma boa parte do tempo	A maior parte do tempo	Todo o tempo
a	τ	τ	τ	τ	τ	τ
Você se isolou (se afastou) das pessoas ao seu redor?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
b						
Você demorou para reagir às coisas que foram ditas ou que aconteceram?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
c						
Você se irritou com as pessoas próximas?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
d						
Você teve dificuldade para concentrar-se ou pensar?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
e						
Você se relacionou bem com as outras pessoas?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
f						
Você se sentiu confuso?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

14. Durante as 4 últimas semanas, quanto você se incomodou com cada um dos seguintes problemas?

	Não incomodei de forma alguma	me Fiquei de pouco incomodado	um Incomodei-me de forma moderada	Muito incomodado	Extremamente incomodado
	τ	τ	τ	τ	τ
a Dores musculares?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
b Dor no peito?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
c Cãibras?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
d Coceira na pele?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
e Pele seca?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
f Falta de ar?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
g Fraqueza ou tontura?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
h Falta de apetite?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
i Esgotamento (muito cansaço)?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
j Dormência nas mãos ou pés (formigamento)?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5
k Vontade de vomitar ou indisposição estomacal?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5

_L (Somente paciente em hemodiálise)

Problemas com sua via de acesso (fístula ou cateter)? ☐ 1..... ☐ 2..... ☐ 3..... ☐ 4..... ☐ 5

_m (Somente paciente em diálise peritoneal)

Problemas com seu catéter? ☐ 1..... ☐ 2..... ☐ 3..... ☐ 4..... ☐ 5

Efeitos da Doença Renal em Sua Vida Diária

15. Algumas pessoas ficam incomodadas com os efeitos da doença renal em suas vidas diárias, enquanto outras não. Até que ponto a doença renal lhe incomoda em cada uma das seguintes áreas?

	Não incomoda nada	Incomoda um pouco	Incomoda de forma moderada	Incomoda muito	Incomoda extremamente
	τ	τ	τ	τ	τ
a Diminuição de líquido	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Diminuição alimentar?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Sua capacidade de trabalhar em casa?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Sua capacidade de viajar?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
e Depender dos médicos e outros profissionais da saúde?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
f Estresse ou preocupações causadas pela doença renal?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
g Sua vida sexual?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
h Sua aparência pessoal?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

18. Com que frequência, durante as 4 últimas semanas você...

	Nenhum momento	Uma pequena parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma boa parte do tempo	A maior parte do tempo	Todo o tempo
a Acordou durante a noite e teve dificuldade para voltar a dormir?	τ	τ	τ	τ	τ	τ
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
b Dormiu pelo tempo necessário?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6
c Teve dificuldade para ficar acordado durante o dia?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4.....	☐ 5.....	☐ 6

19. Em relação à sua família e amigos, até que ponto você está satisfeito com...

	Muito insatisfeito	Um pouco insatisfeito	Um pouco satisfeito	Muito satisfeito
a A quantidade de tempo que você passa com sua família e amigos?	τ	τ	τ	τ
	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4
b O apoio que você recebe de sua família e amigos?	☐ 1.....	☐ 2.....	☐ 3.....	☐ 4

20. Durante as 4 últimas semanas, você recebeu dinheiro para trabalhar?

	Sim	Não
τ	τ	τ
	$\square_1$	$\square_2$

21. Sua saúde o impossibilitou de ter um trabalho pago?

	Sim	Não
τ	τ	τ
	$\square_1$	$\square_2$

22. No geral, como você avaliaria sua saúde?

[illegible]

Satisfação Com O Tratamento

23. Pense a respeito dos cuidados que você recebe na diálise. Em termos de satisfação, como você classificaria a amizade e o interesse demonstrado em você como pessoa?

Muito ruim	Ruim	Regular	Bom	Muito bom	Excelente	O melhor
τ	τ	τ	τ	τ	τ	τ
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7

24. Quanto cada uma das afirmações a seguir é verdadeira ou falsa?

	Sem dúvida verdadeiro	Geralmente verdadeiro	Não sei	Geralmente falso	Sem dúvida falso
a O pessoal da diálise me encorajou a ser o (a) mais independente possível	τ	τ	τ	τ	τ
.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b O pessoal da diálise ajudou-me a lidar com minha doença renal					
.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Obrigado por você completar estas questões!

ANEXO C – Manual para uso e correção do KDQOL-SF™

MANUAL PARA USO E CORREÇÃO DO " KIDNEY DISEASE AND QUALITY OF LIFE - SHORT FORM (KDQOL-SF™)"

Regras para escore

Valores numéricos precodificados para respostas em algum item do KDQOL-SF™ estão na direção tal que um número mais alto reflete um estado de saúde mais favorável. Por exemplo, uma resposta "nenhum momento" ("none of the time") para o item 10 corresponde a um valor precoce de "5". Entretanto, valores precoces para alguns dos itens do KDQOL-SF™ estão na direção tal que um número menor reflete um estado de saúde mais favorável. Por exemplo, uma resposta "nada" ("not at all") para o item 6 é um estado mais favorável e corresponde a um valor precoce de "1".

O procedimento do escore transforma primeiro os valores numéricos brutos precodificados dos itens de uma possível escala 0-100, que transformados em escores mais altos sempre refletem melhor qualidade de vida. Cada item é colocado em uma escala de 0 a 100, de modo que os escores mais baixos e mais altos estão estabelecidos em 0 e 100, respectivamente. Os escores representam a porcentagem do possível total de escore obtido. A tabela 1 fornece a precodificação necessária para a maioria dos itens do KDQOL-SF™.

Quatro dos itens do KDQOL-SF™ (não listados na tabela 1) requerem instruções adicionais. O item 17 e 22 precisam ser multiplicados por 10 e colocados numa possível escala de 0 a 100. O item 23 está em uma escala precodificada de 1-7. Para recodificar este item subtraia 1 (mínimo possível) do valor precodificado, divida a diferença por 6 (diferença entre mínimo e máximo possível), e então multiplique por 100. O item 16 precisa ser considerado produzindo a escala de função sexual (veja abaixo).

No segundo e último passo no processo de escore, itens na mesma escala ou dimensão são medidos juntos para produzir cada escala. A tabela 2 lista os itens medidos juntos para produzir cada escala. Itens que estão no espaço em branco esquerdo (dados perdidos) não são levados em conta, quando calculados os escores da escala. Daí, escores da escala representam a média para todos os itens respondidos na escala. Se a resposta para o item é "não", o escore da dimensão "Função sexual" deve ser codificada como perdida.

Tabela 1: Passo 1- Recodificando itens

Número dos itens	Categoria de resposta original	Para valor recodificado de
4a-d, 5a-c, 21	1----->	0
	2----->	100
3a-j	1----->	0
	2----->	50
	3----->	100
19a,b	1----->	0
	2----->	33,33
	3----->	66,66
	4----->	100
10, 11a, c, 12a-d	1----->	0
	2----->	25
	3----->	50
	4----->	75
	5----->	100
9b, c, f, g, i, 13e, 18 b	1----->	0
	2----->	20
	3----->	40
	4----->	60
	5----->	80
	6----->	100
20	1----->	100
	2----->	0
1-2, 6, 8, 11b,d, 14a-m, 15a-h,16 a-b 24a-b	1----->	100
	2----->	75
	3----->	50
	4----->	25
	5----->	0
7, 9a, d, e, h, 13a-d,f 18a,c	1----->	100
	2----->	80
	3----->	60
	4----->	40
	5----->	20
	6----->	0

Observação: O item 1 e os itens 7-8 são contados um pouco diferentemente pelos investigadores do New England Medical Center (c.f. Hays et al., 1993).

Tabela 2: Passo 2 - Média dos itens para formar escalas

Escala	Número de Itens	Depois de recodificado pela Tabela 1, média dos seguintes itens
<u>Áreas específicas à IRCT</u>		
Lista de sintomas/problemas	12	14a-k, 1(m)*
Efeitos da doença renal	8	15a-h
Sobrecarga da doença renal	4	12a-d
Papel profissional	2	20, 21
Função cognitiva	3	13b, d, f
Qualidade da interação social	3	13a, c, e
Função sexual	2	16a, b
Sono	4	17, 18a-c
Suporte social	2	19a, b
Estímulo por parte da equipe de diálise	2	24a, b
Satisfação do paciente	1	23
<u>SF-36</u>		
Funcionamento físico	10	3a-j
Função física	4	4a-d
Dor	2	7, 8
Saúde geral	5	1, 11a-d
Bem-estar emocional	5	9b, c, d, f, h
Função emocional	3	5a-c
Função social	2	6, 10
Energia/fadiga	4	9a, e, g, i

Observação: Os itens do SF-36 sobre mudança na saúde (item 2) e saúde geral (item 22) avaliados de 0-10 são contados como itens separados.

* 14l é respondido por aqueles em hemodiálise; 14m é respondido por aqueles em diálise peritoneal.

ANEXO D – Parecer Aprovação do Comitê de Ética

	UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA - UNISUL	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL POR VIA SUBLINGUAL SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES RENAI CRÔNICOS HEMODIALISADOS

Pesquisador: Maicon Roberto Kwiecinski

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71111717.1.0000.5369

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA-UNISUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.244.369

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa para desenvolvimento de Dissertação de Mestrado vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, o qual os autores resumem como: "A principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) é a doença cardiovascular (DCV), cuja patogenia é associada a um estado pró-inflamatório associado com estresse oxidativo. Estas complicações são agravadas pelo próprio tratamento dialítico. Antecedentes científicos apoiam a suplementação de resveratrol como promissora para amenizar estas complicações. No entanto, estudos anteriores já demonstraram que a biodisponibilidade do resveratrol ingerido por via oral pode ser inferior a 1%. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da suplementação de resveratrol por via sublingual sobre marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios em pacientes renais crônicos hemodialisados, em comparação com placebo. O estudo tem desenho de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e será realizado na Clínica do Rim e Hipertensão Arterial (CLINIRIM), localizada em Florianópolis, SC. Os participantes serão randomizados e alocados em dois grupos (n=21/cada): grupo intervenção (GI), que receberá suplementação de resveratrol por via sublingual (50 mg/ 2 vezes ao dia), durante 30 dias e grupo controle (GC), que receberá pastilhas de placebo por via sublingual (2 vezes ao dia), durante 30 dias. Os pacientes serão avaliados/entrevistados na clínica para uma caracterização da condição

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25		
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca	CEP: 88.132-000	
UF: SC	Município: PALHOÇA	
Telefone: (48)3279-1036	Fax: (48)3279-1094	E-mail: cep.contato@unisul.br



UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 2.244.369

clínica, sociodemográfica e antropométrica. Será utilizado o questionário de avaliação da qualidade de vida em pacientes renais crônicos (KDQOL-SF). Amostras de sangue serão coletadas para análises bioquímicas (atividade da mieloperoxidase, peroxidação lipídica, glutatona reduzida, proteínas carboniladas) e imunológicas (proteína C reativa, fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 10). As avaliações serão realizadas no momento basal e após a suplementação. Os resultados desta proposta representam a possibilidade de demonstrar a eficácia de uma suplementação de resveratrol em doses mais baixas em relação àquelas testadas por via oral em estudos anteriores".

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia da suplementação de resveratrol por via sublingual sobre marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios em pacientes renais crônicos hemodialisados, em comparação com placebo. **Objetivo Secundário:** - Descrever o perfil sociodemográfico e clínico da amostra estudada;- Determinar o estado nutricional por meio de indicadores antropométricos (Índice de massa corporal e circunferência abdominal), antes e após a suplementação;- Aplicar o questionário de avaliação de qualidade de vida para pacientes renais crônicos (KDQOL-SFTM), antes e após a suplementação;- Analisar os marcadores de estresse oxidativo: lipoperoxidação, glutatona reduzida (GSH), carbonilação proteica e atividade da mieloperoxidase (MPO) em amostras de sangue, antes e após a suplementação;- Avaliar os marcadores inflamatórios: fator de necrose tumoral (TNF-), interleucina 1 (IL-1), interleucina 10 (IL-10) e proteína C reativa (PCR) em amostras de sangue, antes e após a suplementação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios do estudo superam os possíveis riscos em que os participantes estão submetidos, conforme descrito abaixo pelos autores.

Riscos: "Em relação à suplementação, como explicado nas seções e introdução e metodologia, estudos anteriores com pacientes renais já demonstraram que a dose e o período de suplementação de resveratrol definidos para o presente estudo são seguros. A dose e tempo de suplementação foram definidos com base na literatura por uma nutricionista (mestranda), com auxílio de farmacêutico e médico, vinculados ao Programa de PósGraduação em Ciências da Saúde e Essentia Pharma (fornecedor da suplementação). A mestranda é a nutricionista responsável técnica da Clinirim. A amostra do estudo é composta por pacientes em programa regular de hemodiálise 3 vezes por semana, o que reduz riscos de toxicidade, uma vez que os procedimentos dialíticos são utilizados para depuração do sangue em substituição à função excretora do rim. Além disso, os pacientes com história de hipersensibilidade ao resveratrol serão excluídos do estudo. A coleta dos dados antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura) e a entrevista

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000
UF: SC **Município:** PALHOÇA
Telefone: (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 2.244.369

apresentam riscos mínimos, por serem utilizados métodos não invasivos e serão realizados por profissional nutricionista. Além disso, as questões incluídas nas entrevistas não induzem sofrimentos psicológicos e serão realizadas individualmente. A identidade dos participantes será mantida em sigilo. No que diz respeito à coleta de sangue, pode existir desconforto decorrente da entrada da agulha e retirada do sangue. Para minimizar o risco, a coleta de sangue será realizada por técnico de enfermagem devidamente treinado e capacitado, junto à coleta de sangue obrigatória para os exames mensais de rotina".

Benefícios: "No caso da suplementação ser eficaz, o benefício do paciente será relacionado à redução de sua condição inflamatória e de estresse oxidativo. Não haverá compensação financeira pela participação no estudo. Os participantes irão contribuir com dados que permitirão julgar a eficácia da suplementação de pastilhas de resveratrol de administração por via sublingual para reduzir marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes renais hemodialisados. Esta alternativa visa à prevenção de doença cardiovascular, principal causa de mortalidade desta população. Espera-se também avaliar a influência da suplementação no estado nutricional e na qualidade de vida dos participantes. Desta forma, a presente proposta deve contribuir para o avanço dos estudos da suplementação de resveratrol para pacientes renais com a possibilidade de demonstrar eficácia em doses inferiores em comparação às doses utilizadas em estudos anteriores que avaliaram a suplementação por via oral. Pretende-se apresentar o resultado do estudo em congressos na área de nefrologia ou de nutrição como tema livre ou pôster e realizar publicação em periódicos com Qualis B1 ou superior na área de medicina II. Finalmente, a presente proposta inclui a formação de recursos humanos, uma mestranda e dois estudantes de iniciação científica da UNISUL. Após a análise dos dados desta pesquisa, em caso de resultados significativos, será fornecida a suplementação de pastilhas de 50 mg de resveratrol por via sublingual, duas vezes ao dia, durante 30 dias para os participantes do grupo que em princípio recebeu somente placebo."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente proposta de pesquisa é de reconhecida relevância científica, apresentando-se muito bem embasada, delineada e redigida.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12.

Recomendações:

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
 Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca CEP: 88.132-000
 UF: SC Município: PALHOÇA
 Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br



UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 2.244.369

Expressar no TCLE, de forma simples, clara e completa, o volume de sangue que será coletado, o propósito da coleta (análises que serão realizadas), a instituição para qual será enviado, o tempo de armazenamento, o destino final do material após o processamento (descarte ou armazenamento). E ainda, deve informar que o consentimento para a guarda e utilização do material biológico pode ser retirado a qualquer momento pelo participante de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificadas pendências éticas no protocolo de pesquisa apresentado.

Os autores de modo coerente propõe a inclusão de um grupo controle em uso de placebo e grupo teste em uso da suplementação de resveratrol. E se comprometem a avaliar em dois momentos o estado nutricional, a qualidade de vida dos participantes e obter a cada uma das duas coletas 8 mL de sangue venoso periférico para acompanhar os parâmetros em estudo. Conforme declararam os autores as amostras biológicas serão processadas e analisadas no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sendo este material biológico destinado unicamente à esta pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_939042.pdf	16/08/2017 20:25:03		Aceito
Outros	ANEXO_3_PENDENCIA_2.pdf	16/08/2017 20:19:01	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Outros	ANEXO_2_PENDENCIA_2.pdf	16/08/2017 20:11:30	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Outros	ANEXO_1_PENDENCIA_2.pdf	16/08/2017 20:11:09	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Outros	ANEXO_1_PENDENCIA_1.pdf	16/08/2017 20:10:48	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIAS.pdf	16/08/2017 20:00:38	Daniele da Silva Hermes	Aceito

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
 Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca CEP: 88.132-000
 UF: SC Município: PALHOÇA
 Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br



UNIVERSIDADE DO SUL DE
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 2.244.369

Projeto Detalhado / Brochura <u>Investigador</u>	Projeto_CEP_modificado.pdf	16/08/2017 19:49:58	Daniele da Silva Hermes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.pdf	16/08/2017 19:49:29	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	11/07/2017 15:18:11	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	11/07/2017 15:12:43	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Declaração de Instituição e <u>Infraestrutura</u>	Termo_autorizacao_dados_prontuario.p df	10/07/2017 19:23:09	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Declaração de Instituição e <u>Infraestrutura</u>	declaracao_concordancia_instituicoes.p df	10/07/2017 19:21:44	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	10/07/2017 19:17:55	Daniele da Silva Hermes	Aceito
Outros	Instrumento_coleta_de_dados.pdf	09/07/2017 01:39:28	Daniele da Silva Hermes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

PALHOCA, 29 de Agosto de 2017

Assinado por:
Josiane Somariva Prophiro
(Coordenador)

Endereço: Avenida Pedra Branca, 25
Bairro: Cid.Universitária Pedra Branca CEP: 88.132-000
UF: SC Município: PALHOCA
Telefone: (48)3279-1036 Fax: (48)3279-1094 E-mail: cep.contato@unisul.br

ANEXO E – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RBR-43mg87

Efeito da Suplementação de Resveratrol por Via Sublingual sobre Marcadores de Estresse Oxidativo e Inflamatórios em pacientes Renais Crônicos Hemodialisados

Data de registro: 14 de Set. de 2017 às 22:42

Last Update: 17 de Out. de 2017 às 10:13

Saúde
Ministério da Saúde


REGISTRO BRASILEIRO DE
Ensaios Clínicos

USUÁRIO
danihermes@gmail.com

SUBMISSÕES
001

PENDÊNCIAS
000

Perfil
Painel

SAIR 

PT | ES | EN

Buscar ensaios

[BUSCA AVANÇADA](#)

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

HOME / SUBMISSÕES

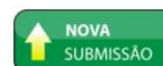
Enviar um novo ensaio clínico

Escolha uma das formas abaixo para enviar um novo ensaio clínico

[Completando o formulário de submissão.](#)

[Enviar um arquivo XML.](#)

Suas submissões



Data de criação	Título da Submissão	Situação
2017/09/14 22:42	Efeito da Suplementação de Resveratrol por Via Sublingual sobre Marcadores de Estresse Oxidativo e Inflamatórios em... (Atualizar)	aprovado