

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA NUTRIÇÃO**

KARLA PEREIRA BALBINO

**CONSUMO ALIMENTAR, BIOMARCADORES DE RISCO
CARDIOMETABÓLICO E MORTALIDADE DE INDIVÍDUOS EM
HEMODIÁLISE (ESTUDO NUGE-HD)**

VIÇOSA - MINAS GERAIS

2020

KARLA PEREIRA BALBINO

**CONSUMO ALIMENTAR, BIOMARCADORES DE RISCO
CARDIOMETABÓLICO E MORTALIDADE DE INDIVÍDUOS EM
HEMODIÁLISE (ESTUDO NUGE-HD)**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, para obtenção do título *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Helen Hermana Miranda Hermsdorff

Coorientadoras: Josefina Bressan
Leidjaira Juvanhol Lopes

VIÇOSA - MINAS GERAIS

2020

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

B172c Balbino, Karla Pereira, 1990-
2020 Consumo alimentar, biomarcadores de risco
cardiometabólico e mortalidade de indivíduos em hemodiálise
(Estudo NUGE-HD) / Karla Pereira Balbino. – Viçosa, MG,
2020.

161 f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Ácidos graxos na nutrição humana. 2. Hemodiálise.
 3. Estado nutricional. 4. Homocisteína. 5. Inflamação.
- I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição.
II. Título.

CDD 22. ed. 613.284

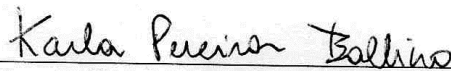
KARLA PEREIRA BALBINO

**CONSUMO ALIMENTAR, BIOMARCADORES DE RISCO
CARDIOMETABÓLICO E MORTALIDADE DE INDIVÍDUOS EM
HEMODIÁLISE (ESTUDO NUGE-HD)**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 20 de fevereiro de 2020.

Assentimento:



Karla Pereira Balbino
Autora



Helen Hermana Miranda Hermsdorff
Orientadora

Dedico esta conquista a Deus, aos meus pais, às minhas irmãs, meu sobrinho e meu esposo que sempre me apoiaram e estiveram ao meu lado em todos os momentos. Vocês são também merecedores dessa vitória.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir chegar até aqui e por todas as bênçãos e oportunidades que coloca em minha vida a cada dia.

Aos meus pais, Carlos Antônio e Maria do Carmo por acreditarem em mim, pelo amor e apoio. Obrigada por serem tão presentes. As suas palavras não são capazes de expressar meu amor, orgulho e gratidão.

As minhas irmãs Isis e Jéssica pela companhia, cuidado e paciência. Ao meu sobrinho e afilhado Gabriel, por ser meu acalento nas horas de lazer e acalmar o meu coração com o seu mais puro e sincero amor.

Ao meu esposo Túlio, pelo companheirismo, paciência e incentivo; e à sua família pelo carinho e torcida constante.

À toda minha família, pelo carinho, apoio e torcida em todos os momentos.

A professora Helen Hermana Miranda Hermsdorff pela orientação, suporte e confiança ao longo dessa trajetória. Obrigada por acreditar em mim e pela grande oportunidade de crescimento profissional e pessoal. Conviver com você foi um valioso aprendizado.

A professora Josefina Bressan, coorientadora, pelas contribuições com o trabalho.

A professora Leidjaira Juvanhol Lopes, coorientadora, pela atenção, apoio e por compartilhar seus conhecimentos de forma tão generosa. Obrigada pelo carinho, incentivo, disponibilidade e pelas valiosas contribuições.

Ao professor Leandro Licursi de Oliveira, coordenador do laboratório de Imunoquímica e Glicobiologia, por toda dedicação, paciência e disponibilidade do seu laboratório para realização das análises de metilação do *LINE-1*.

Aos membros da banca de defesa, agradeço carinhosamente, pelo tempo despendido para a leitura deste trabalho e consequente contribuição para minha formação.

Aos alunos de NUT 311 – Patologia da Nutrição e Dietoterapia II e NUT 312 - Patologia da Nutrição e Dietoterapia III, por me permitirem vivenciar a experiência docente.

Ao Hospital São João Batista, por consentir a realização deste estudo.

Ao Dr. Sérgio Norfino Pinto, coordenador do Serviço de Nefrologia, pela autorização e confiança.

As nutricionistas da hemodiálise Luciane Domingos Marota e Jaqueline Beatriz Silva Costa pelo apoio, companhia e troca de experiências.

A todos os funcionários da hemodiálise pela receptividade, prontidão, ajuda e agradável convívio. Foi um prazer conhecê-los.

À Bárbara, companheira de infância, por dividir comigo angústias e dificuldades deste período, mas também pelas boas conversas e pela ajuda de sempre.

Aos amigos, que mesmo à distância, continuam me apoiando e torcendo por mim e aos amigos da pós-graduação, pela divertida e produtiva convivência nas disciplinas e encontros.

Às amigas Andreza, Priscila e Mônica, com as quais tive a oportunidade de trabalhar e trocar experiências no início do projeto e por terem tornado o trabalho em grupo mais prazeroso. Com vocês, tive a oportunidade de vivenciar o verdadeiro sentido de trabalho em equipe.

À Lílian, pela atenção, amizade, auxílio e apoio durante o todo o período das análises de metilação do *LINE-1*. Foram vários dias de luta e desespero, mas também de muito aprendizado, oportunidade de troca de experiências, risadas e sem o seu ombro amigo tudo teria sido mais difícil.

À Aline Wendling, por todo carinho, dedicação e ajuda na coleta de dados e em todas as atividades realizadas no setor de hemodiálise. Foram ótimas horas de convivência e amizade.

A todos os integrantes do NUPREN, por toda disponibilidade e contribuição para o crescimento do grupo e realização de todas as atividades com muita dedicação, zelo e comprometimento.

Ao “GP Helen” pela amizade, risadas, desabafos, trocas de experiências e pelos momentos de descontração durante as reuniões em grupo.

A FAPEMIG, pela concessão da bolsa de doutorado.

Aos professores da Universidade Federal de Viçosa pelos ensinamentos e sólida formação profissional.

Aos funcionários do Departamento de Nutrição e Saúde, pela disponibilidade e apoio.

Especialmente, agradeço aos pacientes que participaram deste estudo, que mesmo em um momento difícil, me acolheram com imenso carinho. Obrigada pela receptividade, pelos conselhos, pelo exemplo diário de força, esperança e fé. O que aprendi com vocês vai muito além de conhecimentos científicos e levarei por toda a minha vida.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o meu sincero muito obrigada!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

BALBINO, Karla Pereira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2020. **Consumo alimentar, biomarcadores de risco cardiometabólico e mortalidade de indivíduos em hemodiálise (estudo NUGE-HD)**. Orientadora: Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Coorientadoras: Josefina Bressan e Leidjaira Juvanhol Lopes.

A taxa de mortalidade dos indivíduos em hemodiálise (HD) é alta, sendo os eventos cardiovasculares uma das principais causas de morte. A inflamação crônica subclínica e a hiperhomocisteinemia, comuns nessa doença, são fatores associados ao alto risco cardiovascular. Por sua vez, o consumo alimentar habitual e nutrientes específicos exercem papel importante na regulação do estado inflamatório crônico e nutricional, bem como nas concentrações de homocisteína. Diante disso, o objetivo deste estudo foi analisar as inter-relações entre o consumo alimentar habitual, biomarcadores de risco cardiometabólico e mortalidade em indivíduos em HD. Trata-se de um estudo de coorte aberta (NUTrição e GENética nos Desfechos em HemoDiálise – NUGE-HD). Participaram da primeira coleta do estudo (2014) 85 indivíduos (66% homens, 61,6±13,7 anos) em tratamento regular de HD, dos quais foram coletados dados sociodemográficos e de saúde, antropométricos e de composição corporal. O consumo alimentar foi avaliado por meio de questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA). Além disso, foram determinados marcadores de controle metabólico e o óxido nítrico foi utilizado como indicador do estresse oxidativo. Na segunda coleta do estudo (2017), além dos indivíduos da primeira coleta (n=60) foram recrutados novos participantes (n=77) (58,4% homens, 61,7±15,4 anos). Nessa etapa, foram coletados dados sociodemográficos e de saúde (apenas com os novos indivíduos), antropométricos e de consumo alimentar, também por meio de QFCA. Além disso, realizou-se a determinação do potencial inflamatório da dieta pelo cálculo do Índice Inflamatório da Dieta (IID[®]), a avaliação do consumo alimentar de acordo com o grau de processamento dos alimentos pela classificação NOVA e a análise da proteína C-reativa (PCR) e homocisteína. A busca do registro dos óbitos foi feita por meio de consulta aos prontuários médicos no serviço de HD e essas informações foram confirmadas no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Como resultados, durante os três anos de acompanhamento dos participantes da primeira coleta do estudo, 16 pacientes (18,8%) morreram. Pela análise de riscos proporcionais de Cox, a idade (HR=1,319;

IC95%=1,131-1,538), produto cálcio-fósforo (HR=1,111; IC95%=1,031-1,205), ferritina (HR=1,001; IC95%=1,001-1,002), óxido nítrico (HR=1,082; IC95%=1,006-1,164) e ingestão de vitamina C (HR=1,005, IC95%=1,001-1,009) foram positivamente associados à mortalidade. Ferro sérico (HR=0,717; IC95%=0,567-0,907), prega cutânea tricípital (PCT; HR=0,704; IC95%=0,519-0,954), massa magra (MM; HR=0,863; IC95%=0,787-0,945) e a relação entre gordura monoinsaturada/poli-insaturada da dieta (HR=0,022; IC95%=0,001-0,549) foram preditores negativos da mortalidade. Após dois anos de seguimento dos participantes da segunda coleta do estudo, 27 pacientes (19,7%) morreram. Pela análise de caminhos, o IID ($p=0,043$) e a PCR ($p=0,009$) foram positivamente associados à mortalidade, enquanto o Índice de Massa Corporal (IMC) foi negativamente associado à mortalidade ($p=0,022$). Além disso, foi observada relação inversa entre a ingestão de alimentos in natura e minimamente processados e o IID ($p=0,048$). Por fim, pela análise de modelagem de equações estruturais, a concentração de PCR apresentou associação direta e negativa ($p<0,001$) e a relação entre o consumo de ácidos graxos saturados/poliinsaturados associação direta e positiva com as concentrações de homocisteína ($p=0,046$). Ademais, identificou-se que a relação entre a presença de diabetes mellitus e a homocisteína é mediada pela inflamação (PCR; $p=0,022$). Como conclusão, os resultados do presente trabalho indicam a importância do estado nutricional (IMC, PCT e MM) e consumo alimentar (ácidos graxos da dieta, vitamina C e IID), na morbimortalidade de indivíduos em HD, além de fatores inerentes à Doença Renal Crônica (metabolismo ósseo e estresse oxidativo). Ainda, a inflamação apresenta efeito direto e indireto na morbimortalidade dessa população.

Palavras-chave: Ácidos Graxos. Diálise Renal. Estado Nutricional. Homocisteína. Índice Inflamatório da Dieta. Inflamação.

ABSTRACT

BALBINO, Karla Pereira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2020. **Dietary intake, biomarkers of cardiometabolic risk and mortality of hemodialysis subjects (NUGE-HD study)**. Adviser: Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Co-advisers: Josefina Bressan and Leidjaira Juvanhol Lopes.

The mortality rate of individuals on hemodialysis (HD) is high, and cardiovascular events are a major cause of death. Subclinical chronic inflammation and hyperhomocysteinemia, common in this disease, are factors associated with high cardiovascular risk. In turn, habitual food intake and specific nutrients play an important role in regulating chronic inflammatory and nutritional status, as well as in homocysteine concentrations. Therefore, the aim of this study was to analyze the interrelationships between habitual food intake, biomarkers of cardiometabolic risk and mortality in HD subjects. This is an open cohort study (NUtrition and GEnetics in HemoDialysis Outcomes - NUGE-HD). Participated in the first collection of the study (2014) 85 individuals (66% men, 61.6 ± 13.7 years) under regular treatment of HD, from which were collected sociodemographic and health, anthropometric and body composition data. Food intake was assessed by food frequency questionnaire (FFQ). In addition, metabolic control markers were determined and nitric oxide was used as an indicator of oxidative stress. In the second collection of the study (2017), in addition to the individuals of the first collection ($n = 60$), new participants were recruited ($n = 77$) (58.4% men, $61.7 \pm 15,4$ years). At this stage, sociodemographic and health (only with the new individuals), anthropometric and food consumption data were collected, also through the FFQ. In addition, the inflammatory potential of the diet was determined by calculating the Dietary Inflammatory Index (DII[®]), the food consumption assessment according to the degree of food processing by the *NOVA* classification and the analysis of C-reactive protein (CRP) and homocysteine (Hcys). The search for the registration of deaths was done by consulting medical records in the HD service and this information was confirmed in the Brazilian Mortality Information System. As a result, during the three-year follow-up of first collection participants, 16 patients (18.8%) died. By Cox's proportional hazards analysis, age (HR = 1.319; CI 95% = 1.131-1.538), calcium-phosphorus product (HR = 1.111; CI 95% = 1.031-1.205), ferritin (HR = 1.001; CI 95% = 1.001-1.002), nitric oxide (HR = 1.082; CI 95% = 1.006-1.164) and vitamin C intake

(HR = 1.005, CI 95% = 1.001-1.009) were positively associated with mortality. Serum iron (HR = 0.717; CI 95% = 0.567-0.907), triceps skinfold (TSF; HR = 0.704; CI 95% = 0.519-0.954), lean mass (LM; HR = 0.863; CI 95% = 0.787-0.945) and the ratio of dietary monounsaturated/polyunsaturated fat (HR = 0.022; CI 95% = 0.001-0.549) were negative predictors of mortality. After two years of follow-up of participants in the second collection of the study, 27 patients (19.7%) died. By path analysis, the DII[®] ($p=0.043$) and CRP ($p=0.009$) were positively associated with mortality, while the Body Mass Index (BMI) was negatively associated with mortality ($p=0.022$). In addition, an inverse relationship was observed between fresh and minimally processed food intake and DII ($p=0.048$). Finally, by analyzing structural equation modeling, CRP concentration showed a direct and negative association ($p<0.001$) and the ratio of saturated and polyunsaturated fatty acids intake had a direct and positive association with Hcys ($p=0.046$). Moreover, it was found that the relationship between the presence of diabetes mellitus and Hcys is mediated by inflammation (CRP; $p=0.022$). In conclusion, the results of the present work indicate the importance of nutritional status (BMI, TSF and LM) and food consumption (dietary fatty acids, vitamin C and DII), in the morbimortality of HD individuals, in addition to factors inherent to Chronic Kidney Disease (bone metabolism and oxidative stress). Inflammation also has a direct and indirect effect on the morbimortality of this population.

Keywords: Fatty Acids. Renal Dialysis. Nutritional Status. Homocysteine. Diet Inflammatory Index. Inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de Literatura

Figura 1 Metabolismo da homocisteína.....	33
---	----

Metodologia

Figura 2 Delineamento do estudo NUGE-HD, de acordo com anos de coleta.....	38
--	----

Figura 3 Etapas realizadas para obtenção do consumo diário de calorias e nutrientes a partir do Questionário de Frequência de Consumo Alimentar	40
---	----

Artigo 1

Figura 1: Perfil lipídico dos participantes do NUGE-HD.....	66
---	----

Figura 2: Risco cardiovascular e homocisteína plasmática dos participantes do NUGE-HD.....	66
--	----

Artigo 3

Figure 1 Path model of relationships between variables and mortality among hemodialysis subjects.....	96
---	----

Artigo 4

Figure 1 Structural equation model for the relationship between food intake, clinical-nutritional status, inflammation and plasma homocysteine in hemodialysis subjects.....	117
--	-----

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1: Dados, aferições, determinações e índices realizados nas três primeiras coletas (NUGE-HD).....	56
Tabela 2: Equações para a obtenção dos índices antropométricos.....	59
Tabela 3: Características sociodemográficas e clínicas dos participantes do NUGE-HD.....	63
Tabela 4: Consumo alimentar dos participantes do NUGE-HD de acordo com o sexo e idade.....	64
Tabela 5: Artigos publicados com os resultados do NUGE-HD até o momento.....	67

Artigo 2

Table 1 Reference values of biochemical, anthropometric and body composition variables of patients on hemodialysis.....	76
Table 2 Sociodemographic, clinical and lifestyle characteristics of survivors and non-survivors in hemodialysis at three years of follow-up.....	78
Table 3 Biomarkers, nutritional and body composition data of survivors and non-survivors in hemodialysis at three years of follow-up.....	80
Table 4 Hazard ratios (HR)* for all-cause mortality in patients on hemodialysis at three years of follow-up.....	81

Artigo 3

Table 1. Sociodemographic, clinical, nutritional and food intake characteristics of HD survivors and non-survivors at two years of follow-up.....	95
Table 2. Direct, indirect and total effects of the path analysis.....	98

Artigo 4

Table 1 - Median values of plasma homocysteine according to sociodemographic, clinical-nutritional and food intake variables of hemodialysis subjects (n = 129)....	115
Table 2 - Standardized coefficients for the latent variable and adjustment indices of the structural equation model.....	116
Table 3 - Direct, indirect and total coefficients for the mediation relations of the structural equation model.....	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentual
AGB	Área de gordura do braço
AGMI	Ácidos graxos monoinsaturados
AGPI	Ácidos graxos poli-insaturados
AGS	Ácidos graxos saturados
AMBc	Área muscular do braço corrigida
BIA	Bioimpedância elétrica
cm	Centímetros
cm ²	Centímetro quadrado
DCV	Doença cardiovascular
DEP	Desnutrição energético-proteica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMO	Distúrbios minerais e ósseos
DP	Desvio-padrão
DRC	Doença renal crônica
g	Gramas
GS	Gordura saturada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HR	Hazard ratio
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IID	Índice inflamatório da dieta
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilogramas
L	Litro
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

m	Metro
m ²	Metro quadrado
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MLR	Máxima Verossimilhança Robusta
mm	Milímetro
MEE	Modelagem de equações estruturais
n	Tamanho amostral
NUGE-HD	Nutrição e Genética nos desfechos em HemoDiálise
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Oxido nítrico
<i>p</i>	Nível de significância (probabilidade)
PB	Perímetro do braço
PC	Perímetro da cintura
PCR	Proteína C-reativa
PCT	Prega cutânea tricípital
PMB	Perímetro muscular do braço
PTH	Paratormônio
QFCA	Questionário de frequência de consumo alimentar
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF	Fator de necrose tumoral
TRS	Terapia renal substitutiva
TRU	Taxa de remoção da ureia
ω	Ômega
WHO	<i>World Health Organization</i>
μmol	Micromol

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	Doença Renal Crônica e Hemodiálise.....	19
2.2	Morbimortalidade na Hemodiálise.....	23
2.3	Consumo Alimentar e Morbimortalidade.....	25
2.3.1	<i>Perfil de Ácidos Graxos da Dieta.....</i>	<i>26</i>
2.3.2	<i>Índice Inflamatório da Dieta.....</i>	<i>27</i>
2.4	Grau de Processamentos dos Alimentos.....	30
2.5	Consumo Alimentar e Homocisteína.....	32
3	OBJETIVOS.....	36
3.1	Objetivo Geral.....	36
3.2	Objetivos Específicos.....	36
4	METODOLOGIA.....	37
4.1	Local e Desenho do Estudo.....	37
4.2	Aspectos Éticos da Pesquisa.....	37
4.3	Primeira Coleta – 2014.....	39
4.3.1	<i>Dados Sociodemográficos e de Saúde.....</i>	<i>39</i>
4.3.2	<i>Consumo Alimentar.....</i>	<i>39</i>
4.3.3	<i>Medidas e Índices Antropométricos.....</i>	<i>41</i>
4.3.4	<i>Amostras Biológicas.....</i>	<i>42</i>
4.3.5	<i>Determinação do Óxido Nítrico.....</i>	<i>43</i>
4.3.6	<i>Marcadores de Controle Metabólico.....</i>	<i>43</i>
4.4	Segunda Coleta – 2017.....	43
4.4.1	<i>Análise de PCR e Homocisteína.....</i>	<i>44</i>
4.4.2	<i>Cálculo do IID.....</i>	<i>44</i>
4.4.3	<i>Consumo Alimentar de Acordo com o Grau de Processamento dos Alimentos.....</i>	<i>45</i>
4.5	Busca do Registro dos Óbitos.....	47
4.6	Análise de Dados Longitudinal.....	48
4.7	Análise de Dados Seccional.....	50

5	RESULTADOS.....	52
5.1	Artigo 1.....	52
5.2	Artigo 2.....	73
5.3	Artigo 3.....	88
5.4	Artigo 4.....	108
6	CONCLUSÕES GERAIS.....	127
	REFERÊNCIAS.....	128
	APÊNDICES.....	146
	ANEXOS.....	154

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como um conjunto de anormalidades da estrutura e/ou função dos rins que persistem por mais de três meses, com implicações para a saúde (KDIGO, 2013). Esta enfermidade é considerada um grande problema de saúde pública mundial em decorrência do expressivo aumento na sua prevalência e incidência (ABREU, 2013; CRESTANI FILHO, RODRIGUES, 2013). No Brasil, estatísticas registraram aumento gradativo do número de portadores de DRC, com elevada prevalência de tratamento dialítico, totalizando 126.583 pacientes em 2017. Destes pacientes em diálise crônica, 93,1% faziam tratamento por hemodiálise (HD) (THOMÉ et al., 2019).

Apesar dos avanços no tratamento, a mortalidade nos pacientes em HD ainda é elevada, e a doença cardiovascular (DCV) é a causa de morte mais comum nessa população, sendo responsável por cerca de 40% das mortes (WALD et al., 2012; VERBEKE et al., 2011). A hiperhomocisteinemia, característica comum nos indivíduos em HD, é um fator de risco independente para o desenvolvimento de várias doenças, como fibrose arterial prematura, doença cerebrovascular e cardíaca, oclusão coronariana, infarto do miocárdio e tromboembolismo venoso (FORD et al., 2002; MALLAMACI et al., 2002). Além disso, a hiperhomocisteinemia pode promover danos oxidativos aos lipídios, ácidos nucleicos e proteínas e, conseqüentemente, danos endoteliais, devido à capacidade da homocisteína em gerar espécies reativas de oxigênio (STEED; TYAGI, 2011). Por sua vez, a inflamação sistêmica crônica, frequentemente presente nesses indivíduos, é também considerada um dos fatores responsáveis pela elevada mortalidade por DCV e por todas as outras causas (OSORIO et al., 2011).

As causas dessa inflamação são complexas e multifatoriais, incluindo o contato repetido de células mononucleares do sangue com tubos de diálise e membranas de dialisadores, impurezas na água de diálise e/ou solução de diálise, estresse oxidativo, aumento da liberação e diminuição da depuração de citocinas inflamatórias, infecção clínica ou subclínica no acesso vascular e desnutrição (LEMOS et al., 2012). Além disso, a dieta desempenha papel importante na regulação dessa inflamação crônica (ROCHA et al., 2016), uma vez que os diferentes nutrientes ingeridos, com propriedades anti ou pró-inflamatórias, influenciam os marcadores nutricionais,

imunológicos e inflamatórios (SILVEIRA et al., 2018). Um estudo com indivíduos em HD mostrou que o consumo de uma dieta pró-inflamatória, rica em lipídeos e gordura saturada (GS), foi um dos fatores associados à inflamação (KIZIL et al., 2016). Nesse sentido, a avaliação da dieta de acordo com suas propriedades inflamatórias pode ser útil para investigar a interrelação entre dieta, inflamação, DCV e mortalidade. O índice inflamatório da dieta (IID[®]) foi desenvolvido para avaliar o potencial inflamatório da dieta com base nas propriedades pró e anti-inflamatórias de seus vários componentes (SHIVAPPA et al., 2014; CAVICCHIA et al., 2009).

Ao mesmo tempo, a transição nutricional levou à redução do consumo regular de alimentos ricos em fibras, vitaminas e minerais, em contraste com o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados (POPKIN; ADAIR; NG, 2012). Comparados aos alimentos *in natura* ou minimamente processados, os ultraprocessados são altamente calóricos, apresentam maior carga glicêmica e são ricos em GS e *trans*, açúcar de adição e sódio (LOUZADA et al., 2015a; POTI et al., 2015). Devido à sua composição nutricional, esses alimentos podem interferir negativamente no metabolismo lipídico e em outras complicações já prevalentes nos indivíduos em HD, além de afetarem o potencial inflamatório da dieta e, conseqüentemente, a inflamação e o risco cardiovascular (MATHUR; DEVARAJ; JIALAL, 2002). Desta forma, torna-se importante a avaliação da ingestão alimentar destes indivíduos, a fim de verificar a adesão às orientações nutricionais e estabelecer relações do consumo alimentar com comorbidades frequentes na DRC, além de entender melhor seu papel no controle da progressão da doença e dos sintomas urêmicos, na inflamação e no risco de morte (KOVESDY; SHINABERGER; KALANTAR-ZADEH, 2010).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como hipótese que o consumo alimentar habitual e de nutrientes específicos estão associados ao controle metabólico, nutricional e inflamatório de indivíduos em HD, bem como com as concentrações de homocisteína. Ainda, acredita-se que o consumo alimentar e o estado inflamatório possam ser preditores da mortalidade nessa população.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Renal Crônica e Hemodiálise

Segundo a *National Kidney Foundation* (K/DOQI, 2002) é considerado portador de DRC qualquer adulto com idade maior ou igual a 18 anos que, por um período maior ou igual a 3 meses, apresenta taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73m², assim como aqueles com TFG maior que 60 mL/min/1,73m² com alguma evidência de lesão da estrutura renal (anormalidade urinária: hematúria glomerular e/ou microalbuminúria/proteinúria ou alteração em exame de imagem renal, como cálculo ou cisto).

A DRC constitui um grande problema de saúde pública mundial, com elevados custos (aproximadamente 1,4 bilhões de reais por ano no Brasil) (KIRSZTAJN et al., 2011; GONÇALVES et al., 2015). De acordo com o “2010 Global Burden of Disease Study”, a DRC se situava na 27ª posição no índice de mortalidade global em 1990, passando à 18ª em 2010, com mortalidade anual de 16,3 mortes por 100.000 habitantes (LOZANO et al., 2013). Segundo o “Global Kidney Disease 3”, a prevalência estimada de indivíduos com diferentes graus de disfunção renal em vários países varia de 8 a 16%, o que representa um enorme contingente de pessoas que potencialmente necessitarão de terapia renal substitutiva (TRS) se apresentarem progressão da DRC para fases finais (JHA et al., 2013). No Brasil, a prevalência da DRC é de 8,9% na população adulta (BARRETO et al., 2016).

As principais enfermidades responsáveis pela DRC são a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes *mellitus* (DM), as glomerulopatias, a rejeição crônica do enxerto renal, a doença renal policística, as doenças autoimunes, as infecções sistêmicas, as infecções urinárias de repetição, as uropatias obstrutivas e as neoplasias (ROMÃO, 2004; GUERRA-GUERRERO, SANHUEZA-ALVARADO, CACERES-ESPINA, 2012). No Brasil, as causas primárias mais frequentes da DRC terminal em 2017 foram HAS (34%) e DM (31%), seguidos por glomerulonefrite crônica (10%) e rins policísticos (4%) (THOMÉ et al., 2019). A HAS e o DM são as duas principais causas de DRC no Brasil e no mundo, e juntos representam cerca de 60 a 70% dos casos da doença. Essas taxas tendem a crescer nos próximos anos, principalmente pela persistência de hábitos alimentares inadequados e inatividade física. Ressalta-se que,

independente do diagnóstico etiológico da DRC, a presença de dislipidemia, obesidade, consumo de álcool e tabagismo acelera a progressão da doença (BRASIL, 2006; WAKASUGI et al., 2013).

Sobre a classificação da DRC, segundo o KDIGO (2013), é recomendado classificar a doença baseado na causa, na categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria (Quadro 1), o que permite identificar os riscos de desfechos adversos, relacionados ao comprometimento renal e ao óbito. É fundamental estabelecer a causa da DRC para decidir qual será o tratamento específico, a fim de modificar as projeções de risco (KDIGO, 2013). A TFG (em mL/min/1,73m²) deve ser estimada utilizando-se a equação CKD-EPI, a partir da creatinina sérica, considerada atualmente o melhor método para o diagnóstico, classificação e acompanhamento da progressão da DRC. A equação utilizada para o cálculo da TFG é a que se segue:

$$\text{TFG} = 141 \times \min(\text{creatinina sérica (mg/dL)/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina sérica (mg/dL)/k}, 1)^{-1,209} \times \text{idade} - 0,993 \times 1,018 \text{ (se mulher)} \times 1,157 \text{ (se negro)}$$

Em que: k = 0,7 (mulheres); 0,9 (homens)

$$\alpha = -0,329 \text{ (mulheres); } -0,411 \text{ (homens)}$$

min – mínimo

max - máximo

A TFG é dividida em seis categorias (Quadro 1) e sua utilização, associada a outros critérios, é necessária para confirmar o diagnóstico da DRC.

Os marcadores de lesão renal (um ou mais), presentes por mais de três meses, são utilizados como critérios para o diagnóstico da DRC. São eles: albuminúria (> 30 mg/24h; relação albumina/creatinina de 30 mg/g); anormalidades no sedimento urinário; distúrbios eletrolíticos e outros devido a lesões tubulares; anormalidades detectadas por exame histológico; anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem; história de transplante renal e TFG < 60 mL/min/1,73m² (categorias de TFG G3a – G5) (KDIGO, 2013).

Quadro 1: Probabilidade para doença renal crônica, baseada na causa, na taxa de filtração glomerular e na albuminúria.

Causa	Categoria	TFGe*	Albuminúria (proteinúria)**		
			A1(<30)	A2(30-300)	A3(>300)
Doença glomerular	G1	≥90	-	+	++
Doença túbulo-intersticial	G2	60-89	-	+	++
Doença vascular	G3a	45-59	+	++	+++
	G3b	30-44	++	+++	+++
Doença congênita	G4	15-29	+++	+++	+++
Doença cística	G5	<15	+++	+++	+++

*TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada em mL/min/1,73m²; **mg/g creatinina. Risco para DRC:

(-): Baixo risco (ausência de DRC se não houver outros marcadores de lesão renal); (+): Risco moderadamente aumentado; (++): Alto risco; (+++): Muito alto risco.

Fonte: KIRSZTAJN et al., 2014.

O tratamento da DRC compreende duas fases distintas: a fase não dialítica do tratamento, também conhecida como tratamento conservador, e a fase de TRS ou terapia dialítica (CUPPARI, 2014; GONÇALVES et al., 2015). Na fase não dialítica, o tratamento da DRC tem como principais objetivos retardar o ritmo de progressão da disfunção renal, prevenir as complicações, tratar as comorbidades e preparar o paciente para TRS (CUPPARI, 2014). A TRS compreende os tratamentos dialíticos, como a hemodiálise (HD) e a diálise peritoneal, e o transplante renal. Esses métodos são utilizados em pacientes nos quais a função renal esteja reduzida, a ponto de impedir a manutenção adequada da homeostase, resultando em uremia e perda da regulação de líquidos e eletrólitos, situação inevitavelmente fatal se não houver intervenção eficaz (GONÇALVES, ANDREOLI, CANZIANI, 2013; BRASIL, 2014).

O início do tratamento dialítico é indicado de acordo com a TFG. Pacientes que apresentam TFG menor ou igual a 10 mL/min/1,73 m², nos quais o tratamento conservador não é capaz de manter a qualidade de vida sem prejuízo do estado nutricional, ou aqueles que apresentam agravamento de complicações crônicas da uremia, devem ser considerados elegíveis para início de tratamento dialítico (NKF-K/DOQI, 2002; NKF-K/DOQI, 2006; LUGON, STROGOFF, WARRAK, 2010).

No Brasil, o número total de pacientes em diálise crônica em 2017 foi estimado em 126.583. Esse número indica um aumento de 3.758 pacientes (3%) em um ano.

Destes indivíduos em diálise crônica, 92,1% faziam tratamento por HD (THOMÉ et al., 2019). A HD é o processo de transferência de massa entre o sangue e o líquido de diálise, que ocorre com o auxílio de uma fístula arteriovenosa e é modulado por uma membrana semipermeável artificial. Nesse processo, a remoção de solutos do plasma é realizada por difusão, baseada no gradiente de concentração do soluto entre o sangue e o dialisato, embora também ocorra a difusão de substâncias do dialisato para o compartimento sanguíneo (por exemplo, o bicarbonato) (CHEUNG, 2009; MANFREDI et al., 2011). A HD é realizada habitualmente três vezes por semana e com durações variadas de três a quatro horas em cada sessão, em uma rotina rígida que restringe a independência do paciente (NKF-K/DOQI, 2006).

Este método é indicado preferencialmente nos pacientes com compleição física grande sem função renal residual, com redução importante da função renal peritoneal documentada ou extensas aderências abdominais, que limitem o fluxo do dialisato, com doenças intestinais inflamatórias ou isquêmicas, ostomias, episódios frequentes de diverticulite, hipertrigliceridemia grave, alto risco cardiovascular ou falta de estrutura doméstica para o autocuidado (LUGON, STROGOFF, WARRAK, 2010).

A adequação da diálise envolve a monitoração das condições clínicas do paciente, assim como a mensuração da quantidade (dose) de diálise, que pode ser feita por meio da medida dos índices de remoção da ureia, isto é, a taxa de redução da ureia (TRU) e o Kt/V de ureia. A TRU (%) é calculada a partir dos valores séricos de ureia pré e pós-diálise e recomenda-se obter valor mínimo de 65% (GONÇALVES, ANDREOLI, CANZIANI, 2013). A razão Kt/V , por sua vez, representa o *clearance* fracional, ou seja, quantas vezes a água corporal de um paciente foi totalmente depurada de um soluto. Nessa fórmula, K é o *clearance* do dialisador, t é o tempo de diálise e V é o volume de água corpórea do paciente, expressando uma proporção de volumes e, portanto, um valor adimensional. Geralmente, utiliza-se o Kt/V de ureia calculada pela equação de Daugirdas II (NKF-K/DOQI, 2006). Recomenda-se monitorar mensalmente se a dose de diálise prescrita foi atingida, mantendo Kt/V maior que 1,2. Na presença de Kt/V inferior ao recomendado, devem-se adotar medidas como aumento da superfície da membrana, da duração e frequência das sessões de HD, do fluxo de sangue e da solução de diálise. Se o Kt/V estiver baixo, deve-se investigar a possibilidade de

disfunção do acesso vascular pela presença de recirculação, estenose ou vasos colaterais, levando ao baixo fluxo (NKF-K/DOQI, 2006).

2.2 Morbimortalidade na Hemodiálise

A taxa de mortalidade em pacientes em HD permanece elevada (COOPER et al., 2010; JAGER et al., 2011), apesar das consideráveis melhorias no apoio médico e técnico a esses pacientes nos últimos anos. No Brasil, o número estimado de mortes em 2017 foi de 25.187 indivíduos em diálise, correspondendo a uma taxa de mortalidade bruta de 19,9% durante o ano (THOMÉ et al., 2019).

Aproximadamente uma em cada 10 pessoas em diálise morre por ano, e a DCV é considerada a causa de morte mais comum (THOMPSON et al., 2015). A patogênese da DCV nesse grupo inclui tanto fatores de risco tradicionais, como idade avançada, HAS, DM, obesidade, tabagismo e dislipidemia (DE JAGER et al., 2009; SARNAK et al., 2003), quanto fatores relacionados à uremia, como a presença de várias comorbidades, sobrecarga hídrica, hiperfosfatemia, produto cálcio-fósforo elevado, anemia, hipertrofia ventricular esquerda, inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial, resistência à insulina, hiperhomocisteinemia e níveis elevados de lipoproteína (a) (SARNAK et al., 2003; STENVINKEL et al., 2008; KENDRICK, CHONCHOL, 2008).

A inflamação sistêmica está frequentemente presente nos indivíduos em HD, desempenhando papel fundamental na desnutrição energético-proteica (DEP) e outras comorbidades, e na mortalidade por DCV e todas as outras causas (ZARGARI; SEDIGHI, 2015). De fato, o aumento da liberação ou ativação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) ou fator de necrose tumoral (TNF), assim como da proteína de fase aguda (proteína C-reativa - PCR), podem suprimir o apetite, causar proteólise muscular e hipoalbuminemia (ZARGARI; SEDIGHI, 2015).

Nesse contexto, a inflamação avaliada pela PCR está presente em 30% a 60% dos indivíduos norte-americanos e europeus em diálise (DON et al., 2010). A PCR está associada ao desenvolvimento de doença arterial coronariana mesmo na ausência de dislipidemia, sendo considerada preditor de mortalidade e fator de risco independente para DCV em pacientes em HD (PANICHI et al., 2008; BAZELEY et al., 2011; NAKAGAWA et al., 2015). Bazeley et al. (2011) observaram associação positiva entre PCR > 10 mg/L e morte cardiovascular nesses indivíduos.

Por sua vez, a DEP é também fator de risco importante para a mortalidade nesta população, e resulta da ingestão alimentar deficiente em consequência de inapetência, distúrbios hormonais e gastrointestinais, restrições alimentares, uso de medicamentos que podem interferir na absorção de nutrientes, diálise insuficiente e presença constante de enfermidades associadas ao estado de toxicidade urêmica que, por si só, são hipercatabólicos e estão associados à presença de estado inflamatório (CARRERO et al., 2013).

Por outro lado, ao contrário da população geral, maior Índice de Massa Corporal (IMC) nos indivíduos em HD está associado a menor mortalidade (PARK et al., 2013; VASHISTHA et al., 2014), fato apresentado como “paradoxo da obesidade” na literatura (KALANTAR-ZADEH et al., 2005).

Ademais, a presença de estresse oxidativo também tem sido relacionada ao aumento da mortalidade (SMALL et al., 2012), uma vez que pode desempenhar papel importante no risco cardiovascular e na patogênese da aterosclerose, anemia e desnutrição presentes nestes pacientes (BREITLING et al., 2011; OSORIO et al., 2011, EPIFÂNIO et al., 2018a). O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre atividade pró-oxidante e sistemas antioxidantes (LOCATELLI et al., 2003), sendo idade avançada, DM, inflamação, excesso de toxinas urêmicas, bioincompatibilidade de membranas de diálise (ELKABBAJ et al., 2013) e a terapia com ferro intravenoso (FISHBANE; MATHEW; VAZIRI, 2014) as principais causas do aumento da atividade pró-oxidante (LOCATELLI et al., 2003).

Nesse sentido, o óxido nítrico (ON) sob condições de estresse oxidativo, é depletado e o peroxinitrito (ONOO⁻) se acumula, o que pode resultar em vasoconstrição, inflamação e comprometimento da função vascular e renal (MODLINGER; WILCOX; ASLAM, 2004).

Por fim, a hiperhomocisteinemia, definida como níveis anormalmente elevados de homocisteína sérica ($\geq 15 \mu\text{mol/L}$) (JAGER et al., 2001), está presente em 80 a 100% dos pacientes em HD (KHARLAMOVA; IL'ICHEVA, 2013). Isso ocorre devido ao aumento da meia-vida da homocisteína em pacientes com DRC, causada pela redução significativa da sua depuração pelo rim (MANNIS et al., 2001). A hiperhomocisteinemia está associada à aterosclerose e é um fator de risco independente para a DCV, levando à maior mortalidade nesses indivíduos (MALLAMACI et al.,

2005; JAMISON et al., 2007). Estudos mostraram que a hiperhomocisteinemia acelera a aterosclerose e o desenvolvimento de trombose pela inibição do crescimento de células endoteliais, inflamação vascular, reendotelização pós-lesão e biossíntese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (JAMALUDDIN et al., 2007; KHARLAMOVA; ILICHEVA, 2013).

Diante do exposto, ressalta-se a importância de se verificar a influência da inflamação, estresse oxidativo e homocisteína como biomarcadores preditores da mortalidade em pacientes em HD. Além disso, uma vez que a dieta habitual pode interferir nesses biomarcadores, torna-se necessário investigar o seu papel, já que essa relação ainda é pouco estudada nessa população.

2.3 Consumo Alimentar e Morbimortalidade

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as DCV, câncer, DM e obesidade, são responsáveis por 40 milhões de mortes por ano, equivalente a 70% de todas as mortes no mundo (ISLAM et al., 2014; WHO, 2017). A dieta é um importante fator de risco para o desenvolvimento e morte por DCNT (LIM, 2012), uma vez que globalmente ocorreram intensas mudanças nos padrões de consumo alimentar da população (MONTEIRO et al., 2013). Houve aumento no consumo de alimentos ultraprocessados, com alto teor de açúcar, sal e gorduras saturadas e *trans*, e diminuição na ingestão de alimentos como frutas, hortaliças, leguminosas, grãos integrais e oleaginosas (HYSENI et al., 2017). Desde a década de 1990, as vendas de alimentos ultraprocessados vêm se expandindo intensamente no Brasil e, de modo geral, em todos os países de renda média (MONTEIRO et al., 2013).

Por sua vez, uma dieta equilibrada desempenha papel importante na prevenção e tratamento das DCNT (ROSA et al., 2015). Nesse sentido, a epidemiologia nutricional, através dos métodos de avaliação do consumo alimentar, torna-se importante para investigar a associação entre a dieta e os desfechos em saúde, uma vez que no contexto mundial os fatores nutricionais desempenham importante papel na morbimortalidade das DCNT (KAC; SICHIERI, GIGANTE, 2007).

2.3.1 Perfil de Ácidos Graxos da Dieta

Hábitos alimentares saudáveis podem reduzir o risco de doenças crônicas, mediante modulação do metabolismo lipídico, do estado inflamatório e do estresse oxidativo (HERMSDORFF et al., 2010; HERMSDORFF et al., 2012), todos relacionados ao risco de DCV. Desta forma, o perfil de ácidos graxos da dieta tem sido discutido pelo seu efeito na modulação do metabolismo lipídico e na ocorrência de doenças crônicas relacionadas (BRESSAN et al., 2009; VOLP et al., 2010; BHUPATHIRAJU, TUCKER, 2011).

Nesse sentido, o consumo excessivo de ácidos graxos saturados (AGS) está associado ao desenvolvimento e progressão das DCV e aumento das concentrações de lipoproteínas, como a LDL, favorecendo a oxidação da mesma e o desenvolvimento de placa aterosclerótica (CHOW, 2008; HERMSDORFF et al., 2012b; SANTOS et al., 2013; XAVIER et al., 2013). Os AGS também favorecem o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, devido à ativação de receptores *toll-like* (TLR), em particular, o TLR-4. Desta forma, fatores de transcrição, como o fator nuclear *kappa B* (NF- κ B), são estimulados, resultando na síntese de citocinas pró-inflamatórias. O consumo desses ácidos graxos também está associado ao estresse oxidativo, levando à produção de lipídios aterogênicos e LDL e fosfolipídios oxidados que, por sua vez, vão desencadear uma resposta inflamatória (BRESSAN et al., 2009; NAVARRO et al., 2016, ROCHA et al., 2016).

Em relação aos ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), o tipo comumente encontrado na natureza é o oleico (18:1), da série ω (ômega)-9, o qual se apresenta em alto teor no azeite de oliva (de 55 a 85% do total de ácidos graxos), sendo sua principal fonte na alimentação (OI-KANO et al., 2007; SANTOS et al., 2013, LOPES et al., 2016). O azeite de oliva e o ácido oleico apresentam propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e têm efeitos benéficos no sistema cardiovascular, diminuindo a inflamação e o estresse oxidativo (FITÓ, de la TORRE, COVAS, 2007; BERMUDEZ et al., 2011; CARRILLO, CAVIA MDEL, ALONSO-TORRE, 2012). Uma dieta rica em azeite de oliva foi capaz de diminuir o estresse oxidativo plasmático em seres humanos (BRUGÈ et al., 2012). A substituição dos AGS por AGMI aumenta o HDL (lipoproteína de alta densidade) e diminui o LDL e os triglicerídeos, além de tornar as

LDL menos susceptíveis à oxidação (GILLINGHAM et al., 2011; SANTOS et al., 2013).

Por sua vez, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) são representados, principalmente, pelos ácidos graxos ω -3 e ω -6. Em uma revisão sobre os efeitos do consumo de AGPI, foi demonstrada sua associação a melhoras hemodinâmicas cardíaca e vascular, das concentrações de triglicérides e da função endotelial, além de provável regulação de trombose, inflamação e arritmia (MOZAFFARIN; WU, 2011). O consumo de AGPI, particularmente os de cadeia longa da série ω -3, é recomendado para prevenir DCV (LICHTENSTEIN et al., 2006; ECKEL et al., 2014), devido aos seus efeitos antitrombóticos, antioxidantes, anti-inflamatórios e antiarrítmicos nos miócitos cardíacos (LEAF, 2001; MORI, 2004; MORI, BEILIN, 2004) e redução do estresse oxidativo (CALVIELLO et al., 2013; MOZAFFARIAN, WU, 2012). Como visto anteriormente, a DCV é a principal causa de morte entre indivíduos em HD e, desta forma, a mudança no perfil de ácidos graxos consumidos poderia ser uma alternativa promissora, a fim de modular o estresse oxidativo e melhorar as concentrações plasmáticas de homocisteína e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade.

2.3.2 Índice Inflamatório da Dieta

A dieta e vários componentes alimentares apresentam associação direta com o estado inflamatório (ROCHA et al., 2016; SILVEIRA et al., 2018). Assim, a dieta mediterrânea, composta por alimentos como frutas, azeite de oliva, vinho e oleaginosas apresenta propriedades anti-inflamatórias (SALAS-SALVADÓ et al., 2008; URPI-SARDA et al., 2012), efeito também atribuído a alguns de seus compostos bioativos, como os polifenóis (MEDINA-REMÓN et al., 2017). Por outro lado, o consumo elevado de carnes vermelhas, alimentos ultraprocessados e GS apresenta característica mais pró-inflamatória (LEY et al., 2014; HERIEKA, FARAJ, ERRIDGE, 2016).

Desta forma, a adesão a padrões alimentares mais saudáveis, caracterizado pelo maior consumo de alimentos à base de plantas, como frutas e hortaliças, oleaginosas e grãos integrais, ajuda a prevenir e diminuir o risco de DCV (GROSSO et al., 2017a; ZHENG et al., 2018). Além disso, a ingestão de polifenóis, que são antioxidantes capazes de diminuir o estresse oxidativo e a inflamação através da eliminação de

radicais livres (HUSSAIN et al., 2014), está associada à diminuição do risco de mortalidade geral e relacionada às DCV (GROSSO et al., 2017b).

Nesse sentido, a caracterização da dieta de acordo com suas propriedades inflamatórias pode ser útil para investigar a relação entre dieta, DCV e mortalidade. Desta forma, em 2009, pesquisadores da Universidade da Carolina do Sul desenvolveram e validaram um índice para avaliar o efeito inflamatório da dieta, denominado IID. Para isso, foi criado um score para cada alimento e constituinte dentro de um intervalo que iria do mais anti-inflamatório ao mais pró-inflamatório. Para essa primeira versão, foram utilizados 929 artigos publicados entre 1950 e 2007, que avaliaram a associação entre alimentos e componentes alimentares e marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF e PCR). Cada parâmetro alimentar era avaliado pelo aumento (+1), diminuição (-1) ou nenhum efeito (0) nestes marcadores inflamatórios (CAVICCHIA et al., 2009).

Mais tarde, em 2014, o IID foi revisado e aperfeiçoado, utilizando 1.943 artigos publicados até 2010, baseado em 45 parâmetros alimentares (ácido fólico, AGMI, AGPI, álcool, β -caroteno, cafeína, carboidratos, chá verde/preto, colesterol, energia, eugenol, ferro, fibras, flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavononas, flavanóis, antocianidinas, GS, gordura total, gordura *trans*, magnésio, ω -3, ω -6, proteínas, riboflavina, selênio, tiamina, vitamina A, vitamina B3, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, zinco, orégano, alecrim, cebola, alho, gengibre, açafrão, cúrcuma e pimenta) e em um banco de dados de consumo alimentar em nível mundial, envolvendo 11 populações. Embora o IID avalie o potencial inflamatório da dieta como um todo, ele foi criado utilizando artigos que avaliaram o efeito de cada parâmetro alimentar de forma isolada na inflamação (SHIVAPPA et al., 2013; SHIVAPPA et al., 2014).

Algumas meta-análises com população não-dialítica observaram relação entre os scores do IID e a mortalidade. Uma meta-análise de 12 estudos encontrou um risco 23% maior de morte por todas as causas, comparando a categoria mais alta *versus* a mais baixa do IID (NMAZI, LARIJANI, AZADBAKHT, 2018; GARCIA-ARELLANO et al., 2018). Outra meta-análise de quatorze estudos mostrou associação entre o aumento do potencial inflamatório da dieta e o risco de DCV e mortalidade relacionada. Os autores desta meta-análise ainda apontam que aumentar a ingestão de componentes

alimentares saudáveis e anti-inflamatórios, como frutas e vegetais de folhas verdes, e diminuir a ingestão de componentes pró-inflamatórios, como carnes processadas e bebidas adoçadas com açúcar, podem desempenhar um papel vital na redução do risco de DCV e mortalidade relacionada (SHIVAPPA et al., 2018).

Ainda, estudos de coorte prospectivos com indivíduos sem DRC também observaram associação entre os scores do IID e mortalidade. Um estudo observou aumento de 16% no risco de morte por todas as causas quando o IID era mais alto (HODGE et al., 2018). Em outra grande coorte de adultos multiétnicos, uma dieta pró-inflamatória, avaliada pelo IID, foi associada a maior mortalidade por todas as causas, DCV e por câncer em homens e mulheres. Além disso, o risco de morte por todas as causas aumentou em 3% por aumento de um ponto no escore do IID (PARK et al., 2018). Por fim, em um estudo prospectivo com adultos japoneses, o aumento do potencial inflamatório da dieta, demonstrado pelos maiores scores do IID, foi associado ao aumento na mortalidade por todas as causas, DCV e doença cardíaca coronária (OKADA et al., 2019).

Sabe-se que indivíduos em HD apresentam ingestões inadequadas de nutrientes devido à falta de apetite, restrições alimentares, mudanças no paladar, consumo de vários medicamentos, depressão e comorbidades (DUKKIPATI; KOPPLE, 2009). Ao mesmo tempo, para o controle da hiperpotassemia, distúrbio metabólico frequente nesses pacientes, há necessidade de restrições na ingestão de alguns grupos alimentares, os quais são também fontes de micronutrientes, fibras alimentares e fitoquímicos com ação antioxidante e anti-inflamatória. Estudos têm mostrado que grande parte dos indivíduos em HD apresenta deficiência de minerais (zinco e selênio, por exemplo) e vitaminas (vitaminas C e E), bem como de nutrientes com ação antioxidante no organismo (MAFRA, COZZOLINO, 2004; RUCKER, THADHANI, TONELLI, 2010; TAKOULI et al., 2010; SINGER et al., 2008), o que pode impactar de forma negativa o potencial inflamatório da sua dieta.

Esse padrão alimentar restritivo nos indivíduos em HD, associado ao quadro inflamatório crônico, pode resultar em desequilíbrio entre formação e eliminação de espécies reativas de oxigênio (De CASTRO et al., 2014). Portanto, a defesa antioxidante destes pacientes fica comprometida, o que pode contribuir para aumentar o risco de DCV (LOBO et al., 2010; RUCKER, THADHANI, TONELLI, 2010). Desta

forma, torna-se relevante investigar o efeito de nutrientes específicos e do IID sobre a alta mortalidade apresentada por esses pacientes.

2.4 Grau de Processamento dos Alimentos

O processamento de alimentos é definido como a alteração dos alimentos em todo o seu estado natural para aumentar sua segurança, tempo de armazenamento, conveniência e palatabilidade (ADAMS; WHITE, 2015). Neste contexto, surge a classificação NOVA, proposta pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em que os alimentos são classificados em quatro grupos, de acordo com a extensão e finalidade de seu processamento: alimentos *in natura* e minimamente processados – Grupo 1; ingredientes culinários processados – Grupo 2; alimentos processados – Grupo 3; e alimentos ultraprocessados – Grupo 4 (MONTEIRO et al., 2016).

Alimentos *in natura* são partes comestíveis de plantas ou de animais e também cogumelos e algas e a água logo após sua separação da natureza. Alimentos minimamente processados são alimentos *in natura* submetidos a processos como remoção de partes não comestíveis ou não desejadas dos alimentos, secagem, desidratação, trituração ou moagem, fracionamento, torra, cocção apenas com água, pasteurização, refrigeração ou congelamento, acondicionamento em embalagens, empacotamento a vácuo, fermentação não alcoólica e outros processos que não envolvem a adição de substâncias como sal, açúcar, óleos ou gorduras ao alimento *in natura* (MONTEIRO et al., 2016).

O Grupo 2 inclui substâncias extraídas diretamente de alimentos do Grupo 1 ou da natureza e consumidas como itens de preparações culinárias. Os processos envolvidos com a extração dessas substâncias incluem prensagem, moagem, pulverização, secagem e refino. O Grupo 3 inclui produtos fabricados com a adição de sal ou açúcar, e eventualmente óleo, vinagre ou outra substância do Grupo 2, a um alimento do Grupo 1, sendo em sua maioria produtos com dois ou três ingredientes. Os processos envolvidos com a fabricação desses produtos podem envolver vários métodos de preservação e cocção e, no caso de queijos e de pães, a fermentação não alcoólica. Já o Grupo 4 é constituído por formulações industriais feitas tipicamente com cinco ou mais ingredientes (MONTEIRO et al., 2016).

Os alimentos ultraprocessados apresentam um perfil nutricional desfavorável e impactam negativamente a qualidade nutricional da alimentação, uma vez que são altamente calóricos e ricos em açúcar de adição, GS, gordura *trans* e sódio (MONTEIRO et al., 2018a). Comparado aos alimentos *in natura* ou minimamente processados, a fração relativa a alimentos ultraprocessados apresenta 2,5 vezes mais energia por grama, duas vezes mais açúcar de adição, 1,5 vez mais gorduras em geral e saturadas e oito vezes mais gorduras *trans*, além de teores inferiores de fibras (3 vezes menos) e de proteínas (2 vezes menos) (LOUZADA et al., 2015a), mostrando o potencial desses alimentos em aumentar o risco de obesidade, DM, DCV e alguns tipos de câncer (LOUZADA et al., 2015b).

Estudos têm demonstrado associação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e fatores de risco cardiometabólico, como síndrome metabólica (TAVARES et al., 2012; LAVIGNE-ROBICHAUD et al., 2018), excesso de peso e obesidade (MONTEIRO et al., 2018b; JUUL et al., 2018; MENEGUELLI et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2019), HAS e perfil lipídico (colesterol total e LDL) (MENDONÇA et al., 2017; RAUBER et al., 2015; RINALDI et al., 2016; TAVARES et al., 2012) e até mesmo sua influência sobre a mortalidade por DCV, acidente vascular cerebral e por todas as causas (MOREIRA et al., 2015; MOREIRA et al., 2018; SCHNABEL et al., 2019).

Por outro lado, os alimentos *in natura* e minimamente processados tendem a manter suas propriedades e características nutricionais. As combinações benéficas de fitoquímicos, antioxidantes, fibra e gorduras monoinsaturadas oferecidas por frutas, legumes, hortaliças, grãos integrais e azeite de oliva, que estão entre as principais características desse grupo de alimentos, podem atuar em conjunto para diminuir o estresse oxidativo e a resposta inflamatória, melhorar a oxidação de lipídeos e a sensibilidade à insulina e diminuir o risco cardiometabólico (ESMAILLZADEH et al., 2006; SLEETH et al., 2010; FERNANDEZ, WEST, 2005; LOPEZ et al., 2011).

A transição nutricional levou a intensas mudanças nos padrões de consumo alimentar da população, visto que houve uma progressiva e rápida substituição dos alimentos *in natura* ou minimamente processados e de ingredientes culinários por alimentos ultraprocessados (MONTEIRO et al., 2013), principalmente pela

praticidade de consumo e baixo custo (JUUL; HEMMINGSSON, 2015). Associado a esse quadro, em consequência das diversas restrições alimentares frequentemente recomendadas para indivíduos em HD, o consumo de frutas, hortaliças e grãos integrais fica limitado (KALANTAR-ZADEH et al., 2015), o que leva a uma dieta de pior qualidade e ingestão aumentada de alimentos ultraprocessados, refletindo no potencial inflamatório da dieta desses indivíduos. Em um estudo com essa população, 58,8% dos pacientes avaliados relataram consumir algum tipo de alimento ultraprocessado (WATANABE et al., 2016).

Desta forma, a utilização de uma classificação que categoriza os alimentos de acordo com o propósito e extensão do processamento torna-se relevante nessa população, uma vez que os diferentes grupos de alimentos podem influenciar o perfil inflamatório da dieta. Uma vez que são inexistentes estudos dessa natureza na literatura científica com indivíduos em HD, verifica-se a necessidade de explorar essa associação, já que a dieta tem efeito sobre a inflamação e, conseqüentemente, no risco cardiovascular e na mortalidade desses pacientes.

2.4 Consumo Alimentar e Homocisteína

A homocisteína, aminoácido sulfurado formado a partir da desmetilação da metionina, é metabolizada por duas vias: remetilação e transulfuração. O ácido fólico participa da via de remetilação através do ciclo do folato, no qual o 5-metiltetrahidrofolato pode doar um grupamento metil para a homocisteína, transformando-a novamente em metionina. Essa reação é catalisada pela enzima metionina sintetase, que tem como cofator a vitamina B12 (CARDOSO, 2009; VANNUCCHI, MELO, 2009). Já na via de transulfuração, por meio de uma reação irreversível, ocorre condensação da homocisteína e da serina, formando assim a cistationina, sendo essa reação catalizada pela enzima cistationina β sintetase, que tem como cofator a vitamina B6. Posteriormente, a cistationina é hidrolisada em cisteína, reação catalizada pela γ -cistationase, que também é dependente de vitamina B6 (STEED; TYAGI, 2011) (Figura 1).

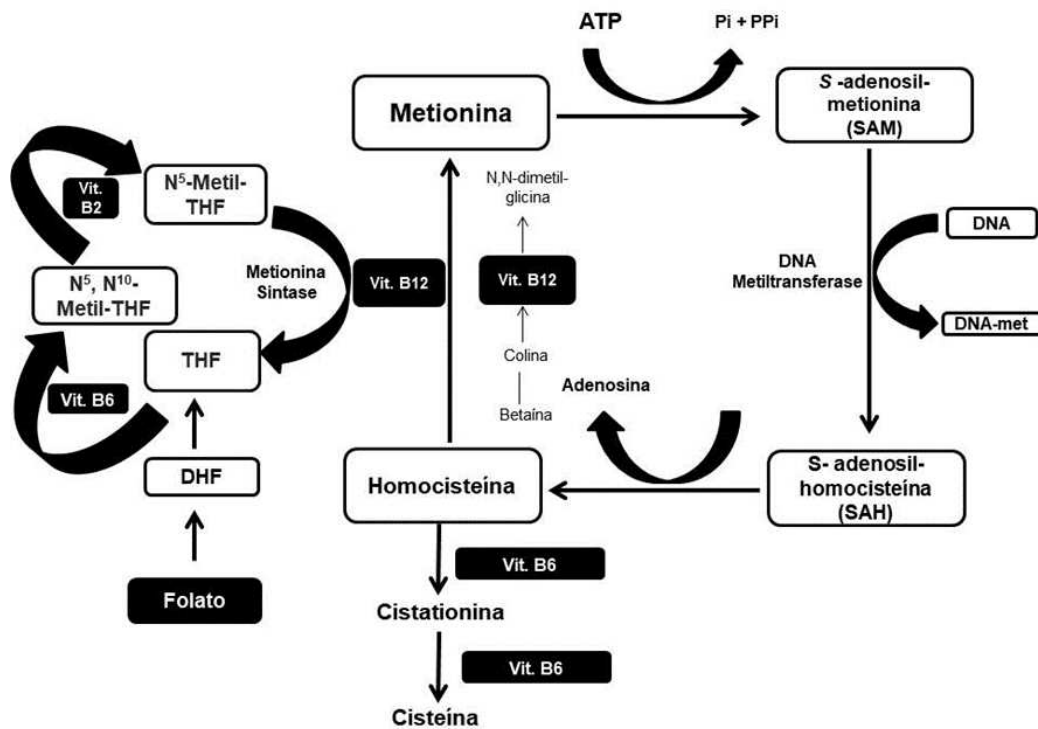


Figura 1: Metabolismo da homocisteína

Fonte: Almeida; Hermsdorff; Bressan, 2019.

Por sua vez, a deficiência de vitaminas hidrossolúveis é comumente encontrada nos indivíduos em HD, sendo influenciada por diversos fatores, como idade, sexo, consumo alimentar, perdas dialíticas (dependendo do tempo de diálise e tipo de dialisadores), função renal residual e distúrbios metabólicos (FOUQUE et al., 2007). As vitaminas do complexo B pertencem ao grupo das vitaminas hidrossolúveis e possuem importante atuação em reações metabólicas, principalmente no metabolismo de aminoácidos, ácidos nucleicos, carboidratos e lipídeos. Por atuarem como coenzimas, são indispensáveis para o funcionamento adequado do organismo e sua deficiência reflete em transtornos metabólicos (WHITNEY; ROLFES, 2008; JORDÃO; DEMINICE; VANNUCCHI, 2008).

Dentre as vitaminas do complexo B, destacam-se as vitaminas B2, B6, B12 e ácido fólico, uma vez que a deficiência das mesmas se relaciona com o aumento de fatores de risco para DCV (WASKIEWICZ; SYGNOWSKA; BRODA, 2010). As vitaminas B6, B12 e ácido fólico participam do metabolismo da homocisteína (GLIER;

GREEN; DENVIL, 2014) e, desta forma, é possível observar uma relação inversa entre a ingestão dessas vitaminas e as concentrações séricas deste marcador (DAS, 2015; FIORITO, et al., 2014).

Pelo fato de as vitaminas do complexo B (folato, vitamina B6 e B12) serem necessárias para o metabolismo da homocisteína, a perda dessas vitaminas durante a HD pode levar ao aumento de suas concentrações séricas (LEBLANC et al., 2000; HERRMANN et al., 2001), resultando em aumento do estresse oxidativo e maior risco de DCV. A hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose, doença coronariana e tromboembolismo venoso (DAS, 2015). Além disso, a diminuição nas concentrações de ácido fólico, vitaminas B12 e B6, juntamente com o aumento das concentrações de homocisteína, podem contribuir para alterações no perfil de metilação do DNA, o que conseqüentemente pode estar ligado ao aparecimento de DCV (GLIER; GREEN; DENVIL, 2014; KIM, et al., 2010).

No entanto, são escassos na literatura estudos avaliando o consumo de vitaminas do complexo B e sua relação com o risco cardiovascular em indivíduos em HD. Yeh et al. (2018) avaliaram a associação entre homocisteína e vitaminas do complexo B (vitamina B12, B6 e folato) plasmáticas nesse grupo e verificaram que apenas a vitamina B12 foi negativamente associada à homocisteína antes e após o tratamento de HD, independentemente da adequação ou inadequação dialítica. Assim, essa vitamina parece atuar de forma importante na regulação das concentrações séricas de homocisteína nesses pacientes (YEH et al., 2018).

O perfil de ácidos graxos também pode interferir nas concentrações plasmáticas de homocisteína. Em um estudo com população norueguesa, a ingestão de AGS foi positiva e significativamente associada às concentrações de homocisteína (BERSTAD et al., 2007). Os AGS podem afetar a síntese de fosfatidilcolina, que leva ao aumento das concentrações plasmáticas de homocisteína (MULLER et al., 2005; NOGA et al., 2003). Por sua vez, estudos demonstraram que a suplementação com AGPI ω -3 diminuiu a homocisteína plasmática em pacientes com dislipidemia diabética (ZEMAN et al., 2006) e com infarto agudo do miocárdio (GRUNDT et al., 2003). Em uma meta-análise com onze estudos randomizados, placebo-controlado, a suplementação com AGPI ω -3 foi associada à diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de

homocisteína em comparação aos indivíduos controle (HUANG et al., 2011). Tais resultados estão associados ao fato de que esses ácidos graxos modulam a expressão gênica de enzimas envolvidas na formação e metabolismo da homocisteína plasmática (LI et al., 2007).

Diante do exposto, torna-se importante investigar a relação da dieta com as concentrações de homocisteína, a fim de elucidar outros fatores associados à hiperhomocisteinemia, uma vez que estudos dessa natureza são escassos nessa população.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar as inter-relações entre consumo alimentar habitual, biomarcadores de risco cardiometabólico e mortalidade em indivíduos em HD.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever de forma detalhada a metodologia utilizada no Estudo da Nutrição e Genética nos desfechos em HD (NUGE-HD) (Artigo 1);
- Identificar fatores preditores da mortalidade por todas as causas em pacientes em HD após três anos de acompanhamento (Artigo 2);
- Avaliar as inter-relações entre fatores alimentares, nutricionais e inflamatórios na predição da mortalidade por todas as causas entre indivíduos em HD após dois anos de seguimento (Artigo 3);
- Avaliar o efeito mediador da inflamação na associação entre ingestão alimentar, estado clínico-nutricional e homocisteína plasmática em indivíduos em HD (Artigo 4).

4 METODOLOGIA

4.1 Local e Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte aberta (Estudo da NUtrição e GENética nos desfechos em HemoDiálise – NUGE-HD), com início em 2014, realizado no Serviço de Nefrologia (Centro de HD) do Hospital São João Batista, no município de Viçosa-MG. Nesse setor, os pacientes realizam três sessões semanais de HD, com duração média de quatro horas, fluxo de sangue superior a 250 mL/min e fluxo de dialisato de 500 mL/min. O delineamento do estudo é apresentado na Figura 2.

4.2 Aspectos Éticos da Pesquisa

A primeira fase do estudo foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Parecer nº 701.796/2014) (ANEXO 1), pelo setor administrativo do Centro de HD e pela nutricionista clínica do setor (ANEXO 2). A segunda fase também foi aprovada pelo mesmo Comitê (Parecer nº 1.956.089/2017) (ANEXO 3), e a autorização do responsável legal do setor administrativo da HD e da nutricionista clínica também foram obtidas (ANEXO 4).

Os participantes foram esclarecidos quanto aos objetivos, aos métodos da pesquisa e ao sigilo das informações. Os esclarecimentos foram feitos em linguagem acessível e a liberdade de consentimento em participar da pesquisa foi garantida a todos os indivíduos, conforme preconizado pelas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Mediante estes esclarecimentos, os indivíduos em HD que aceitaram participar do projeto, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICES A e B). Os indivíduos avaliados receberam orientações nutricionais individuais e em grupos, através de atividades de educação alimentar e nutricional, e os resultados do estudo são apresentados e o banco de dados disponibilizado para o Centro de HD.

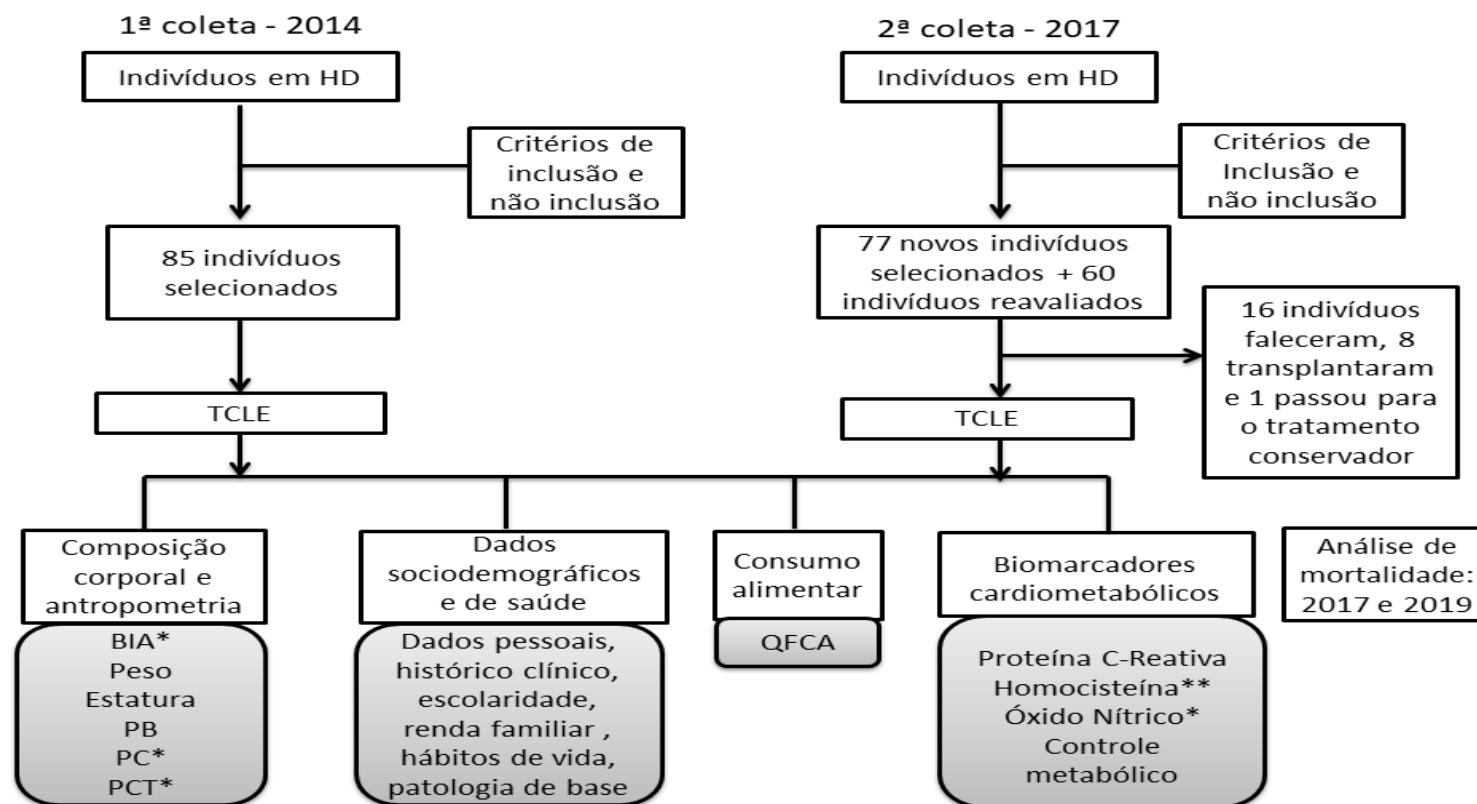


Figura 2: Delineamento do estudo NUGE-HD, de acordo com anos de coleta.

*avaliados apenas na primeira coleta; **avaliados apenas na segunda coleta.

Marcadores de controle metabólico avaliados foram: Kt/V de ureia e concentrações séricas de hemoglobina, hematócrito, eritrócitos, creatinina, ureia pré-diálise, albumina, cálcio, fósforo, paratormônio, potássio, ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, colesterol total e triglicerídeos.

BIA: bioimpedância elétrica; PB: perímetro do braço; PC: perímetro da cintura; PCT: prega cutânea tricípital; QFCA: questionário de frequência do consumo alimentar; nº: número: 1ª: primeira; 2ª: segunda.

4.3 Primeira Coleta - 2014

Participaram dessa fase 85 indivíduos em tratamento regular de HD, cujos dados foram obtidos em 2014, e que fazem parte do projeto “Controle Metabólico e sua Relação com a Sensibilidade ao Glúten, Ingestão Dietética e Estado Clínico-Nutricional, Inflamatório e de Estresse Oxidativo em Pacientes com Doença Renal Crônica em Hemodiálise”, registrado na Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PPG - número 40511467583). Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: idade igual ou superior a 18 anos de idade e tempo de tratamento em HD maior que um mês. Os critérios de não inclusão foram: deficiência auditiva (informada por funcionários do setor), cateteres recém-implantados (tempo de aproximadamente 1 mês), instabilidade hemodinâmica (de acordo com o protocolo do serviço) e impossibilidade de permanecer de pé para aplicação da bioimpedância elétrica (BIA) (EPIFÂNIO et al., 2018b).

4.3.1 *Dados Sociodemográficos e de Saúde*

Os dados foram obtidos por meio de coleta de informações em prontuários e entrevista, realizada durante a sessão de HD. Através da aplicação de um questionário sociodemográfico e de saúde semiestruturado, foram coletadas as seguintes informações: histórico clínico, sexo, idade, escolaridade, renda familiar, consumo de bebidas alcólicas e tabagismo. Dos prontuários médicos foram coletados dados referentes à doença renal, como a patologia de base, história de DCV ou outras comorbidades.

4.3.2 *Consumo Alimentar*

O consumo alimentar foi avaliado por meio do questionário quantitativo de frequência de consumo alimentar (QFCA), especialmente construído para estes indivíduos (APÊNDICE C), baseado em um questionário validado para pacientes renais (KALANTAR-ZADEH et al., 2010) e nas informações de consumo coletadas em recordatórios de 24h previamente aplicados na população estudada. Assim, foram analisadas as porções de alimentos de cada grupo conforme o Guia Alimentar para a População Brasileira (BRASIL, 2008). O grupo das oleaginosas foi também inserido, de acordo com o novo Guia Alimentar para a População Brasileira (BRASIL, 2014). O grupo de frutas e hortaliças foi dividido em alto (201-300 mg/porção), médio (101-200

mg/porção) e baixo (<101 mg/porção) teor de potássio (MARTINS, 2001). Este QFCA foi validado em outro estudo da coorte NUGE-HD (WENDLING, 2020).

O QFCA foi aplicado no Serviço de Nefrologia por pesquisadores treinados, nos dias das sessões de HD. Durante a aplicação, foi utilizado um álbum fotográfico para auxiliar o indivíduo na escolha das porções que correspondesse a sua ingestão habitual (MONTEIRO et al., 2007). Para pacientes com qualquer sinal de comprometimento cognitivo, as respostas foram confirmadas com os responsáveis.

O consumo diário de calorias e nutrientes foi estimado para cada item alimentar do QFCA, usando uma planilha do Microsoft® Excel, elaborada especificamente para esse fim, conforme apresentado na Figura 3. A composição nutricional dos alimentos presentes no QFCA foi obtida em tabelas de composição de alimentos brasileiras (IBGE, 2011a; TACO, 2011). Todos os macros e micronutrientes foram ajustados pela ingestão calórica diária pelo método residual antes da análise estatística (WILLETT; STAMPFER, 1998).

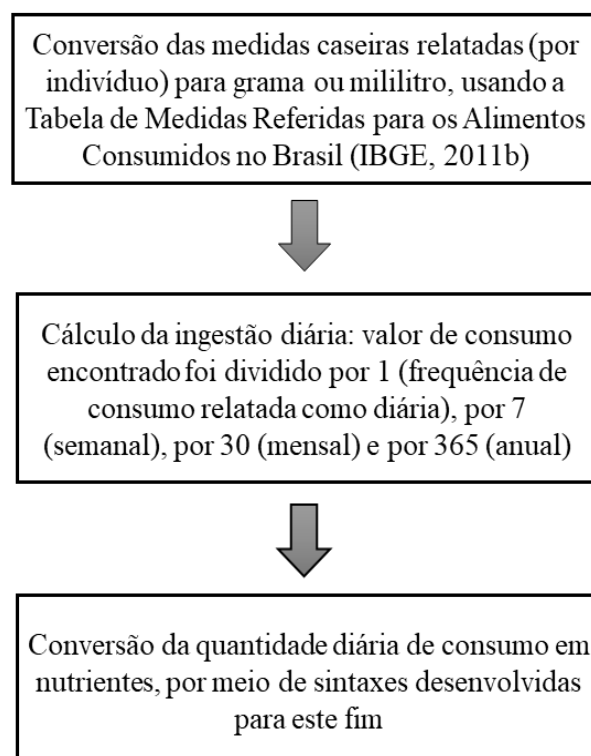


Figura 3: Etapas realizadas para obtenção do consumo diário de calorias e nutrientes a partir do Questionário de Frequência de Consumo Alimentar

4.3.3 *Medidas e Índices Antropométricos*

As medidas e índices antropométricos avaliados foram peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), prega cutânea tricípital (PCT), perímetros da cintura (PC) e do braço (PB), perímetro muscular do braço (PMB), área muscular do braço corrigida (AMBc) e área de gordura do braço (AGB). A gordura corporal (%) e a massa magra (kg) foram avaliados por meio de BIA (modelo BC150; Tanita®, Tóquio, Japão), que foi aplicada cerca de 30 minutos após a sessão de HD, seguindo o protocolo e as referências propostas pelo fabricante.

O peso pós-dialítico, considerado o peso seco do indivíduo (em kg), foi aferido em equipamento de BIA, com os indivíduos utilizando roupas leves, sem sapatos, agasalhos e objetos que interfizessem no peso. Os indivíduos foram posicionados no centro da plataforma em posição ortostática, olhar voltado para o horizonte e com o peso distribuído centralmente entre os pés, até a determinação do valor (JELLIFE, 1968; WHO, 1995).

A estatura foi aferida utilizando-se um estadiômetro vertical portátil, dividido em centímetros e subdividido em milímetros (Alturaexata®). Para a aferição da estatura, os indivíduos ficaram descalços, com os calcanhares juntos, em posição ereta, encostados no estadiômetro e com o olhar fixo na altura da linha do horizonte (JELLIFE, 1968; WHO, 1995). A partir das informações de peso e estatura, foi calculado o IMC e o estado nutricional classificado conforme a Organização Mundial da Saúde (1995/1997) para adultos e Lipschitz (1994) para idosos.

O PC foi aferido por meio de fita métrica milimetrada, flexível e inelástica, ajustada ao corpo, sem compressão dos tecidos. A medida foi obtida na cicatriz umbilical, sendo a leitura realizada no momento da expiração (COELHO; AMORIM, 2007). O PC foi analisado de acordo com os pontos de corte da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998), considerando o risco para doenças associadas à obesidade.

O PB foi aferido no ponto médio entre o processo acrômio da escápula e o olécrano, determinado com o auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica. No momento da medida, os membros superiores foram posicionados paralelamente ao tronco do indivíduo. A medida foi aferida no braço sem o acesso vascular (COELHO; AMORIM, 2007).

A determinação da PCT foi realizada com um adipômetro (Modelo MGF771, Cescorf, Porto Alegre, Brasil) no braço contrário ao do acesso vascular. As medidas foram realizadas em triplicata, sendo o resultado final expresso como a média dos valores. A partir das medidas do PB e da PCT foram calculados o PMB, a AMBc e a AGB. A estimativa do PMB foi realizada a partir da fórmula a seguir:

$$\text{PMB (cm)} = \text{PB (cm)} - \pi \times [\text{PCT (mm)} \div 10]$$

$$\text{Onde: } \pi = 3,1416$$

A AMBc, específica para cada sexo, foi obtida de acordo com as equações propostas por Heymsfield et al. (1982):

- Homens:

$$\text{AMBc (cm}^2\text{)} = \frac{[\text{PB (cm)} - \pi \times \text{PCT (cm)}]^2 - 10}{4\pi}$$

- Mulheres:

$$\text{AMBc (cm}^2\text{)} = \frac{[\text{PB (cm)} - \pi \times \text{PCT (cm)}]^2 - 6,5}{4\pi}$$

A AGB foi calculada por meio da fórmula a seguir:

$$\text{AGB (cm}^2\text{)} = \frac{\text{PMB (cm)} \times [\text{PCT (mm)}/10]}{2} - \frac{\pi [\text{PCT (mm)}/10]^2}{4}$$

Onde: PMB = perímetro muscular do braço

PCT = prega cutânea tricipital

4.3.4 Amostras Biológicas

As amostras de sangue sem jejum foram coletadas em 2 tubos (Vacutainer®), contendo EDTA como anticoagulante, e 1 tubo de soro, antes do início da HD pela equipe de enfermagem do próprio serviço. O plasma e o soro foram separados em centrífuga refrigerada (15 min, 3000 rpm, 4 °C) e armazenados a -80 °C para análises posteriores.

4.3.5 *Determinação do Óxido Nítrico*

O soro foi utilizado para análise do óxido nítrico (ON), como biomarcador de estresse oxidativo. O nitrito usado como indicador da síntese de ON foi detectado pelo Reativo de Griess (GREEN et al., 1982), composto por 1% de sulfanilamida e 0,1 % de naftil-etileno-diamina em 2,5 % de H₃PO₄. Desta forma, 50 µL do soro foi adicionado em microplacas com igual volume do Reativo de Griess e incubado à temperatura ambiente por 15 minutos. Em seguida, foi feita leitura da placa em leitor de microplacas ($\lambda = 540\text{nm}$). A concentração de ON das amostras foi determinada utilizando curva padrão com concentrações conhecidas de nitrito de sódio e expressas em $\mu\text{M mg proteína}^{-1}$. A concentração de proteínas, utilizada no cálculo do ON, foi mensurada pelo método de Lowry et al. (1951), usando albumina sérica bovina como padrão.

4.3.6 *Marcadores de Controle Metabólico*

Os marcadores de controle metabólico foram obtidos do prontuário médico, na mesma época em que foi aplicado o QFCA e realizada a avaliação antropométrica, e analisados usando-se técnicas laboratoriais de rotina. Os marcadores avaliados foram Kt/V de ureia e concentrações séricas de hemoglobina, hematócrito, eritrócitos, creatinina, ureia pré-diálise, albumina, cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), potássio, ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro, PCR, colesterol total e triglicérides. Para determinar esses marcadores, amostras de sangue sem jejum foram coletadas antes do início da HD. O cálcio sérico corrigido para os níveis de albumina foi calculado de acordo com a fórmula: cálcio corrigido = cálcio sérico total + [(albumina sérica) x 0,8].

4.4 Segunda Coleta - 2017

Participaram da segunda coleta da coorte, ocorrida três anos depois da primeira fase, indivíduos do mesmo Serviço de Nefrologia: 60 que participaram da primeira coleta do estudo e 77 novos participantes. Nesta etapa, foram adotados os mesmos critérios de inclusão e não inclusão da primeira coleta do estudo, exceto o item relacionado à BIA, uma vez que a mesma não foi realizada nesta fase. Entre as duas fases do estudo, 16 indivíduos faleceram, 8 transplantaram e 1 passou para o tratamento conservador.

Para os novos participantes, foi aplicado o questionário sociodemográfico e de saúde semiestruturado, conforme descrito anteriormente na primeira coleta, e dos prontuários médicos foram coletados dados referentes à doença renal (doença de base e outras comorbidades).

Para todos os participantes da segunda coleta, foi aplicado o QFCA e aferidos o PB, o peso pós-dialítico e a estatura conforme metodologia utilizada na primeira coleta do estudo. Além disso, foram obtidos dos prontuários médicos os marcadores de controle metabólico e Kt/V de ureia, e coletada amostra de sangue sem jejum, em 2 tubos (Vacutainer®) contendo EDTA como anticoagulante, e 1 tubo de soro. A coleta foi realizada antes do início da HD pela equipe de enfermagem do próprio serviço. O plasma e o soro foram separados em centrífuga refrigerada (15 min, 3000 rpm, 4 °C) e armazenados a -80 °C para análises posteriores de PCR e homocisteína.

4.4.1 Análise de PCR e Homocisteína

As concentrações plasmáticas de homocisteína foram obtidas usando o ensaio ARCHITECT Homocysteine 1L71 (Abbott Laboratórios, Abbott Park, IL 60064), que é um imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) para a determinação quantitativa da L-homocisteína total no ARCHITECT iSystem. Foi utilizado o reagente de CRP de látex do sistema Beckman Coulter AU (Beckman Coulter, Inc.) e método turbidimétrico para determinar as concentrações de PCR.

4.4.2 Cálculo do IID

O cálculo do IID foi realizado pelo grupo de pesquisa da *University of Carolina* (EUA) que desenvolveu e atualizou o índice (SHIVAPPA et al., 2014a). As informações do consumo alimentar obtidas do QFCA foram utilizadas para calcular os scores do IID de todos os participantes da segunda coleta, com base em 29 parâmetros alimentares, a saber: energia, carboidrato, lipídeo, proteína, fibra alimentar, ácidos graxos ω -3, ácidos graxos ω -6, AGPI, AGMI, AGS, ácidos graxos *trans*, colesterol, vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B-6, folato, vitamina B-12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, β -caroteno, retinol, magnésio, zinco, ferro, selênio e etanol. Para controlar o efeito da ingestão total de energia, o IID foi calculado por 1000 kcal.

4.4.3 Consumo Alimentar de Acordo com o Grau de Processamento dos Alimentos

Para avaliação do consumo alimentar de acordo com o grau de processamento, os alimentos foram divididos e classificados em quatro grupos diferentes, como proposto por Monteiro et al. (2016), de acordo com a classificação NOVA. Os alimentos foram classificados e distribuídos baseados nas descrições de cada grupo:

- Grupo 1 (Alimentos *in natura* ou minimamente processados): os alimentos *in natura* são partes comestíveis de plantas ou de animais. Já os alimentos minimamente processados são alimentos *in natura* submetidos a processos como remoção de partes não comestíveis ou não desejadas, secagem, desidratação, trituração ou moagem, fracionamento, torra, cocção apenas com água, pasteurização, refrigeração ou congelamento, acondicionamento em embalagens, empacotamento a vácuo, fermentação não alcoólica e outros processos que não envolvem a adição de substâncias como sal, açúcar, óleos ou gorduras ao alimento *in natura*. Também são adicionados ao grupo 1 itens compostos por dois ou mais alimentos deste grupo, como granola de cereais, nozes e frutas secas, sem que haja adição de açúcar, mel, óleo, gorduras ou qualquer outra substância, além de alimentos deste mesmo grupo enriquecidos com vitaminas e minerais, a fim de repor nutrientes perdidos no processamento do alimento *in natura*, como, por exemplo, farinha de trigo ou de milho enriquecida com ferro e ácido fólico. Além disso, permanecem neste grupo alimentos aos quais foram adicionados aditivos, com o objetivo de preservar as propriedades originais do alimento, como antioxidantes usados em frutas desidratadas ou legumes cozidos e embalados a vácuo, e estabilizantes usados em leite ultrapasteurizado.

- Grupo 2 (Ingredientes culinários processados): itens de preparação culinária os quais foram extraídos de alimentos do grupo 1 ou da natureza, que receberam processos como prensagem, moagem, pulverização, secagem e refino. Neste grupo também são incluídos produtos compostos por duas substâncias pertencentes ao grupo (como manteiga com sal) e produtos compostos por substâncias deste grupo adicionadas de vitaminas ou minerais (como o sal iodado). Vinagres obtidos pela fermentação acética do álcool de vinhos e de outras bebidas alcoólicas, pela semelhança de uso com outras substâncias

pertencentes ao grupo, também foram incluídos. Neste grupo foram também considerados ingredientes culinários adicionados de aditivos para preservar suas propriedades originais, como antioxidantes usados em óleos vegetais e antieméticos usados no sal de cozinha, ou de aditivos que evitam a proliferação de micro-organismos, como conservantes usados no vinagre.

- Grupo 3 (Alimentos processados): caracterizado pela adição de sal, açúcar, óleo, vinagre ou outra substância do grupo 2, a um alimento do grupo 1, composto em sua maioria por dois ou três ingredientes. Alimentos com vários métodos de preservação e cocção, além da fermentação não alcoólica, no caso de queijos e de pães. Produtos deste grupo quando adicionados de aditivos para preservar suas propriedades originais, como antioxidantes usados em geleias, ou para evitar a proliferação de micro-organismos, como conservantes usados em carnes desidratadas, permaneceram neste grupo; assim como bebidas alcoólicas, consideradas como parte da alimentação, como aquelas fabricadas pela fermentação alcoólica de alimentos do grupo 1, como vinho, cerveja e cidra.

- Grupo 4 (Alimentos ultraprocessados): produtos que contém cinco ou mais ingredientes. Permaneceram neste grupo aqueles produtos compostos apenas por alimentos do grupo 1 ou do grupo 3, que contivessem aditivos com função de modificar cor, odor, sabor ou textura do produto final, como, por exemplo, iogurte natural com edulcorante artificial e pães com emulsificantes. Bebidas alcoólicas consideradas parte da alimentação, como aquelas fabricadas por fermentação de alimentos do grupo 1, seguida da destilação do mosto alcoólico (cachaça, uísque, vodca e rum) foram também classificadas neste grupo.

As preparações mistas dificultam a classificação. Por isto, foi adotado como critério para classificar estes alimentos, os principais ingredientes contidos na preparação (aqueles em maiores quantidades). Caso a maioria dos ingredientes utilizados nesta preparação pertencesse ao grupo 1, este alimento/preparação foi classificado(a) neste grupo. Além disso, aqueles alimentos do grupo 1 acrescidos de ingredientes culinários processados, que melhoram a sua palatabilidade, como sal, açúcar e óleos, permaneceram classificados neste grupo. Em cada um dos quatro macrogrupos, subgrupos foram distribuídos da seguinte forma:

- Grupo 1 (Alimentos *in natura* ou minimamente processados): arroz; outros cereais; feijão, outras leguminosas; frutas; sucos de frutas ou de hortaliças; legumes e verduras; raízes e tubérculos; carne vermelha; aves e outras carnes; peixes e frutos do mar; miúdos; ovos ao natural; leite e iogurte natural; café e chá; água potável; nozes e sementes; cogumelos secos e frescos; especiarias, ervas aromáticas frescas ou secas; e demais ingredientes culinários do macrogrupo 1.
- Grupo 2 (Ingredientes culinários processados): sal; açúcar e melado de vegetais diversos; mel extraído de colmeias e xarope de malte; óleos vegetais; gordura animal; amidos e féculas de milho ou de outros vegetais; e vinagre de vinho ou de outra bebida alcoólica.
- Grupo 3 (Alimentos processados): pão francês; queijos processados; conservas de verduras, legumes e leguminosas; carnes processadas; conserva de fruta; bebidas alcoólicas fermentadas; e oleaginosas adicionadas de sal/açúcar.
- Grupo 4 (Alimentos ultraprocessados): bolachas salgadas e salgadinhos; doces industrializados; cereais matinais; produtos panificados; pães ultraprocessados; queijos ultraprocessados; carnes ultraprocessadas; temperos e molhos industrializados; refeições prontas; refrigerantes; sucos artificiais; bebidas lácteas; bebidas alcoólicas destiladas; outras bebidas; e margarinas e patês.

4.5 Busca do Registro dos Óbitos

Para obter informações sobre os óbitos, como data e causa básica, foram consultados os prontuários médicos no serviço de HD, a fim de verificar se os participantes do estudo estavam vivos ou não. Esses dados foram então checados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade>), no qual também foram coletadas informações sobre a causa básica da morte, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Esse procedimento de verificação dos óbitos foi realizado após três anos da primeira coleta (em 2017) e após dois anos da segunda coleta (em 2019).

4.6 Análise de Dados Longitudinal

Os dados de consumo alimentar, antropométricos e de composição corporal, juntamente com os marcadores metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo coletados na primeira fase do estudo, foram utilizados para determinar os preditores da mortalidade, após três anos de seguimento (Artigo 2). As análises foram realizadas usando o software R 3.4.4. A análise descritiva foi apresentada por meio de medidas de frequência absoluta e relativa (%), média e desvio-padrão ou mediana seguida pelo intervalo interquartil. A análise de riscos proporcionais de Cox foi usada para avaliar os preditores independentes da mortalidade. O tempo de sobrevivência foi medido em dias, a partir da data da primeira entrevista até a morte ou final do seguimento, o que ocorresse primeiro. Os pacientes submetidos a transplante renal foram censurados no momento do transplante e todos os pacientes vivos no final do acompanhamento foram censurados no último contato com os pesquisadores.

As variáveis explicativas testadas no modelo de Cox foram definidas a partir da literatura (KANG, CHANG, PARK, 2017; MAGALHÃES et al., 2017). O método de seleção de variáveis *forward* foi usado. A variável com menor valor de p na análise bruta foi inicialmente introduzida no modelo e esse procedimento foi repetido para todas as demais variáveis. Todas as variáveis com valor de $p < 0,05$ permaneceram no modelo final. *Hazard Ratios* (HR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram relatados. O ajuste geral do modelo foi avaliado pelo seu poder explicativo (R^2 do modelo escolhido/ R^2 do modelo saturado).

Por sua vez, os dados de consumo alimentar, antropométricos e inflamatórios, obtidos na segunda coleta do estudo, foram utilizados para analisar suas inter-relações na predição da mortalidade após dois anos de seguimento (Artigo 3). Foi utilizado o *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 21.0 (SPSS Inc. Chicago, EUA) para caracterização da amostra por meio do uso de frequência absoluta e relativa e do cálculo da média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQR). As diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes para as variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste t de Student ou Mann-Whitney U, de acordo com a normalidade dos dados. O teste do qui-quadrado de Pearson foi realizado para verificar as diferenças entre os dois grupos em relação às variáveis categóricas.

O software MPlus®, versão 5.0, foi utilizado para explorar as inter-relações entre as variáveis de interesse na predição da mortalidade, usando a análise de caminhos. A análise de caminhos, um subconjunto da modelagem de equações estruturais (MEE) (BENTLER; STEIN, 1992), é uma extensão da análise de regressão que estima simultaneamente as associações lineares entre todas as variáveis de um modelo (GAMBORG et al., 2009) e permite avaliar os efeitos totais, diretos e indiretos de cada variável sobre o desfecho.

Na análise de caminhos, as variáveis explicativas podem afetar a variável desfecho de forma direta ou indireta. Os efeitos diretos representam as relações diretas entre duas variáveis, isto é, que não são mediadas por outras variáveis do modelo, e podem ser interpretados similarmente a um coeficiente de regressão. Os efeitos indiretos, por sua vez, expressam uma sequência de caminhos com, pelo menos, uma variável intermediária ou mediadora, e são calculados pela multiplicação dos efeitos diretos entre as variáveis pertencentes àquele caminho. Finalmente, o efeito total é calculado a partir da soma dos efeitos diretos e indiretos (KLINE, 2004; HAIR et al., 2009).

Os coeficientes padronizados e não padronizados com seus respectivos valores de p foram estimados. Os valores da *odds ratio* (OR) foram obtidos a partir da exponenciação dos efeitos não padronizados. O método de Máxima Verossimilhança Robusta (MLR) foi utilizado para estimar os parâmetros. Trata-se de um método robusto que não requer o pressuposto de distribuição normal multivariada dos dados e que imputa dados faltantes (KLINE, 2004).

Para verificar o ajuste do modelo, foram analisadas as seguintes medidas: o RMSEA (*Root Mean Square Error of Approximation*) e o SRMR (*Standardized Root Mean Square Residual*), que se baseiam nos resíduos do modelo, sendo que valores <0,06 indicam que o modelo teórico se ajusta bem aos dados (HU, BENTLER, 1999; HOOPER, COUGHLAN, MULLEN, 2008); e o TLI (*Tucker-Lewis Index*) e CFI (*Comparative Fit Index*), em que valores superiores a 0,90 indicam um bom ajuste do modelo (KLINE, 2004; BALTAR et al., 2013).

4.7 Análise de Dados Seccional

Os dados de consumo alimentar e do estado clínico-nutricional coletados na segunda fase do estudo foram analisados quanto às suas inter-relações com a homocisteína (Artigo 4).

As análises descritivas foram realizadas usando o *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 21.0 (SPSS Inc. Chicago, EUA) através do cálculo de frequência absoluta e relativa e da mediana e intervalo interquartil. A normalidade da homocisteína plasmática foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk, e os testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar os valores de homocisteína de acordo com as categorias das variáveis estudadas.

O software MPlus®, versão 5.0, foi utilizado para analisar as inter-relações entre as variáveis de interesse usando a MEE. A MEE é uma técnica multivariada que permite compreender melhor as complexas relações entre as múltiplas variáveis estudadas, de modo simultâneo, por meio de procedimentos estatísticos que combinam regressão múltipla, análise fatorial e análise de caminhos (AMORIM et al., 2010).

O modelo teórico é construído *a priori*, baseado nos elementos teóricos e nas hipóteses de estudos anteriores acerca do fenômeno estudado, e expressa a hipótese investigada pelo pesquisador. Este modelo é representado graficamente pelo diagrama de caminhos que representa as relações de interesse (HOX; BECHGER, 1998). Um diagrama de caminhos é composto por variáveis diretamente observadas ou medidas, representadas por quadrados ou retângulos, e por variáveis que não são medidas diretamente, conhecidas como variáveis latentes ou constructos, as quais são representadas nos diagramas por elipses. A variável latente é representada por um conjunto de variáveis diretamente observadas (HAIR et al., 2009).

Na MEE, primeiramente é criado um modelo de mensuração, composto pelas variáveis latentes, e depois o modelo estrutural, que trata da relação entre todas as variáveis (AMORIM et al., 2010). Em ambos os casos, um método de estimação dos parâmetros deve ser escolhido, conforme a distribuição e natureza das variáveis estudadas (HAIR et al., 2009).

No modelo de mensuração é elaborada e validada a variável latente por meio da análise fatorial confirmatória. A partir da especificação dos indicadores da variável, estima-se as cargas fatoriais que devem ser altas (superior a 0,50) e significantes

($p < 0,05$). Além disso, as correlações entre os indicadores não podem ser excessivamente altas, indicando a presença de validade discriminante, uma vez que cada indicador deve medir um aspecto diferente do construto. Além disso, recomenda-se que a variável latente possua, no mínimo, três variáveis observadas (KLINE, 2004).

O modelo estrutural, por sua vez, inclui uma combinação de variáveis diretamente observadas e variáveis latentes, no qual as relações previstas entre as variáveis no modelo conceitual são especificadas e testadas (HAIR et al., 2009). Do mesmo modo que na análise de caminhos, na MEE as variáveis podem afetar a variável de desfecho de forma direta ou indireta, sendo os efeitos estimados a partir de coeficientes padronizados e não-padronizados. O uso de estimativas padronizadas facilita a interpretação, pois permite verificar as associações em termos de unidades de desvio padrão, já que cada variável foi medida em uma unidade diferente.

Nesta etapa das análises, os coeficientes padronizados com os respectivos erros padrões e valores de p foram estimados para todas as relações estabelecidas no modelo teórico utilizando o método MLR. Para verificar o ajuste do modelo, foram utilizados os mesmos índices e critérios da análise de caminhos: RMSEA e SRMR $< 0,06$ (HU, BENTLER, 1999; HOOPER et al., 2008); e TLI e CFI $> 0,90$ (MACCALLUM et al., 1996; KLINE, 2004; BALTAR et al., 2013).

Em todas as análises, foi adotado como nível de significância estatística (α) o valor de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

Estudo da Nutrição e Genética nos Desfechos em Hemodiálise – NUGE-HD

Karla P. Balbino¹; Aline L. Wendling¹; Helen Hermana M. Hermsdorff¹.

¹ Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa, Avenue PH Rolfs s/nº, Viçosa, Minas Gerais, 36570-900, Brazil.

Corresponding author: Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Avenue PH Rolfs s/nº, Viçosa, Minas Gerais, 36570-900, Brazil. Telephone: +55 31 3612-5195, fax: +55 31 3612-5181. E-mail: helenhermana@ufv.br.

Introdução

A Doença Renal Crônica (DRC) é um sério problema de saúde pública mundial, sendo considerada uma "epidemia" de crescimento alarmante. A DRC afeta de 8 a 16% da população mundial e no Brasil estima-se que de 3 a 6 milhões de adultos teriam a doença (Lotufo, 2016; Marinho et al., 2017).

A hemodiálise (HD) é a técnica de substituição renal mais empregada no Brasil e no mundo e as taxas de prevalência e incidência de pacientes em diálise aumentam constantemente. O número total de pacientes em diálise crônica no Brasil em 2017 foi estimado em 126.583, indicando um aumento de 3.758 pacientes (3%) em um ano. Destes pacientes em diálise crônica, 91,8% faziam tratamento por HD (Alcalde, Kirsztajn, 2017; Thomé et al., 2019). Apesar dos avanços no tratamento, a mortalidade nos pacientes em HD ainda é elevada, e a doença cardiovascular (DCV) é a causa de morte mais comum nessa população, sendo responsável por cerca de 40% das mortes (Verbeke et al., 2011; Wald et al., 2012;).

Nesse sentido, componentes específicos da dieta são capazes de modular o metabolismo lipídico, o estado inflamatório e o estresse oxidativo, intimamente relacionados ao aumento do risco para DCV (Cocate et al., 2015; Rocha et al., 2016; Lopes et al., 2018; Ribeiro et al., 2019) e altamente prevalentes na DRC (Libetta et al., 2011; Elkabbaj et al., 2013). No entanto, indivíduos em HD apresentam ingestões inadequadas de nutrientes devido à falta de apetite, restrições alimentares, mudanças no paladar, consumo de vários medicamentos, depressão e comorbidades (Dukkipati; Kopple, 2009). Desta forma, torna-se importante a avaliação do consumo alimentar destes indivíduos, a fim de verificar a adesão às orientações nutricionais e estabelecer relações entre o consumo de nutrientes e minerais com comorbidades frequentes em HD, como a desnutrição energético-proteica, obesidade, distúrbios do metabolismo mineral e ósseo e DCV. Além disso, conhecer o consumo alimentar destes pacientes permite entender melhor seu papel na progressão da doença, dos sintomas urêmicos e sobre o risco de morte (Kovesdy; Shinaberger; Kalantar-Zadeh, 2010).

Por sua vez, fatores genéticos também estão envolvidos na patogênese das DCV (Ishimitsu et al., 2004). Dentro desse contexto, diversos polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism* - SNP) em genes relacionados à inflamação, estresse oxidativo e fatores de risco para DCV, como dislipidemia e

hipertensão arterial, afetam o risco cardiovascular nos indivíduos em HD (Balbino; Hermsdorff; Bressan, 2018). Por outro lado, os componentes da dieta podem ter efeito modulador nos fenótipos dependentes da variação genética, efeito este considerado como interação gene-nutriente (Baye, Abebe, Wilke, 2011; Fenech et al., 2011; Camp, Trujillo, 2014).

Ainda, o interesse científico pelos mecanismos epigenéticos tem crescido nos últimos anos, devido ao impacto de diferentes nutrientes sobre as modificações epigenéticas, o que permitiria o desenvolvimento de estratégias mais personalizadas de prevenção e acompanhamento da progressão de doenças, bem como para o estudo de abordagens terapêuticas mais eficientes (Hermsdorff et al., 2013; Goni et al., 2015; Carraro et al., 2016; Lopes et al., 2019). A metilação do DNA é o biomarcador epigenético mais estudado, como fator predisponente para doenças crônicas, tais como hipertensão, aterosclerose e inflamação (Kim et al., 2010). Além disso, a desregulação epigenética em pacientes urêmicos pode resultar em alterações do fenótipo cardiovascular por meio de inflamação (Wierda et al., 2010), hiperhomocisteinemia (Ingrosso; Perna, 2009) e estresse oxidativo (Chen, Wei, Chiu, 2013), levando ao aumento da morbimortalidade cardiovascular (Stenvinkel et al., 2007). Entretanto, ainda não são conhecidas se alterações metabólicas e inflamação, juntamente com o padrão alimentar, podem alterar o fenótipo destes indivíduos em HD por meio de modificações epigenéticas, sendo esse tema ainda pouco explorado na literatura.

Nesse sentido, devido à escassez de estudos longitudinais no Brasil que avaliem a influência da alimentação, nutrição e fatores (epi)genéticos nos desfechos em HD, o estudo da NUtrição e GENética nos Desfechos em HemoDiálise (NUGE-HD) foi criado, a fim de preencher essas lacunas da literatura. No presente artigo, nós descrevemos detalhadamente o estudo NUGE-HD, os resultados obtidos até o momento e perspectivas futuras.

Estudo NUGE-HD

NUGE-HD é um estudo longitudinal do tipo coorte aberta, com coleta de dados periódica, iniciado em 2014, com objetivo principal de investigar o padrão alimentar e fatores específicos da dieta e sua associação com desfechos de saúde em população submetida à HD.

Participantes do Estudo

Os critérios de inclusão para essa coorte do tipo aberta são idade igual ou superior a 18 anos e tempo de tratamento em HD maior que um mês. Os critérios de não inclusão são deficiência auditiva (informada por funcionários do setor), cateteres recém-implantados (tempo de aproximadamente 1 mês), instabilidade hemodinâmica no período de coleta de dados (de acordo com o protocolo do serviço) e impossibilidade de permanecer de pé para aplicação da bioimpedância elétrica (BIA) (Epifânio et al., 2018).

Participaram da primeira coleta do estudo (2014), 85 indivíduos em tratamento regular de HD. Na segunda coleta (2017), apenas 60 indivíduos foram reavaliados, uma vez que 16 pacientes faleceram, oito transplantaram e um passou para o tratamento conservador. Além disso, nessa segunda fase do estudo, foram inseridos 77 novos participantes.

O estudo NUGE-HD foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Pareceres nº 701.796/2014 e 1.956.089/2017). Todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Até o ano de 2018, o NUGE-HD englobava um único setor de HD. Em 2020, mais dois centros serão incluídos, a fim de aumentar o tamanho amostral e possibilitar a troca de experiências entre os diferentes serviços de HD.

Variáveis de Interesse

As variáveis de interesse no NUGE-HD são aquelas envolvidas com alimentação, nutrição e desfechos prevalentes em saúde em indivíduos submetidos à HD (Tabela 1). Apesar de se manterem ao longo das coletas, algumas variáveis foram inseridas à medida que novas hipóteses foram criadas.

Tabela 1: Dados, aferições, determinações e índices realizados nas fases de seguimento (NUGE-HD).

Variáveis	T0	T3	T6
Dados sociodemográficos e de saúde	X	X	X
Antropometria e composição corporal			
Peso seco corporal e estatura	X	X	X
Índice de Massa Corporal	X	X	X
Perímetro da cintura	X		X
Perímetro do braço	X	X	X
Pregas cutâneas	X	X	X
Bioimpedância elétrica	X		X
SARC-F			X
Teste de levantar da cadeira			X
DEXA			X
Força de preensão palmar			X
Escores nutricionais			
ASGm	X		X
Avaliação Objetiva Global	X		
MIS			X
Consumo alimentar			
Consumo de macro e micronutrientes	X	X	X
Índice Inflamatório da Dieta		X	X
Grau de processamento dos alimentos	X	X	X
PNA _n	X		X
Marcadores metabólicos			
Marcadores urêmicos	X	X	X
Proteínas plasmáticas	X	X	X
Metabolismo ósseo	X	X	X
Metabolismo do ferro	X	X	X
Perfil lipídico	X	X	X
Ácido fólico sérico		X	X
Marcadores do estresse oxidativo			
Enzimas antioxidantes (SOD, GST, MDA)	X		X
Óxido nítrico	X		X
Capacidade antioxidante total	X		X
Marcadores inflamatórios			
IL-2, IL-4, IL-6, IL-10	X		
TNF	X		
PCR	X	X	X
Homocisteína		X	X
Marcadores (epi)genéticos			
Expressão de genes relacionados à inflamação e estresse oxidativo (IL-1, TNF, ON, etc.)			X
Metilação do <i>LINE-1</i>			X
Polimorfismo (VDR, NOX, MTHFR, etc.)			X

ASGm: avaliação subjetiva global modificada; DEXA: densitometria por dupla emissão de raios-X; GST: glutathione S-transferase; IL: interleucina; *LINE-1*: do inglês *Long Interspersed Element-1*; MDA: malondialdeído; MIS: do inglês *malnutrition inflammation score*; MTHFR: metilenotetrahidrofolato redutase; NOX: NADPH oxidase; PCR: proteína C-reativa; ON: óxido nítrico; PNA_n: equivalente proteico de aparecimento de nitrogênio; SARC-F: do inglês Sarcopenia Risk Screening, SOD: superóxido dismutase; TNF: fator de necrose tumoral; VDR: do inglês *vitamin D receptor*. T0: primeira coleta; T3: segunda coleta realizado três anos após T0; T6: terceira coleta realizada seis anos após T0.

- Antropometria, Composição Corporal, Índices e Escores Nutricionais

As medidas antropométricas avaliadas no NUGE-HD foram peso pós-dialítico, considerado o peso seco do indivíduo (em kg); estatura (cm); perímetros da cintura (PC) e do braço (PB) e pregas cutâneas (prega cutânea tricipital – PCT; bicipital, subescapular e suprailíaca), utilizando procedimentos padronizados (Balbino et al., 2017).

A partir dos dados de peso e estatura, foi calculado o IMC (Índice de Massa Corporal – kg/m^2), e o estado nutricional classificado conforme a *World Health Organization* (WHO, 1995; WHO, 1997) para adultos e Lipschitz (1994) para idosos. O PC foi analisado de acordo com os pontos de corte da WHO (1998), considerando o risco para doenças associadas à obesidade. A partir da divisão da medida do PC (cm) pela estatura (cm), foi calculada a razão cintura-estatura e adotado ponto de corte para risco de DCV em indivíduos adultos (Ashwell; Hsieh, 2005). A partir das medidas do PB e da PCT foram calculados o perímetro muscular do braço, área muscular do braço corrigida e área de gordura do braço, cujas fórmulas são apresentadas na Tabela 2.

A composição corporal foi avaliada por meio de duas técnicas: BIA e pelo somatório de pregas cutâneas. A BIA e todas as medidas antropométricas foram realizadas por um único pesquisador treinado e aproximadamente 30 minutos após a sessão de HD, momento em que há o reequilíbrio hemodinâmico.

Os escores nutricionais utilizados no NUGE-HD foram o modelo adaptado da Avaliação Subjetiva Global modificada (ASGm) proposto por Kalantar-Zadeh et al. (1999) e a Avaliação Objetiva Global (AOG), proposta por Martins (2001). A ASGm foi aplicada por profissional especificamente treinado para tal. No primeiro momento, o indivíduo respondeu, na forma de entrevista, questões que informassem sobre alterações no peso e na ingestão alimentar, à presença de sintomas gastrointestinais, à capacidade funcional e comorbidades. Em seguida, foi realizado o exame físico. A partir das respostas, foi determinado o diagnóstico nutricional: adequado (≤ 8 pontos), risco nutricional/desnutrição leve (9 – 23 pontos), desnutrição moderada (24 – 31 pontos), desnutrição grave (32 – 39 pontos) e desnutrição gravíssima (≥ 40 pontos) (Kalantar-Zadeh et al., 1999).

A AOG foi preenchida após a obtenção dos exames laboratoriais pertinentes (albumina e transferrina séricas e contagem de linfócitos totais). Em seguida, foi determinado o diagnóstico nutricional: adequado (≤ 6 pontos), risco

nutricional/desnutrição leve (7 – 12 pontos), desnutrição moderada (13 – 18 pontos) e desnutrição grave (≥ 19 pontos) (Martins, 2001).

Para a terceira coleta do NUGE-HD, será feito o diagnóstico de sarcopenia nos participantes. Para isso, primeiro será aplicado o questionário SARC-F (do inglês *Sarcopenia Risk Screening*), a fim de identificar indivíduos com sinais característicos de sarcopenia (Malmstrom; Morley, 2013). Indivíduos com pontuação maior ou igual a 4 nesse questionário de triagem, passarão para o teste de Força de Preensão Manual (FPM) e o teste de levantar da cadeira. A FPM será medida usando um dinamômetro hidráulico manual, no lado oposto ao acesso vascular. Os indivíduos com o braço dobrado em um ângulo de 90° na base horizontal, irão segurar o dinamômetro com os dedos ao redor. Três medidas serão realizadas, com 30 segundos de intervalo entre cada uma, e a média será considerada para este estudo (Garagarza; Flores; Valente, 2018). Para o teste da cadeira, será solicitado ao indivíduo levantar e sentar de uma cadeira por cinco vezes sem usar apoio de mãos ou contar quantas vezes o paciente consegue realizar esse movimento em 30 segundos. Após a aplicação dos pontos de corte específicos para esses dois testes, será feita a confirmação da sarcopenia utilizando o DEXA (Densitometria por Dupla Emissão de Raios-X) (Cruz-Jentoft et al., 2019). O DEXA será realizado pela manhã, em jejum, por técnico especializado, seguindo instruções do fabricante. Durante o exame, o indivíduo permanecerá em posição supina sobre uma maca até a finalização da leitura pelo equipamento. Os indivíduos seguirão um protocolo estabelecido pelo fabricante do aparelho para realização da aferição, sendo necessário estar com roupa leve, sem brinco, pulseira ou qualquer adorno de metal.

Tabela 2: Equações para a obtenção dos índices antropométricos.

Indicador	Equação	Pontos de corte
IMC (kg/m ²) (Lipschitz, 1994; WHO, 1995; WHO, 1997)	$\frac{\text{Peso corporal (kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ (m)}}$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baixo peso: Adulto: < 18,5 kg/m² Idoso: < 22 kg/m² ▪ Excesso de peso corporal: Adulto: ≥ 25 kg/m² Idoso: > 27 kg/m²
RCE (Ashwell; Hsieh, 2005)	$\frac{\text{Perímetro da cintura (cm)}}{\text{Estatura (cm)}}$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risco cardiovascular: > 0,5
CMB (cm) (Blackburn, Thorton, 1979; Frisancho, 1981)	$\text{PB (cm)} - \pi \times [\text{PCT (mm)} \div 10]$ Adequação da CMB (%): $\frac{\text{CMB obtida (cm)} \times 100}{\text{CMB percentil 50}}$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desnutrição leve: < 70% ▪ Desnutrição moderada: 70 - ≤ 80% ▪ Desnutrição grave: < 70% ▪ Excesso de peso: > 110%
AMBc (cm ²) (Frisancho, 1981; Heymsfield et al., 1982)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homem: $\frac{[\text{PB (cm)} - \pi \times \text{PCT (mm)}]^2 - 10}{4\pi}$ ▪ Mulher: $\frac{[\text{PB (cm)} - \pi \times \text{PCT (mm)}]^2 - 6,5}{4\pi}$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desnutrição leve/moderada: p > 5 e < 15 ▪ Desnutrição grave: p < 5
AGB (cm ²) (Coelho, Amorim, 2007; Frisancho, 1981; Rombeau et al., 1989)	$\frac{\text{CMB (cm)} \times [\text{PCT (mm)}/10] - \pi [\text{PCT (mm)}/10]^2}{2} - \frac{\pi [\text{PCT (mm)}/10]^2}{4}$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depleção nas reservas energéticas: < p25 ▪ Obesidade: > p90

AGB: área de gordura do braço; AMBc: área muscular do braço corrigida; CMB: circunferência muscular do braço; IMC: índice de massa corporal; p: percentil; PB: perímetro do braço; PCT: prega cutânea tricípital; RCE: relação cintura-estatura.

- Consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio do questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA), especialmente construído para estes indivíduos, baseado em um questionário validado para pacientes renais (Kalantar-Zadeh et al., 2010) e nas informações de consumo coletadas em recordatórios de 24h previamente aplicados na população estudada. Este QFCA já foi validado em outro estudo da coorte NUGE-HD (Wendling, 2020).

O cálculo do Índice Inflamatório da Dieta (IID[®]) foi realizado pelo grupo de pesquisa da *University of Carolina* (EUA), que desenvolveu e atualizou o índice (Shivappa et al., 2014). O cálculo dos scores do IID dos participantes do estudo foi baseado em 29 parâmetros alimentares, sendo eles: energia, carboidrato, lipídeo, proteína, fibra alimentar, ácidos graxos n-3, ácidos graxos n-6, ácidos graxos poliinsaturados, ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos saturados, ácidos graxos *trans*, colesterol, vitamina A, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B-6, folato, vitamina B-12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, β -caroteno, retinol, magnésio, zinco, ferro, selênio e etanol.

Para avaliar o consumo alimentar de acordo com o grau de processamento, os alimentos foram divididos e classificados em quatro grupos diferentes, como proposto por Monteiro et al. (2016), de acordo com a classificação NOVA: alimentos *in natura* e minimamente processados – Grupo 1; ingredientes culinários processados – Grupo 2; alimentos processados – Grupo 3; e alimentos ultraprocessados – Grupo 4 (Monteiro et al., 2016).

O PNA_n (equivalente proteico de aparecimento do nitrogênio normalizado) foi calculado a partir do Kt/V e ureia sérica (Kopple, 2001), sendo o valor obtido correspondente à média de resultados dos últimos três meses.

- Marcadores metabólicos

Os marcadores metabólicos foram obtidos do prontuário médico e analisados usando técnicas laboratoriais de rotina do próprio serviço. Os marcadores avaliados foram os urêmicos (ureia pré e pós diálise, taxa de remoção da ureia, creatinina), cardiovasculares (colesterol total e frações, triglicerídeos), proteínas plasmáticas (proteína total, albumina, globulina), do metabolismo ósseo (fósforo, cálcio, produto cálcio-fósforo, paratormônio, fosfatase alcalina), do metabolismo do ferro

(hemoglobina, hematócrito, eritrócitos, ferritina, ferro, saturação de transferrina, capacidade latente e total de ligação do ferro, transferrina) e potássio.

- Marcadores inflamatórios e do estresse oxidativo

A metodologia utilizada para determinação dos marcadores inflamatórios (IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 e fator de necrose tumoral) e dos marcadores de estresse oxidativo (capacidade antioxidante total; enzimas superóxido dismutase (SOD), glutatona S-transferase e malondialdeído, e óxido nítrico) foi descrita anteriormente (Santos Epifânio et al., 2018).

As concentrações plasmáticas de homocisteína foram obtidas usando o ensaio ARCHITECT Homocysteine 1L71 (Abbott Laboratórios, Abbott Park, IL 60064). Foi utilizado o reagente de CRP de látex do sistema Beckman Coulter AU (Beckman Coulter, Inc.) e método turbidimétrico para determinar as concentrações de proteína C-reativa (PCR).

- Marcadores (epi)genéticos

Será coletada amostra de sangue em 2 tubos (Vacutainer®), contendo EDTA como anticoagulante, antes do início da HD, no mesmo dia da coleta de rotina do setor de HD, pela equipe de enfermagem do próprio serviço. O *buffy-coat* será separado em centrífuga refrigerada (15 min, 3000 rpm, 4 °C) e a partir dele será feita extração do DNA genômico.

O DNA genômico das células do sangue periférico será extraído utilizando protocolo do fabricante do Kit FlexiGene DNA – Qiagen®. Na primeira etapa é adicionado tampão de lise às amostras, onde os núcleos das células e as mitocôndrias serão sedimentadas por centrifugação e ressuspensas em tampão de desnaturação contendo protease. Após digestão da proteína, o DNA é precipitado por adição de isopropanol, recuperado por centrifugação, lavado em álcool 70% e seco. Em seguida, o mesmo será ressuspense em tampão de hidratação e armazenado a -20°C.

Após a obtenção do DNA, será determinada sua concentração e grau de pureza, através do espectrofotômetro NanoDrop 2000 ThermoScientific®. O grau de pureza será definido pela razão entre as densidades ópticas avaliadas no comprimento de onda de 260 a 280nm. O DNA será armazenado a -20°C para análises posteriores dos marcadores (epi)genéticos de interesse.

Primeiros Resultados do NUGE-HD

As características sociodemográficas e clínicas dos participantes do NUGE-HD são apresentadas na Tabela 3. Participam do NUGE-HD um total de 137 indivíduos (2014 + 2017), 80 homens e 57 mulheres, com idade média de 61,7 anos e tempo em HD variando de 1 a 293 meses.

Com relação ao consumo alimentar, os participantes do NUGE-HD do sexo feminino apresentaram maior ingestão de lipídeos ($p=0,046$) e sódio ($p=0,024$), e menor do grupo de cereais e leguminosas ($p=0,015$) e alimentos *in natura* e minimamente processados ($p=0,020$) em comparação com o sexo masculino. Já os adultos apresentaram menor consumo de potássio ($p=0,016$) e fósforo ($p=0,025$) e maior de calorias ($p<0,001$) e dos grupos cereais e leguminosas ($p=0,044$), frutas e hortaliças ($p=0,014$), óleos e gorduras ($p=0,044$), alimentos *in natura* e minimamente processados ($p=0,021$) e ultraprocessados ($p=0,009$) em relação aos idosos (Tabela 4).

Como descrito na Figura 1, os participantes do NUGE-HD apresentaram perfil lipídico adequado, exceto para as concentrações séricas de HDL (lipoproteína de alta densidade-colesterol), uma vez que tanto o sexo masculino quanto o feminino apresentaram valores abaixo do recomendado. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,005$) entre os sexos para as variáveis do perfil lipídico avaliadas (Figura 1).

A maioria dos indivíduos do sexo masculino (62,3%) e feminino (60,4%) apresentou alto risco cardiovascular, segundo as concentrações de PCR (Myers et al., 2004). Da mesma forma, ambos os sexos apresentaram concentrações plasmáticas elevadas de homocisteína. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p>0,005$) no risco cardiovascular e nas categorias de classificação da homocisteína entre os sexos (Figura 2).

Os artigos publicados com os resultados do NUGE-HD até o momento são apresentados na Tabela 5.

Tabela 3: Características sociodemográficas e clínicas dos participantes do NUGE-HD.

Variáveis	n (%)
Etiologia da DRC (n=137)	
Nefroesclerose hipertensiva	54 (39,4)
Diabetes <i>mellitus</i>	47 (34,3)
Doença renal policística	9 (6,6)
Glomerulonefrite crônica	5 (3,6)
Outras causas	22 (16,1)
Renda média per capita^a (n=100)	
≤ 1 salário mínimo	71 (71,0)
>1 salário mínimo	29 (29,0)
Cor da pele (n=137)	
Branco	67 (48,9)
Pardo	37 (27,0)
Negro	33 (24,1)
Escolaridade (n=129)	
Analfabeto/Fundamental incompleto	89 (69,0)
Fundamental completo/2º grau incompleto	23 (17,8)
2º grau completo/Superior completo e incompleto	17 (13,2)
Estado civil (n=135)	
Casado/União estável	79 (58,5)
Viúvo	22 (16,3)
Solteiro	20 (14,8)
Separado	14 (10,4)
Profissão (n=134)	
Aposentado/Do lar	87 (64,9)
Lavrador/Trabalho rural	13 (9,7)
Outras profissões	34 (25,4)
Fumo (n=137)	
Não	108 (78,8)
Sim	19 (13,9)
Ex-tabagista	10 (7,3)
Consumo de bebidas alcólicas (n=137)	
Não	120 (87,6)
Sim	17 (12,4)
Atividade física (n=137)	
Não	120 (87,6)
Sim	17 (12,4)

^a Salário mínimo em 2017: R\$ 937,00.

DRC: doença renal crônica

Tabela 4: Consumo alimentar dos participantes do NUGE-HD de acordo com o sexo e idade.

Ingestão diária	Total n=101	Homens n=55	Mulheres n=46	Valor <i>p</i>	Idoso n=56	Adulto n= 45	Valor <i>p</i>
Macro e micronutrientes							
Ingestão calórica (kcal/kg de peso)	16,4 (12,0-22,2)	16,4 (12,1-22,29)	15,3 (11,1-22,3)	0,364	13,6 (9,9-17,9)	20,0 (15,4-25,5)	<0,001
Carboidrato (g/kg de peso)	2,4±0,6	2,3±0,6	2,5±0,6	0,257	2,3±0,5	2,5±0,7	0,191
Proteína (g/kg de peso)	0,6 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,5-0,8)	0,769	0,6 (0,5-0,8)	0,6 (0,5-0,8)	0,935
Lipídeos (g/kg de peso)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,5-0,8)	0,046	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,5-0,8)	0,054
Potássio (mg)	1533,4±325,6	1548,2±295,7	1515,6±360,7	0,619	1602,5±298,7	1447,3±340,4	0,016
Fósforo (mg)	584,5 (505,9-678,6)	602,9 (487,2-757,1)	569,7 (522,5-668,1)	0,638	595,9 (538,8-690,3)	565,4 (483,4-640,7)	0,025
Sódio (mg)	982,5 (822,6-1161,8)	927,2 (710,6-1149,1)	1003,1 (917,6-1237,6)	0,024	963,7 (835,8-1172,7)	991,9 (741,4-1131,8)	0,951
Grupos alimentares							
Lácteos e carnes (g)	178,9 (79,6-273,6)	206,82 (83,7-284,9)	155,0 (76,0-246,0)	0,179	178,3 (81,0-266,0)	179,9 (77,1-322,3)	0,822
Cereais e leguminosas (g)	290,1 (234,8-363,5)	315,3 (249,3-381,5)	265,2 (199,3-324,9)	0,015	272,6 (225,0-339,8)	315,0 (238,9-442,2)	0,044
Frutas e hortaliças (g)	175,1 (126,0-316,7)	184,4 (127,9-293,9)	167,2 (120,9-331,1)	0,859	151,6 (112,5-281,8)	235,0 (150,9-345,3)	0,014
Óleos e gorduras (g)	5,1 (2,4-19,0)	6,0 (2,9-16,0)	5,0 (2,2-21,2)	0,803	4,1 (2,3-10,1)	10,8 (2,9-32,9)	0,044
Bebidas (mL)	152,5 (114,2-261,5)	155,0 (120,0-335,7)	139,3 (103,8-203,5)	0,129	150,5 (100,6-221,8)	154,0 (120,0-414,3)	0,106
Outros alimentos (g)	29,2	31,2	26,7 (12,0-67,9)	0,859	22,6	35,3	0,125

	(13,8-68,9)	(14,2-71,6)			(10,9-54,6)	(16,7-72,5)	
Grau de processamento dos alimentos							
Alimentos <i>in natura</i> e minimamente processados (g)	760,5 (597,0-1016,0)	796,5 (689,3-1054,9)	733,3 (506,9-897,8)	0,020	723,3 (543,6-980,6)	811,0 (683,2-1089,2)	0,021
Ingredientes culinários (g)	2,9 (0,1-8,3)	4,0 (0,6-17,1)	2,0 (0,0-8,0)	0,166	3,0 (0,6-15,2)	2,9 (0,0-8,0)	0,339
Alimentos processados (g)	51,2 (17,8-63,0)	50,7 (17,4-95,0)	51,4 (17,9-58,2)	0,687	50,4 (10,2-59,4)	52,4 (37,9-97,5)	0,102
Alimentos ultraprocessados (g)	66,0 (33,0-127,0)	64,9 (32,9-105,0)	72,1 (34,0-156,6)	0,604	53,9 (29,2-93,4)	88,7 (44,0-246,5)	0,009

Dados são expressos como média ± DP ou mediana (P25 - P75). g: grama; kcal: quilocalorias; kg: quilogramas; mg: miligramas; mL: mililitros. Valor *p* em negrito apresenta diferença estatística ($p < 0,05$) pelo teste t de *Student* ou U de *Mann-Whitney*, dependendo da distribuição da variável.

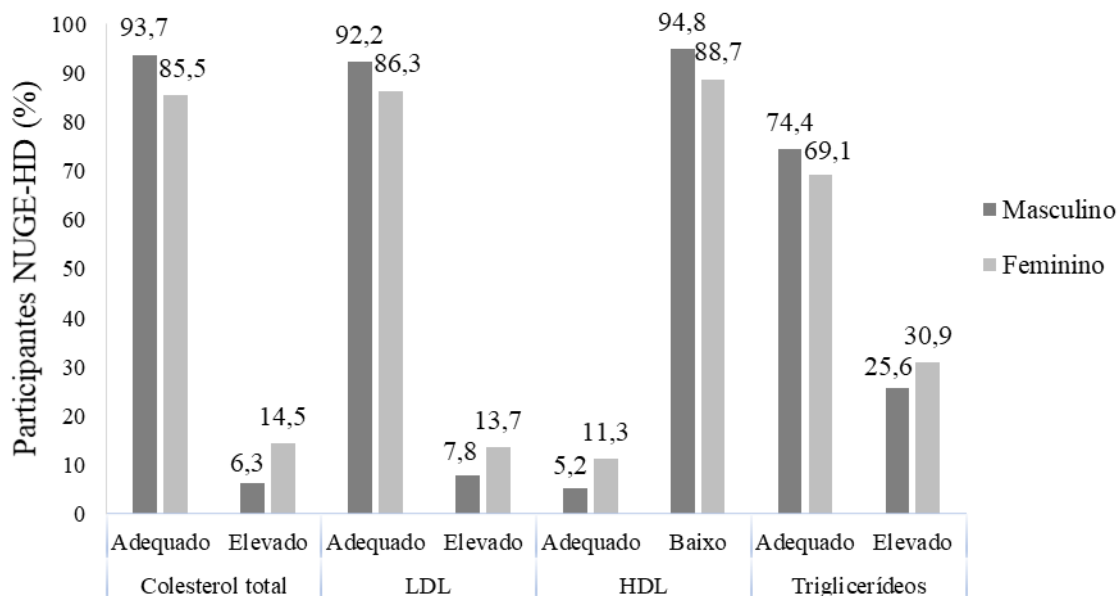


Figura 1: Perfil lipídico dos participantes do NUGE-HD.

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos pelo teste de qui-quadrado de Pearson ($p > 0,05$).

Colesterol total adequado: < 200 mg/dL; LDL adequado: < 130 mg/dL; HDL adequado: > 60 mg/dL; triglicerídeos adequado: ≤ 150 mg/dL (Wanner et al., 2014).

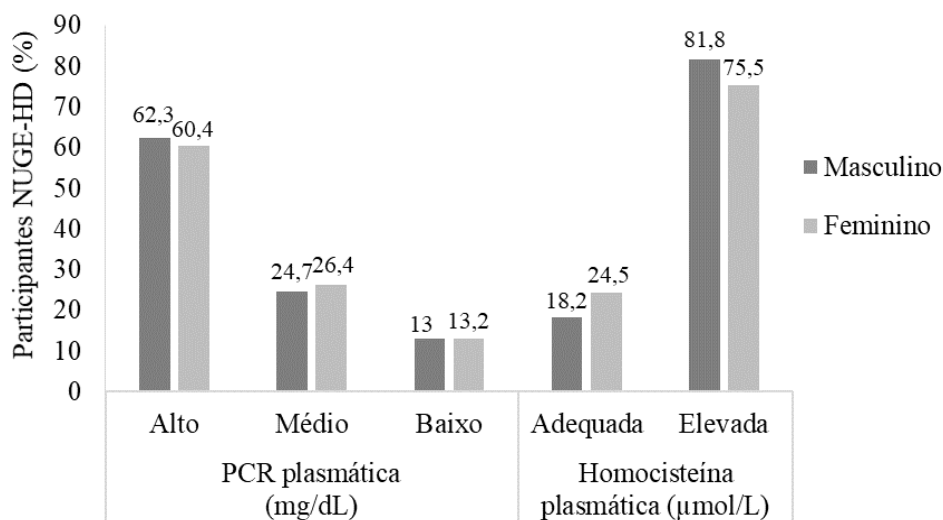


Figura 2: PCR e homocisteína plasmáticas dos participantes do NUGE-HD.

PCR: proteína C-reativa. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos pelo teste de qui-quadrado de Pearson ($p > 0,05$).

Valores de PCR: alto (> 3 mg/L), médio (1 - 3 mg/L) e baixo (< 1 mg/L) (Myers et al., 2004). Homocisteína plasmática elevada ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ (Manns et al., 2001).

Tabela 5: Artigos publicados com os resultados do NUGE-HD até o momento.

Autores	Ano	Objetivo	Principais Resultados
Balbino et al.	2017	Avaliar o estado nutricional de pacientes em HD, comparando diferentes métodos	A prevalência de desnutrição variou de 20,0% (% de gordura corporal pela BIA) a 95,3% (pela AOG), dependendo do indicador ou escore utilizado. Nas análises de curvas ROC, ASGm e AOG foram bons indicadores para o diagnóstico de desnutrição, pois ambos alcançaram uma AUC > 0,5.
Santos Epifânio et al.	2018	Avaliar a associação da adiposidade, marcadores metabólicos, inflamatórios e oxidativos em indivíduos na variação do ON em HD	Em um modelo de regressão múltipla, as concentrações de ferritina, triglicerídeos, IL-6 e SOD contribuíram para um aumento de 54,8% nas concentrações de ON, enquanto as concentrações de triglicerídeos e SOD foram fatores independentes para a variação do ON ($p < 0,001$).
Balbino et al.	2019	Identificar fatores capazes de prever a mortalidade em pacientes em HD, utilizando uma coorte prospectiva com três anos de seguimento	Durante os três anos de acompanhamento, 16 pacientes (18,8%) morreram. Idade, produto cálcio-fósforo, ferritina, ON e ingestão de vitamina C foram positivamente associados à mortalidade. Ferro sérico, PCT, massa magra e a relação gordura monoinsaturada/poli-insaturada da dieta foram preditores negativos independentes da mortalidade.
Wendling et al.	2020	Investigar o consumo de alimentos processados e ultraprocessados e avaliar sua relação com o estado nutricional e metabólico de pacientes em HD em um único centro no Brasil	Alimentos processados e ultraprocessados representaram 11% do consumo calórico diário, 53% dos ácidos graxos <i>trans</i> e 12,5% do sal consumido na amostra do estudo. Os indivíduos que apresentaram alta ingestão desse grupo alimentar ($\geq 128,4$ g/dia, ingestão mediana) apresentaram maiores valores de fósforo sérico e ureia pré-diálise ($p=0,038$; $p=0,013$, respectivamente).
Balbino et al.	2020	Testar a hipótese de que a inflamação medeia a associação entre ingestão alimentar, estado clínico-nutricional e homocisteína plasmática em indivíduos em HD	A concentração de PCR apresentou associação direta e negativa ($p < 0,001$) e a relação entre o consumo de ácidos graxos saturados/poliinsaturados associação direta e positiva com as concentrações de homocisteína ($p=0,046$). Ademais, a relação entre a presença de DM e a homocisteína é mediada pela PCR ($p=0,022$)

AOG: avaliação objetiva global; ASGm: avaliação subjetiva global modificada; AUC: do inglês *area under the curve*; BIA: bioimpedância elétrica; HD: hemodiálise; IL: interleucina; ON: óxido nítrico; PCR: proteína C-reativa; PCT: prega cutânea tricípital; ROC: do inglês *receiver operating characteristic*; SOD: superóxido dismutase.

Perspectivas Futuras

Para a terceira coleta do estudo NUGE-HD, pretende-se aplicar o instrumento *malnutrition inflammation score* (MIS) (Kalantar-Zadeh et al., 2001), a fim de se utilizar mais um indicador para o diagnóstico da desnutrição e inflamação dos participantes. Além disso, pretende-se identificar padrões alimentares, com base no consumo alimentar dos indivíduos, e verificar suas associações com os desfechos em saúde.

Ademais, pretende-se validar pontos de cortes específicos para a população em HD para o diagnóstico da sarcopenia, uma vez que não existe até o momento, essa informação na literatura científica. A validação da sarcopenia, possibilitará a sua avaliação e identificação em estágios mais precoces, e conseqüentemente, diminuir o processo de perda muscular e, desta forma, reduzir todas as complicações que podem ocorrer em consequência da sarcopenia.

Finalmente, a partir dos resultados obtidos até o momento sobre a relação do consumo alimentar, estado nutricional e mortalidade, pretende-se avaliar a possibilidade de novas recomendações nutricionais e pontos de corte específicas para essa população. Além disso, propor a utilização de novos biomarcadores, a fim de auxiliar no prognóstico e controle de fatores de risco, melhorando a sobrevida e alta taxa de mortalidade ainda presente em HD.

Referências

- Alcalde PR, Kirsztajn GM. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. *Braz J Nephrol*. 2018; 40(2):122-129.
- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Intern J Food Sci Nutr*. 2005; 56(5):303-7.
- Balbino KP, Epifânio APS, Ribeiro SMR, da Silva LDM, Gouvea MG, Hermsdorff HHM. Comparison between direct and indirect methods to diagnose malnutrition and cardiometabolic risk in haemodialysis patients. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(5):646-654.
- Balbino KP, Hermsdorff HHM, Bressan J. Polymorphism related to cardiovascular risk in hemodialysis subjects: a systematic review. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):179-192. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3857.
- Balbino KP, Juvanhol LL, Epifânio APS, Marota LD, Bressan J, Hermsdorff HHM. Dietary intake as a predictor for all-cause mortality in hemodialysis subjects (NUGE-HD study). *PLoS One*. 2019;14(12):e0226568.
- Balbino KP, Juvanhol LL, Wendling AL, Marota LM, Costa JBS, Bressan J, et al. Dietary intake, clinical-nutritional status and homocysteine in hemodialysis subjects: the mediating role of inflammation (NUGE-HD study). *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020.
- Baye TM, Abebe T, Wilke RA. Genotype–environment interactions and their translational implications. *Per Med*. 2011; 8(1): 59–70.
- Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. *J Acad Nutr Diet*. 2014; 114(2): 299-312.
- Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Med Clin North Am*. 1979; 63:1103 – 1115.
- Carraro JC, Hermsdorff HH, Mansego ML, Zulet MÁ, Milagro FI, Bressan J, et al. Higher Fruit Intake Is Related to TNF- α Hypomethylation and Better Glucose Tolerance in Healthy Subjects. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(2-4):95-105.
- Chen LJ, Wei SY, Chiu JJ. Mechanical regulation of epigenetics in vascular biology and pathobiology. *J Cell Mol Med*. 2012; 17:437–448.
- Cocate PG, Natali AJ, Alfenas RC, de Oliveira A, dos Santos EC, Hermsdorff HH. Carotenoid consumption is related to lower lipid oxidation and DNA damage in middle-aged men. *Br J Nutr*. 2015;114(2):257-264. doi: 10.1017/S0007114515001622.
- Coelho MASC, Amorim RB. Avaliação nutricional em geriatria. In: Duarte, A. C. G. Avaliação nutricional: Aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 15, p. 155 – 176.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.

- Dukkipati R, Kopple JD. Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. *Semin Nephrol*. 2009; 29(1):39–49.
- Elkabbaj D, Bahadi A, Cherrah Y, Errasfa M, Eljaoudi R. Impact of improving quality of dialysis fluid on oxidative stress and lipid profile in hemodialysis patients. *ISRN Nephrol* 2013;2013:717-849.
- Epifânio APS, Balbino KP, Jorge MP, Ribeiro SMR, Moreira AVB, Oliveira JM, et al. Metabolic, inflammatory and oxidative stress markers in the nitric oxide variation of hemodialysis subjects. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):176-184.
- Fenech M, El-Sohehy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011; 4(2): 69-89.
- Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of the nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34:2540 – 2545.
- Garagarza C, Flores AL, Valente A. Influence of Body Composition and Nutrition Parameters in Handgrip Strength: Are There Differences by Sex in Hemodialysis Patients? *Nutr Clin Pract*. 2018; 33(2):247-254. doi: 10.1177/0884533617725512.
- Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. Gene-Gene Interplay and Gene-Diet Interactions Involving the MTNR1B rs10830963 Variant with Body Weight Loss. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2014; 7(4-6):232-242.
- Hermisdorff HH, Mansego ML, Campión J, Milagro FI, Zulet MA, Martínez JA. TNF- α promoter methylation in peripheral white blood cells: relationship with circulating TNF α , truncal fat and n-6 PUFA intake in young women. *Cytokine*. 2013;64(1):265-71. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.028.
- Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr*. 1982; 36:680 – 690.
- Ingrosso D, Perna AF. Epigenetics in hyperhomocysteinemic states. A special focus on uremia. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:892–899
- Ishimitsu T, Tsukada K, Ohta S, Inada H, Minami J, Ono H, et al. Increased cardiovascular risk in long-term hemodialysis patients carrying deletion allele of ACE gene polymorphism. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:466-475.
- Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14:1732 - 1738.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(6):1251-1263.
- Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Noori N, Murali SB, et al. Design and development of a dialysis food frequency questionnaire. *J Ren Nutr*. 2010; 21(3):257 – 262.
- Kim M, Long TI, Arakawa K, Wang R, Mimi CY, Laird PW. DNA methylation as a biomarker for cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 2010; 5(3):e9692.

Kovesdy CP, Shinaberger CS, Kalantar-Zadeh K. Epidemiology of dietary nutrient intake in ESRD. *Semin Dial.* 2010; 23:353 – 358.

Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409(6822):860-921.

Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem.* 2011;44(14-15):1189-1198. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.988.

Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994; 21(1):55 – 67.

Lopes LL, Rocha DMUP, Silva AD, Peluzio MDCG, Bressan J, Hermsdorff HHM. Postprandial Lipid Response to High-Saturated and High-Monounsaturated Fat Meals in Normal-Weight or Overweight Women. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(4):308-315. doi: 10.1080/07315724.2017.

Lopes LL, Bressan J, Peluzio MDCG, Hermsdorff HHM. *LINE-1* in Obesity and Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(5):478-484. doi: 10.1080/07315724.2018.

Lotufo PA. Renal disease screening: a potential tool for reducing health inequity. *Sao Paulo Med J.* 2016;134(1):1–2.

Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):531-532. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.018.

Manns B, Hyndman E, Burgwss E, Parsons H, Schaefer J, Snyder F, et al. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int.* 2001; 59(3):1103–1109. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031103.x.

Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalence of chronic renal disease among Brazilian adults: a systematic review. *Cad Saúde Colet.* 2017; 25(3):379-388.

Martins C. Protocolo de Procedimentos Nutricionais. In: Riella MC, Martins C. *Nutrição e o rim.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 311 - 354.

Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarae J-C, Jaime P, Martins AP, et al. O sistema alimentar. classificação dos alimentos. NOVA. A estrela brilha. *World Nutrition.* 2016; 7(1-3):28-40.

Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation.* 2004; 110(25): e545-549. doi: 10.1161/01.CIR.0000148980.87579.5E.

Kopple, JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(1 Suppl 2):S66-S70.

Ribeiro PVM, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Dos Santos CA, Cotta RMM, Estanislau JASG, et al. Dietary non-nutrients in the prevention of non-communicable diseases:

- Potentially related mechanisms. *Nutrition*. 2019;66:22-28. doi: 10.1016/j.nut.2019.03.016.
- Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016;244:211-215. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.015.
- Rombeau JL, et al. *Atlas of nutritional support techniques*. Boston: Little, Brown, 1989.
- Santos Epifânio AP, Balbino KP, Jorge MP, Ribeiro SMR, Moreira AVB, Oliveira JM, Oliveira LL, Hermsdorff HHM. Metabolic, inflammatory and oxidative stress markers in the nitric oxide variation of hemodialysis subjects. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):176-184.
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014; 17(8,):1689–1696.
- Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, Axelsson J, Suliman M, Lindholm B, et al. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation—a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med*. 2007; 261(5):488–499. doi:10. 1111/j.1365-2796.2007.01777.x
- Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Braz J Nephrol*. 2019; 41(2):208-214.
- Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(1):153-159.
- Wald R, Yan AT, Perl J, Jiang D, Donnelly MS, Leong-Poi H, et al. Regression of left ventricular mass following conversion from conventional hemodialysis to thrice weekly in-centre nocturnal hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2012; 13: 3.
- Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85: 1303-1309. doi: 10.1038/ki.2014.31.
- Wendling AL 2020. Questionário de Frequência do Consumo Alimentar Para Indivíduos em Hemodiálise: Validade e Reprodutibilidade. Dissertação (Mestrado em Ciência da Nutrição e Saúde) – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2020.
- Wierda RJ, Geutskens SB, Jukema JW, Quax PH, van den Elsen PJ. Epigenetics in atherosclerosis and inflammation. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(6^a):1225–1240.
- World Health Organization – WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva: Technical Report Series, 854. 1995.
- World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Genebra, 1997.
- World Health Organization - WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneva: 1998. 276p.

5.2 Artigo 2



RESEARCH ARTICLE

Dietary intake as a predictor for all-cause mortality in hemodialysis subjects (NUGE-HD study)

Karla Pereira Balbino¹, Leidjaira Lopes Juvanhol¹, Andreza de Paula Santos Epifânio¹, Luciane Domingos Marota², Josefina Bressan¹, Helen Hermana Miranda Hermsdorff^{1*}

1 Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil, **2** Division of Nephrology, São João Batista Hospital, Viçosa, Minas Gerais, Brazil

* helenhermana@ufv.br



OPEN ACCESS

Citation: Balbino KP, Juvanhol LL, Epifânio AdPS, Marota LD, Bressan J, Hermsdorff HHM (2019) Dietary intake as a predictor for all-cause mortality in hemodialysis subjects (NUGE-HD study). *PLoS ONE* 14(12): e0226568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226568>

Editor: Kathleen M. Hill Gallant, Purdue University, UNITED STATES

Received: August 20, 2019

Accepted: November 29, 2019

Published: December 17, 2019

Copyright: © 2019 Balbino et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: This study was financed by the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel – CAPES (Ministry of Education, Finance Code 001), the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (Ministry of Science, Technology and Innovation, Brazil) and Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais – FAPEMIG (State of Minas Gerais,

Abstract

This study aimed to identify the factors capable of mortality prediction in patients on hemodialysis, using a prospective cohort with three years of follow-up. We hypothesized that lack of clinical-metabolic control, impairment of nutritional status, and inadequate food consumption are risk factors for mortality in this population. This is a longitudinal study on a non-probabilistic sample of 85 adults and elderly patients undergoing hemodialysis, aged ≥ 18 years (66.0% male, 61.6 \pm 13.7 years). Data on anthropometric, biomarkers, body composition and food intake were obtained. Predictors of mortality were evaluated using Cox regression analysis. During the three years follow-up, 16 patients (18.8%) died. We observed that age (HR = 1.319, CI 95% = 1.131–1.538), calcium-phosphorus product (HR = 1.114, CI 95% = 1.031–1.205), ferritin (HR = 1.001, CI 95% = 1.001–1.002), nitric oxide (HR = 1.082, CI 95% = 1.006–1.164), and vitamin C intake (HR = 1.005, CI 95% = 1.001–1.009) were positively associated with mortality. Serum iron (HR = 0.717, CI 95% = 0.567–0.907), triceps skinfold thickness (HR = 0.704, CI 95% = 0.519–0.954), lean mass (HR = 0.863, CI 95% = 0.787–0.945), and the ratio of dietary monounsaturated/polyunsaturated fat (HR = 0.022, CI 95% = 0.001–0.549) were independent negative predictors of mortality. Our results suggest that dietary intake is also a predictor of mortality in patients on hemodialysis, besides nutritional status, body composition, oxidative stress, inflammation, and bone metabolism, indicating the importance of evaluation of these factors altogether for better prognosis.

Introduction

The prevalence and incidence of end-stage kidney disease are increasing worldwide. About 70% of people who progress to this stage of disease (approximately three million people worldwide) are treated with hemodialysis (HD) [1,2]. Although HD is effective in increasing survival rates, the mortality among patients undergoing HD is still high [3,4]. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients on HD [5], associated with a higher prevalence of traditional risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia,

Brazil). HHMH and JB are CNPq fellows in Research Productivity. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

smoking, and old age. In addition, water overload, hyperphosphatemia, elevated calcium-phosphorus product, anemia, left ventricular hypertrophy, inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, insulin resistance, hyperhomocysteinemia, and elevated serum lipoprotein (a) concentration are all prevalent conditions which increase the morbidity and mortality in patients on HD [6,7].

In addition to CVD, studies have highlighted the importance of non-cardiovascular causes of death in these patients, which was poorly evaluated until then [8]. In this context, mineral and bone disorders are common occurrences in chronic kidney disease and are mainly due to abnormalities in serum levels of calcium, phosphorus, and parathyroid hormone (PTH). Changes in mineral metabolism have been shown to be associated with the morbidity and mortality of patients on HD [9,10].

Finally, systemic inflammation and malnutrition also contribute directly to increased mortality and hospitalizations and are mutually dependent [11]. Malnutrition is a result of inadequate food intake caused by anorexia, underlying diseases, psychosocial conditions, aging, or by chronic inflammation itself [12]. In fact, most patients on HD consume nutrients, especially caloric-protein, in amounts below the recommendations, throughout the treatment [13,14]. However, the impact of dietary intake on the mortality of these patients is still little studied.

We hypothesized that lack of clinical-metabolic control, impairment of nutritional status, and inadequate food consumption are risk factors for mortality in this population. Therefore, the aim of the present study was to identify the predictors of all-cause mortality in patients on HD after three years of follow-up. In this study, we were able to identify these factors and noted their importance in the prognosis and survival improvement of these patients.

Materials and methods

Studied population

This is a longitudinal study from the cohort Nutrition and Genetics on Hemodialysis outcomes (NUGE-HD) with 85 patients on HD treatment (56 men, 29 women, mean age: 61.6 years, SD = 13.7 years, range 19–86 years), treated at a single dialysis center. Patients underwent three weekly sessions of HD, lasting 3–4 hours, with blood flow greater than 250 mL/min and dialysate flow of 500 mL/min.

The inclusion criteria for the study were 18 years of age or older and a treatment time in HD of more than one month, whereas the criteria for non-inclusion were auditory deficiency (informed by sector employees), newly implanted catheters, instability hemodynamics (according to the service protocol), and inability to stand for anthropometric measurements. All individuals undergoing hemodialysis who presented these adequate criteria were invited to participate in the study. After explanation of study's objectives and procedures of data collection, those individuals who wished to participate read and signed a written informed consent in accordance with the principles of Declaration of Helsinki. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Viçosa (N° 701.796/2014).

Follow-up

The survival time was measured in days, from the date of the first interview, which occurred between September and December of 2014, until death or end of follow-up (October 2017), whichever occurred first. To obtain information on the outcome, such as death dates and the basic cause of death, medical records were consulted in the HD service in order to verify if the patients whose data was collected at the beginning of the study were alive or not. These data were then checked in the Mortality Information System (<http://datasus.saude.gov.br/sistemas->

[e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade](#)), in which information on the basic cause of death (ICD-10) was also stored. Patients who underwent renal transplantation were censored at the time of transplantation and all patients alive at the end of follow-up were censored at the time of last contact with the researchers.

Sociodemographic variables

The patients were interviewed using a semi-structured sociodemographic and health questionnaire (Questionnaire in [S1 File](#)), and information on clinical history, scholarship, consumption of alcoholic beverages, and smoking were obtained. The medical records of each patient were carefully reviewed and data related to underlying kidney disease, cardiovascular history, or other comorbidities were collected. Patients with current smoking habits were considered smokers.

Biomarkers assessment

Data on serum concentrations of hemoglobin, hematocrit, erythrocytes, creatinine, pre-dialysis urea, albumin, calcium, phosphorus, PTH, potassium, iron, ferritin, total iron-binding capacity (TIBC), C-reactive protein (CRP), total cholesterol, and triglycerides were obtained by consulting medical records and determined using routine laboratory techniques. To measure all these markers, non-fasting blood samples were collected before initiation of dialysis. Serum calcium corrected for albumin levels was calculated according to the formula: corrected calcium = total serum calcium + [(4-serum albumin) x 0.8]. Kt/V urea was calculated using the equation proposed by Daugirdas II [15]. Values of Kt/V urea > 1.2 were considered indicative of HD efficacy [15]. For other variables, the alterations were evaluated according to reference values ([Table 1](#)).

Determination of nitric oxide

On the day of routine biochemical exams, the serum was aliquoted and stored at -80°C for further analysis of nitric oxide (NO) using standardized protocols as previously described [23].

Anthropometric and body composition assessment

The anthropometric and body composition assessment was performed approximately 30 minutes after the end of the HD session. Body weight (BW, kg), height (cm), mid-arm circumference (MAC, cm), triceps skinfold thicknesses (TSF, mm) and waist circumference (WC) were measured using standard techniques, as previously described [24]. From the MAC and TSF measurements were calculated mid-arm muscle circumference (MAMC), corrected mid-arm muscle circumference (CMAMC) and mid-arm fat area (MAFA), according to the formulas below. Muscle mass and fat were determined by electrical bioimpedance (BIA; TANITA®, model BC150, Tokyo, Japan). The cutoff values used to classify patients according to body mass index (BMI), WC, and percentage of body fat are presented in [Table 1](#).

$$\begin{aligned} \text{MAMC (cm)} &= \text{MAC (cm)} - \pi \times [\text{TSF (mm)} \div 10] \\ \pi &= 3.1416 \end{aligned}$$

- Men:

$$\text{CMAMC (cm}^2\text{)} = \frac{[\text{MAC (cm)} - \pi \times \text{TSF (cm)}]^2}{4\pi} - 10$$

Table 1. Reference values of biochemical, anthropometric and body composition variables of patients on hemodialysis.

	Reference value
Biochemical Variables	
Calcium, mmol/L [16]	2.10–2.37
Phosphorus, mmol/L [16]	1.13–1.78
Calcium-phosphorus product, mmol ² /L ² [16]	< 4.4
Parathormone, pmol/L [16]	16.5–33.0
Potassium, mmol/L [17]	< 5.5
Hemoglobin, g/L [18]	110.0–130.0
Iron, μ mol/L [18]	9.0–26.9
Ferritin, pmol/L [18]	449.4–1123.5
Saturation of transferrin, % [18]	20.0–40.0
Albumin, g/L [19]	>38.0 a 40.0
Total cholesterol, mmol/L [20]	< 5.18
Triglycerides, mmol/L [21]	< 1.70
C-reactive protein, mg/L [22]	\leq 3.0
Body Mass Index [25,26]	
Underweight	Adult: < 18.5 kg/m ²
	Elderly: < 22 kg/m ²
Normal-weight	Adult: 18.5–24.9 kg/m ²
	Elderly: 22–27 kg/m ²
Excess body weight	Adult: \geq 25 kg/m ²
	Elderly: > 27 kg/m ²
Waist Circumference [27]	
High risk for metabolic complications	Woman: \geq 80 cm
	Men: \geq 94 cm
Very high risk for metabolic complications	Woman: \geq 88 cm
	Men: \geq 102 cm
% Body Fat [28,29]	
Fat shortage	Woman: • 18–39 years: < 21% • 40–59 years: < 23% • 60–99 years: < 34%
	Men: • 18–39 years: < 8% • 40–59 years: < 11% • 60–99 years: < 13%
Excess fat	Woman: • 18–39 years: > 33% • 40–59 years: > 34% • 60–99 years: < 36%
	Men: • 18–39 years: > 20% • 40–59 years: > 22% • 60–99 years: > 25%

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226568.t001>

- Women:

$$CMAMC (cm^2) = \frac{[MAC (cm) - \pi X TSF (cm)]^2}{4\pi} - 6.5$$

$$MAFA (cm^2) = \frac{MAMC (cm)X[TSF (mm)/10]}{2} - \frac{\pi[TSF (mm)/10]^2}{4}$$

Food consumption

To estimate food consumption, we adapted a food frequency questionnaire (FFQ) for renal patients [30]. According to the Food Guide for the Brazilian Population [31], food portions of food groups such as cereals, tubers and roots; fruits and vegetables; beans and vegetable foods rich in protein; milk and dairy products; meat and eggs; fats, sugars and salt; beverages, and oilseeds were analyzed. During routine HD sessions in the dialysis unit, the FFQ was used by trained researchers to interview patients. For patients with any sign of cognitive impairment, the responses were confirmed with care takers. During the interview, a photographic album [32] with similar portions was used, so that the interviewee chose the categories of food portions from the album, corresponding to the habitual intake.

To calculate dietary intake, consumption of each food item was converted to grams per day and the daily consumption of each nutrient was calculated, according to the nutritional composition of Brazilian food tables [33,34], using a Microsoft[®] Excel spreadsheet, especially designed for this. In this study, we evaluated caloric intake (kcal/kg BW), carbohydrates (g/kg BW), protein (g/kg BW), total lipids (g/kg BW) and fatty acids profile (% of caloric intake—CI), total cholesterol (mg), calcium (mg), phosphorus (mg), potassium (mg), sodium (mg), iron (mg), vitamin E (IU), and vitamin C (mg) quantitatively. Ratio between monounsaturated (g) and polyunsaturated (g; MUFA/PUFA), monounsaturated (g) and saturated (g; MUFA/SFA) and polyunsaturated and saturated (g; PUFA/SFA) dietary fatty acids were also calculated. All the nutrients evaluated in the present study were adjusted for daily caloric intake by the residual method [35], before statistical analysis, to minimize the effect of caloric intake on the relationship of consumption variables with all-cause mortality outcome.

Statistical analyses

Data are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range), depending on the distribution of variables, as assessed by the Shapiro-Wilk test. Differences between survivors and non-survivors were analyzed using Student's t-test or Mann-Whitney U test for quantitative variables. The chi-square or exact Fischer test was performed to verify the differences between the two groups, regarding categorical variables.

Cox proportional hazard analysis was used to evaluate the independent predictors of mortality. The independent variables to be tested in the Cox model were defined from the literature [36,37]. The forward variable selection method was used. The variable with the lowest *p* value in the crude analysis was initially introduced in the model and this procedure was repeated for all the other independent variables. All variables with *p* values <0.05 remained in the final model.

Hazard Ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. The overall fit of the model was evaluated by the explanatory power (R^2 of the chosen model/ R^2 of the saturated model). All analyses were performed using the software Statistical Package for Social Sciences (SPSS 20.0 for Windows; Chicago, IL, USA) and R 3.4.4, and the level of significance (α) adopted was 0.05.

Results

There was no loss of participants during follow-up. At the end of three years, 18 patients died (18.8%), with an average follow-up time of 995 days. Eight patients (50%) died due to cardiovascular causes, including ischemic cardiomyopathy, cerebral atherosclerosis, myocardial acute infarction, and congestive heart failure. Other causes, such as classical dengue fever, chronic respiratory failure, and non-traumatic subdural hemorrhage were responsible for the other deaths.

The demographic, clinical, and lifestyle characteristics of the survivors and non-survivors are shown in Table 2. Patients were on HD therapy for a median time of 3.3 years (1.5–7.0

Table 2. Sociodemographic, clinical and lifestyle characteristics of survivors and non-survivors in hemodialysis at three years of follow-up.

	Total (n = 85)	Survivors (n = 69)	Non-survivors (n = 16)
Follow-up (days)	1127 (961–1141)	1134 (1122–1142)	632 (402–853)*
Sociodemographic characteristics			
Age, years	61 (55–71)	60 (54–67)	77 (67–81)*
Sex, male, n (%)	56 (65.9)	46 (66.7)	10 (62.5)
Schooling, <8 years of study, n (%)	62 (72.9)	52 (75.4)	10 (62.5)
Clinical characteristics			
HD time, months	40 (18–84)	36 (18–97)	63 (11–75)
Kt/V	1.5 (1.3–1.8)	1.5 (1.2–1.8)	1.6 (1.3–2.1)
Nitric oxide, $\mu\text{mol/L}$	4.5 (2.3–15.1)	4.3 (2.3–12.6)	8.5 (2.4–16.3)
Risk factors			
Consumption of alcoholic beverage, n (%)	10 (11.8)	9 (13.0)	1 (6.2)
Smoking, n (%)	13 (15.3)	13 (18.8)	0 (0)
Dyslipidemia, n (%)	58 (68.2)	47 (68.1)	11 (68.8)
Etiology for CKD			
Hypertensive nephrosclerosis, n (%)	35 (41.2)	28 (40.6)	7 (43.8)
Diabetes mellitus, n (%)	28 (32.9)	24 (34.8)	4 (25.0)
Glomerulonephritis, n (%)	13 (15.3)	11 (15.9)	2 (12.5)
Others, n (%)	9 (10.6)	6 (8.7)	3 (18.8)
Usual food consumption			
Caloric intake, kcal/kg BW	42.0 (28.8–56.6)	42.4 (27.5–60.8)	39.0 (30.6–46.8)
Carbohydrate, g/kg BW	6.4 (5.5–7.4)	6.4 (5.4–7.4)	6.4 (5.7–8.4)
Protein, g/kg BW	1.4 \pm 0.4	1.4 \pm 0.4	1.5 \pm 0.5
Lipids, g/kg BW	1.6 (1.3–2.0)	1.6 (1.3–1.9)	1.8 (1.3–2.3)
Cholesterol, mg	261.9 (202.5–327.9)	261.8 (203.5–330.5)	244.0 (191.7–309.7)
Saturated fat, % CI	10.0 (6.8–15.2)	9.8 (6.5–15.2)	11.1 (8.0–16.1)
Monounsaturated fat, % CI	11.5 (7.7–14.8)	10.5 (7.3–15.4)	12.7 (8.9–14.5)
Polyunsaturated fat, % CI	13.1 (8.1–17.8)	11.8 (7.9–17.9)	14.5 (9.0–17.5)
Sodium, mg	1718 (1234–2226)	1764 (1242–2226)	1663 (923–2135)
Calcium, mg	715.3 (539.7–885.7)	717.2 (539.9–885.7)	663.3 (535.0–952.3)
Phosphorus, mg	1124 (923–1350)	1124 (905–1326)	1139 (930–1410)
Potassium, mg	2936 \pm 864	2939 \pm 900	2926 \pm 716
Iron, mg	21.1 (9.2–31.6)	21.4 (7.3–36.1)	20.0 (10.9–24.0)
Vitamin E, UI	6.6 (5.9–7.9)	6.5 (5.7–8.0)	6.7 (6.3–7.2)
Vitamin C, mg	185.4 (127.9–272.6)	185.4 (129.9–262.8)	201.6 (114.6–315.6)

Data are expressed as mean \pm SD or median (P25–P75). BW: body weight; CI: caloric intake; CKD: chronic kidney disease; g: grams; HD: hemodialysis; kcal: kilocalories; kg: kilograms; mg: milligrams.

* $p < 0.001$ by the Mann-Whitney U test.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226568.t002>

years) when they were included in this study. The main causes for renal disease were hypertensive nephrosclerosis ($n = 35$), followed by DM ($n = 28$), glomerulonephritis ($n = 13$), and other diseases ($n = 9$). In addition to systemic arterial hypertension and DM (74.1%), dyslipidemia (68.2%), smoking (15.3%), and alcoholism (11.8%) were also highlighted as cardiovascular risk factors. There were no significant differences in the sociodemographic, clinical, and lifestyle characteristics of survivors and non-survivors (Table 2), except for age, since patients who died were found to be older.

Food intake above the recommended amount was observed for cholesterol (> 200 mg) in 70.2%, saturated fat ($> 7\%$ of CI) in 67.9%, polyunsaturated fat ($> 10\%$ of CI) in 57.1%, potassium (> 2730 mg) in 61.9% and phosphorus (> 700 mg) in 90.5% of the subjects. The protein intake was below 1.1 g/kg body weight in 16.7% of the participants.

Moreover, no significant difference was observed in the biomarkers, nutritional and body composition data of the study population categorized as survivors and non-survivors (Table 3). In 48.8% of the patients, the serum hemoglobin was below 110.0 g/L, in 27.4%, ferritin was lower than 449.4 pmol/L, and the transferrin saturation rate was less than 20% in 25.0% of them, considering the recommended reference values.

Serum concentrations below the reference level were found for albumin in 20.2%, total cholesterol in 60.0%, and triglycerides in 41.2% of the patients. Most patients (92.1%) had serum CRP levels below 3.0 mg/L. Hypokalemia, hyperphosphatemia, and hyperkalemia were found in 17.9%, 23.5%, and 47.1% of patients, respectively. Secondary hyperparathyroidism (PTH greater than 47.7 pmol/L) was found in 31.8% of the patients.

In this study, 24.7% ($n = 21$) of the subjects were observed to be of underweight, 55.3% ($n = 47$) of normal-weight, and 20.0% ($n = 17$) of excess body weight by BMI. Regarding body composition, determined by WC, 22.4% and 23.5% of the patients presented high and very high risk of metabolic complications associated with obesity, respectively. By the BIA, 20% presented fat shortage and 23.5% excess fat.

To identify the predictors of mortality, Cox regression analysis was performed (Table 4). Of the three dietary fatty acid ratios evaluated (MUFA/PUFA, MUFA/SFA and PUFA/SFA), the one with a significant p value was used in the final model, in order to avoid collinearity. In the final model, age was an independent predictor of mortality, and one-year increase in this variable was associated with a 31.9% increase in the risk of death from all causes. Serum ferritin, calcium-phosphorus product, NO, and vitamin C intake were also positively associated with mortality. On the other hand, the increase of one unit in the dietary MUFA/PUFA ratio was associated with a 98.9% reduction in the risk of death. Lean mass, serum iron, and TSF were also negatively associated with mortality. The explanatory power of the final model was 59.3% ($R^2 = 0.469$, maximum possible = 0.791), considered a good fit for survival models [38].

Discussion

This is the first study, to our knowledge, to investigate the influence of vitamin C intake and dietary MUFA/PUFA ratio on the mortality of patients on HD. The dietary MUFA/PUFA ratio was negatively associated with the risk of death, that is, greater consumption of MUFA in relation to PUFA, in this population, had a beneficial effect on mortality. Dietary MUFA have cardioprotective benefits due to their anti-inflammatory action, since their consumption has been associated with lower expression of pro-inflammatory genes [39,40]. In fact, meta-analysis of cohort studies on the consumption of MUFA found positive effects on all-cause mortality and cardiovascular outcomes [41].

On the other hand, health benefits of PUFA intake vary among PUFA types. The consumption of n-3 PUFA has been related to a reduced risk of CVD and death due to its anti-

Table 3. Biomarkers, nutritional and body composition data of survivors and non-survivors in hemodialysis at three years of follow-up.

	Total (n = 85)	Survivors (n = 69)	Non-survivors (n = 16)
Metabolic variables			
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	716.0 \pm 229.8	733.73 \pm 203.3	627.6 \pm 309.4
Pre-dialysis urea, mmol/L	46.6 \pm 12.8	46.8 \pm 12.9	46.1 \pm 12.9
Calcium, mmol/L	2.3 (2.1–2.4)	2.3 (2.1–2.4)	2.2 (2.1–2.4)
Phosphorus, mmol/L	1.5 (1.3–1.7)	1.5 (1.2–1.7)	1.5 (1.4–1.8)
Ca-P product, mmol^2/L^2	3.2 (2.7–4.0)	3.2 (2.7–3.9)	3.5 (2.8–4.4)
Parathormone, pmol/L	270.9 (172.3–593.1)	270.9 (186.8–584.9)	335.2 (138.0–650.3)
Potassium, mmol/L	5.5 (5.0–6.4)	5.5 (5.1–6.4)	5.4 (4.8–6.8)
Hematological variables			
Red blood cell, ($\times 10^9/\text{L}$)	4.0 (3.0–4.0)	4.0 (3.0–4.0)	3.5 (3.0–4.0)
Hemoglobin, g/L	111.0 (94.0–121.0)	111.0 (94.0–121.0)	108.0 (90.0–121.0)
Hematocrit, %	33.6 (28.7–37.3)	33.8 (28.7–37.4)	33.2 (28.5–37.2)
Iron metabolism variables			
Iron, $\mu\text{mol/L}$	10.8 (8.0–14.0)	11.1 (8.9–14.2)	8.7 (6.8–12.3)
TIBC, $\mu\text{mol/L}$	40.8 (37.2–44.7)	40.9 (37.2–44.0)	40.1 (35.7–46.5)
Inflammatory variables			
Ferritin, pmol/L	994.3 (416.4–1639.4)	977.0 (409.6–1614.7)	1025.1 (593.9–1952.0)
C-reactive protein, mg/L	0.5 (0.1–1.1)	0.4 (0.1–1.1)	0.5 (0.2–1.0)
Lipid profile			
Cholesterol, mmol/L	4.9 \pm 1.1	5.0 \pm 1.1	4.5 \pm 1.2
Triglycerides, mmol/L	1.9 (1.5–2.7)	1.8 (1.5–2.8)	2.0 (1.5–2.6)
Nutritional and body composition variables			
Albumin, g/L	41.0 (39.0–43.0)	41.0 (39.0–43.0)	42.0 (40.0–44.0)
Body mass index, kg/m^2	22.9 (20.6–26.0)	23.4 \pm 3.6	23.6 \pm 4.1
MAC, % standard	88.8 \pm 12.7	89.3 \pm 12.7	86.3 \pm 13.0
MAMC, % standard	92.5 (85.8–103.7)	92.5 (87.0–104.1)	91.3 (84.4–101.3)
CMAMA, cm^2	38.9 (32.6–44.9)	39.4 (33.3–44.9)	35.0 (30.0–45.2)
MAFA, cm^2	10.8 (7.1–15.3)	11.3 (7.1–16.1)	8.6 (7.1–11.2)
TSF, mm	9.6 (6.3–14.0)	10.3 (5.9–14.4)	7.8 (6.8–10.6)
Waist circumference, cm	89.6 \pm 10.0	89.6 \pm 9.9	89.6 \pm 10.5
Lean mass, kg	44.6 \pm 8.7	45.3 \pm 8.4	41.7 \pm 9.6
Fat mass, kg	13.4 (9.3–17.5)	13.7 (9.1–17.8)	11.4 (9.5–16.4)

Data are expressed as mean \pm SD or median (P25–P75). Ca-P product: calcium-phosphorus product; CMAMA: corrected mid-arm muscle area; MAC: mid-arm circumference; MAFA: mid-arm fat area; MAMC: mid-arm muscle circumference; TIBC: total iron-binding capacity; TSF: triceps skinfold thicknesses.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226568.t003>

inflammatory effect [42,43], while effects of n-6 PUFA intake are still controversial because of their pro-inflammatory and prothrombotic related-pathways [44]. It is worth mentioning that the result found may vary according to the fatty acid profile of the diet of each population. Therefore, evaluating and controlling the intake is important.

Still on food consumption, vitamin C intake was positively associated with mortality in this study. Although vitamin C has antioxidant properties, depending on the environment and conditions under which the molecule is active, it could also act as a pro-oxidant molecule [45]. In a study of 109 patients on HD, oral administration of vitamin C (360 and 1500 mg/week) resulted in a dose-dependent increase in plasma malondialdehyde (MDA), a compound derived from lipid oxidation and used as an oxidative stress marker [46].

Table 4. Hazard ratios (HR)* for all-cause mortality in patients on hemodialysis at three years of follow-up.

Risk factors	Crude model			Final model		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age, years	1.098	1.046–1.161	<0.001	1.319	1.131–1.538	<0.001
Ferritin, pmol/L	1.001	0.999–1.002	0.279	1.001	1.001–1.002	0.002
Ca-P product, mmol ² /L ²	1.163	0.743–1.819	0.509	1.114	1.031–1.205	0.007
Vitamin C intake, mg	1.000	0.998–1.002	0.743	1.005	1.001–1.009	0.007
Nitric oxide, μ mol/L	1.023	0.974–1.050	0.279	1.082	1.006–1.164	0.034
Lean mass, kg	0.952	0.878–1.008	0.162	0.863	0.787–0.945	0.002
Iron, μ mol/L	0.906	0.797–1.029	0.128	0.717	0.567–0.907	0.005
MUFA/PUFA ratio	0.608	0.141–2.617	0.504	0.022	0.001–0.549	0.020
TSF, mm	0.911	0.810–1.025	0.120	0.704	0.519–0.954	0.024

*HR are from Cox regression models. CI: confidence interval; Ca-P product: calcium-phosphorus product; MUFA/PUFA ratio: dietary monounsaturated/polyunsaturated fatty acids ratio; TSF: triceps skinfold thicknesses.

P-values in bold present statistical significance ($p < 0.05$), calculated using the Cox-proportional hazard model.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226568.t004>

We also found serum ferritin, a recognized marker of inflammation, as a positive predictor of mortality in our study. In addition to an indicator of total iron reserves, ferritin may aggravate oxidative stress and, consequently, contribute to a higher cardiovascular risk in HD patients. In studies with this population, ferritin has been considered an independent risk factor for coronary artery stenosis, especially when ≥ 600 ng/mL [47], for arterial stiffness, and peripheral arterial disease [48,49]. In addition, after vitamin C supplementation (360 and 1500 mg/week), MDA, independently correlated with serum concentrations of vitamin C and ferritin [46], suggesting that increased serum ferritin could be especially vulnerable to the pro-oxidant effects of vitamin C.

At the same time, we verified that serum iron was negatively associated with the risk of death from all causes. In fact, dialysis patients frequently receive erythropoiesis-stimulating agents and intravenous iron administration to treat anemia. However, iron homeostasis must be strictly regulated, since excess iron can act as a pro-oxidant factor, thus contributing to the oxidation of molecules, such as lipid peroxidation [50,51]. Thus, adequate monitoring of both biomarkers and careful iron administration are crucial for both adequate nutritional status and inflammation control.

Together, the findings indicate the importance of food consumption assessment, with emphasis on nutrients associated with cardiovascular risk, as well as the monitoring of inflammation biomarkers in patients on HD.

Oxidative stress evaluated by NO was also a positive predictor of mortality in our study, such that the increase of one μ mol/L in serum NO concentration was associated with an increase of 8.2% in mortality. The ability of NO to preserve endothelium vasodilation depends not only on its production, but also on its rate of bioinactivation. In a reduced cell state, NO may maintain endothelial function, eliminate low concentrations of reactive oxygen species, and disrupt lipid peroxidation [52]. However, under oxidative stress conditions, NO is depleted and ONOO⁻ (peroxynitrite) accumulates, which may result in vasoconstriction, inflammation, and impairment of vascular and renal function [53]. Beberashvili et al. [54] also observed that chronic inflammation in HD patients, as measured by higher IL-6 (interleukin-6) levels, coupled with high basal NO levels seems to be associated with higher all cause and cardiovascular mortality risk.

Moreover, bone metabolism, evaluated by the calcium-phosphorus product, was another positive predictor of mortality in patients of the present study. The presence of mineral and

bone disorder is common with the loss of renal function and includes all disorders of mineral and bone metabolism and their consequences, ranging from a simple alteration of serum calcium to bone diseases and fractures, and extra skeletal calcifications, mainly vascular, that are causes of the high morbimortality rate in this population [55,56].

Nutritional status and body composition were also predictors of mortality in our study, such that the increase of 1 mm in TSF and 1 kg in lean mass reduced mortality by 29.6% and 13.7%, respectively. The prevalence of protein-energy malnutrition among patients on HD is high [57,58] and, unlike the general population, epidemiological studies report an inverse association between obesity and mortality in these patients [59,60], such that a higher BMI is associated with lower mortality, known as the obesity paradox or reverse epidemiology. However, dry weight gain accompanied by a parallel increase in muscle mass is associated with greater survival [61]. Thus, it is necessary to adopt nutritional strategies that promote not only the gain of body weight, but also stimulate the increase of lean mass in these patients.

Our study has some limitations that must be considered when interpreting the results. First, the sample size was small and included subjects from a single center, which may have limited the study's power to identify significant associations other than those presented in the final model. However, we identified statistical significance in multivariate study, indicating interrelationship between variables of the study, thus our results can be considered important translation outcomes regarding study of determinants in HD mortality. Another limitation is the use of the BIA to evaluate body composition, although this instrument has been considered as a useful and complementary technique in assessing the body composition of a renal patient [62]. A third limitation would be that the level of vitamins, vitamin C and vitamin B-complex especially, in the plasma has not been determined. Lastly, FFQ requires cognitive skills of the individual to remember the consumption of food items listed during determined time, reflecting more habitual than actual diet [63]. However, this tool's characteristic is very useful in the nutritional epidemiology [35].

In conclusion, our results suggest that dietary intake is also a predictor of mortality in HD patients, in addition to nutritional status, body composition, oxidative stress, inflammation, and bone metabolism. Thus, the evaluation of these nutritional and biochemical markers altogether can be useful in the prognosis and control of risk factors, thereby improving survival in this population. In addition, our study indicates the importance of adequate nutritional assessment, including anthropometry and food intake analyses, as well as the determination of routine biomarkers for diagnosis and control in patients, as a clinical practice in the HD service. Moreover, the use of oxidative stress and inflammation markers, in addition to the recognized markers related to uremic syndrome and comorbidities, may help in the prognosis and improve the survival of HD patients.

Supporting information

S1 File. Sociodemographic and health questionnaire, in the original language and English, used to collect information from individuals on hemodialysis.
(PDF)

Acknowledgments

We wish to thank all the participants in this study and São João Batista Hospital's staff.

Author Contributions

Conceptualization: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

Formal analysis: Karla Pereira Balbino, Leidjaira Lopes Juvanhol.

Investigation: Karla Pereira Balbino, Andreza de Paula Santos Epifânio, Luciane Domingos Marota.

Project administration: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

Supervision: Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

Visualization: Karla Pereira Balbino, Leidjaira Lopes Juvanhol, Andreza de Paula Santos Epifânio, Luciane Domingos Marota, Josefina Bressan.

Writing – original draft: Karla Pereira Balbino.

Writing – review & editing: Leidjaira Lopes Juvanhol, Josefina Bressan, Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

References

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for endstage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015; 385: 1975–1982. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9) PMID: 25777665
2. Thomas B, Wulf S, Bikbov B, Perico N, Cortinovis M, de Vaccaro KC, et al. Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 2621–2633. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014101017> PMID: 26209712
3. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. [Cited 2019 January 25]. Available from: <https://www.usrds.org/2016>.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385: 117–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2) PMID: 25530442
5. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int*. 2014; 85: 158–165. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.252> PMID: 23802192
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; 42: 1050–1065. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c> PMID: 14604997
7. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4: 672–681. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0954> PMID: 18825155
8. Jager KJ, Lindholm B, Goldsmith D, Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? *Kidney Int Suppl*. 2011; 1: 21–23.
9. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 519–530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020> PMID: 18514987
10. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 2208–2218. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2> PMID: 15284307
11. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial*. 2010; 23: 498–509. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x> PMID: 21039875
12. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L, Panocchia N, Liberatori M, Giungi S, et al. Variables associated with reduced dietary intake in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005; 15: 244–252. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2005.01.004> PMID: 15827898
13. Morais AA, Silva MA, Faintuch J, Vidigal EJ, Costa RA, Lyrio DC, et al. Correlation of nutritional status and food intake in hemodialysis patients. *Clinics*. 2005; 60: 185–192. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322005000300002> PMID: 15962078

14. Antunes AA, Delatim Vannini F, Martin LC, Barretti P, Caramori JC. Influence of protein intake and muscle mass on survival in chronic dialysis patients. *Ren Fail.* 2010; 32: 1055–1059. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.510233> PMID: 20863209
15. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: S2–S90. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.051> PMID: 16813990
16. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: S1–S201. PMID: 14520607
17. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 999–1007. <https://doi.org/10.2215/CJN.04451206> PMID: 17702709
18. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: S11–S145. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.03.010> PMID: 16678659
19. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:S1–S140. PMID: 10895784
20. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 723–735. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.143> PMID: 20978469
21. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014; 85: 1303–1309. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.31> PMID: 24552851
22. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation.* 2004; 110: e545–549. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148980.87579.5E> PMID: 15611379
23. Santos Epifanio AP, Balbino KP, Jorge MP, Ribeiro SMR, Moreira AVB, Oliveira JM, et al. Metabolic, inflammatory and oxidative stress markers in the nitric oxide variation of hemodialysis subjects. *Nutr Hosp.* 2018; 35: 176–184. <https://doi.org/10.20960/nh.1319> PMID: 29565167
24. Balbino KP, Epifânio APS, Ribeiro SMR, da Silva LDM, Gouvea MG, Hermsdorff HHM. Comparison between direct and indirect methods to diagnose malnutrition and cardiometabolic risk in haemodialysis patients. *J Hum Nutr Diet.* 2017; 30: 646–654. <https://doi.org/10.1111/jhn.12468> PMID: 28332268
25. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000.
26. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care.* 1994; 21: 55–67. PMID: 8197257
27. World Health Organization–WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. pp. 276. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 1998.
28. NIH/WHO BMI Guidelines, 2001 [Cited 2018 October 15]. Available from: <https://www.nih.gov/>.
29. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 694–701. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694> PMID: 10966886
30. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Noori N, Murali SB et al. Design and development of dialysis food frequency questionnaire. *J Ren Nutr.* 2011; 21: 257–262. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.05.013> PMID: 20833073
31. Brazil, Ministry of Health. Food Guide for the Brazilian population: promoting healthy eating. Brasília, 2006, 210p.
32. Monteiro J, Chiarello P. Food consumption. Visualizing portions. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
33. Research of Family Budgets 2008–2009: tables of nutritional composition of foods consumed in Brazil/ IBGE, Coordination of Work and Income. Rio de Janeiro, 2011.
34. Brazilian table of food composition/NEPA–UNICAMP. - 4. ed. rev. e extd.—Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p.
35. Willett WC, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett WC, editor. *Nutritional Epidemiology.* New York, Oxford University Press; 1998. pp 272–273.
36. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional status predicts 10-year mortality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Nutrients.* 2017; 9: E399. <https://doi.org/10.3390/nu9040399> PMID: 28420212

37. Magalhães LP, Dos Reis LM, Gracioli FG, Pereira BJ, de Oliveira RB, de Souza AA et al. Predictive factors of one-year mortality in a cohort of patients undergoing urgent-start hemodialysis. *PLoS One*. 2017; 12: e0167895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167895> PMID: [28045952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045952/)
38. Migowski A, Silva GA. Survival and prognostic factors of patients with clinically localized prostate cancer. *Rev Saúde Pública*. 2010; 44: 344–352. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102010000200016> PMID: [20339635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20339635/)
39. Camargo A, Ruano J, Fernandez JM, Parnell LD, Jimenez A, Santos-Gonzalez M, et al. Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil. *BMC Genomics*. 2010; 11: 253. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-253> PMID: [20406432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20406432/)
40. van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, de Groot LC, de Vries JH, Müller M, et al. Consumption of a high monounsaturated fat diet reduces oxidative phosphorylation gene expression in peripheral blood mononuclear cells of abdominally overweight men and women. *J Nutr*. 2012; 142: 1219–1225. <https://doi.org/10.3945/jn.111.155283> PMID: [22623392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22623392/)
41. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014; 13: 154. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-154> PMID: [25274026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25274026/)
42. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Alokail MS, Alkharfy KM, Khan N, Alfawaz HA, et al. Association of dietary fatty acids intake with pro-coagulation and inflammation in Saudi Adults. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014; 23: 55–64. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.1.12> PMID: [24561973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24561973/)
43. Hwang JY, Kim WS, Jeong S, Kwon O. Evidence based estimation of health care cost savings from the use of omega-3 supplementation among the elderly in Korea. *Nutr Res Pract*. 2015; 9: 400–403. <https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.4.400> PMID: [26244079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244079/)
44. Harris WS, Shearer GC. Omega-6 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Friend or Foe? *Circulation*. 2014; 130: 1562–1564. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012534> PMID: [25161044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161044/)
45. Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant. *Free Rad Res Commun*. 1990; 9: 1–32.
46. De Vriese AS, Borrey D, Mahieu E, Claeys I, Stevens L, Vanhaeverbeke A, et al. Oral vitamin C administration increases lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2008; 108: 28–34.
47. Lien CT, Tsai CC, Chen CA, Kuo C, Tsai MY. Serum ferritin is an independent factor in coronary artery stenosis among hemodialysis patients. *Int J Hematol*. 2016; 104: 440–445. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2045-8> PMID: [27329123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27329123/)
48. Lien CT, Lin KC, Tsai YF, Kuo C, Tsai MY. Serum ferritin is associated with progression of peripheral arterial disease in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19: 947–952. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-1074-y> PMID: [25536924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25536924/)
49. Lin KC, Tsai MY, Chi CL, Yu LK, Huang LH, Chen CA. Serum ferritin is associated with arterial stiffness in hemodialysis patients: results of a 3-year follow-up study. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47: 1847–1853. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1090-1> PMID: [26329743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26329743/)
50. Ramakrishna G, Rooke TW, Cooper LT. Iron and peripheral arterial disease: revisiting the iron hypothesis in a different light. *Vasc Med*. 2003; 8: 203–210. <https://doi.org/10.1191/1358863x03vm493ra> PMID: [14989563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14989563/)
51. Vinchi F, Muckenthaler MU, Da Silva MC, Balla G, Balla J, Jeney V. Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 94. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00094> PMID: [24847266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847266/)
52. Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med*. 2000; 28: S37–S52.
53. Modlinger PS, Wilcox CS, Aslam S. Nitric Oxide, Oxidative Stress, and Progression of Chronic Renal Failure. *Semin Nephrol*. 2004; 24: 354–365. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.04.007> PMID: [15252775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15252775/)
54. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Kadoshi H, Shapiro G, Feldman L, et al. Increased basal nitric oxide amplifies the association of inflammation with all-cause and cardiovascular mortality in prevalent hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2013; 45: 1703–1713. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0436-9> PMID: [23572414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572414/)
55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; 113: S1–S130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
56. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006; 69: 1945–1953. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414> PMID: [16641930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641930/)

57. Herselman M, Moosa MR, Kotze TJ, Kritzing M, Wuister S, Mostert D. Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2000; 10: 7–15. [https://doi.org/10.1016/s1051-2276\(00\)90017-7](https://doi.org/10.1016/s1051-2276(00)90017-7) PMID: 10671628
58. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 299–307. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.299> PMID: 15277149
59. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1925–1932. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.068> PMID: 19460605
60. Lavie CJ, Milani RV, Artham SM, Patel DA, Ventura HO. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am J Med.* 2009; 122: 1106–1114. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.006> PMID: 19682667
61. Salahudeen AK. Obesity and survival on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 925–932. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00189-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00189-6) PMID: 12722026
62. van de Kerkhof J, Hermans M, Beerenhout C, Konings C, van der Sande FM, Kooman JP. Reference values for multifrequency bioimpedance analysis in dialysis patients. *Blood Purif.* 2004; 22: 301–306. <https://doi.org/10.1159/000078761> PMID: 15256796
63. Heber D, Blackburn GL, Go VLW, Milner J. *Nutritional Oncology.* 2nd ed. California: Elsevier; 2006. Dietary Assessment. pp. 367–375.

Supporting information

S1 File. Sociodemographic and health questionnaire, in the original language and english, used to collect information from individuals on hemodialysis.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
Research and Extension Centre in Renal Nutrition
Nutrition and Genetic on Hemodialysis outcomes: NUGE – HD

Sociodemographic and Health Questionnaire

Study ID number: _____

Collection date: ____/____/____ Name: _____

Date of birth: ____/____/____ Age: _____ years Sex: ()M ()F

Occupation: _____ Skin color: () White () Black () Brown

Escolaridade: _____ Average income: _____

Date of first HD session: ____/____/____ Time on HD treatment (months or years): _____

Etiology (cause) of kidney disease: _____

There is another health problem: _____

Current Appetite: () Excelent () Good () Regular () Bad

Appetite changes in the last 6 months: () Y () N Cause: _____

Weight loss in the last 6 months: () Y () N Cause: _____

Gastric fullness sensation: () Y () N Early Satiety: () Y () N

Chewing/Swallowing Problems: () Y () N Why: _____

Adherence to special diet: () Yes () No

Intestinal Function: _____

Current Ethylism: () Y () N Alcohol Type/Frequency: _____ Former alcoholist: () Y () N

Smoke: () Y () N Frequency: _____ Former smoker () Y () N

Do exercises regularly: () Y () N What/Frequency: _____

Medicines in use: _____

Residual renal function: () Y () N Urinary Volume (L or mL): _____

Daily water intake (mL or L): _____

Interdialytic Weight Gain (Monthly Average): _____ Current Weight: _____ Kg

Height: _____ BMI: _____ Classification: _____

5.3 Artigo 3

Submetido em Nutrition (A1; FI: 3,591)

Effect of dietary inflammatory index on mortality of hemodialysis subjects by path analysis approach (NUGE-HD study)

Karla Pereira Balbino¹; Leidjaira Lopes Juvanhol¹; Aline Lage Wendling¹; Josefina Bressan¹; Nitin Shivappa^{2,3,4}; James R. Hébert^{2,3,4}; Helen Hermana Miranda Hermsdorff¹

¹ Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa, Avenue PH Rolfs s/nº, Viçosa, Minas Gerais, 36570-900, Brazil.

² Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, SC, USA.

³ Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC, USA.

⁴ Connecting Health Innovations LLC, Columbia, SC, 29201, USA.

Corresponding author: Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Avenue PH Rolfs s/nº, Viçosa, Minas Gerais, 36570-900, Brazil. Telephone: +55 31 3612-5195, fax: +55 31 3612-5181. E-mail: helenhermana@ufv.br.

Abstract

Aims: To evaluate the interrelationships between dietary, nutritional and inflammatory factors in predicting all-cause mortality among individuals on hemodialysis (HD).

Methods: A total of 137 HD subjects (58.4% male, 61.7±15.4 years) from the NUtrition and GEnetics on HemoDialysis outcomes (NUGE-HD) cohort participated in this study.

Sociodemographic, anthropometric, clinical data were collected. Dietary inflammatory index (DII[®]) scores were calculated from a quantitative food frequency questionnaire.

Plasma C-reactive protein (CRP) was used as inflammatory marker. Data were analyzed by path analysis. **Results:** During the two-year follow-up, 27 patients (19.7%) died.

Compared to survivors, non-survivors were older ($p=0.01$) and had lower Body Mass Index (BMI; $p=0.04$). DII ($p=0.04$) and CRP ($p=0.009$) were positively associated with mortality.

As expected, BMI was negatively associated with mortality ($p=0.02$). **Conclusion:** Most pro-inflammatory diet and systemic inflammation directly increases the risk of mortality among HD subjects.

In addition, most pro-inflammatory diet is associated with unhealthy dietary pattern.

Keywords: body mass index; dietary inflammatory index; CRP; end-stage renal disease; fresh and minimally processed foods; inflammation; mortality.

Introduction

Hemodialysis (HD) subjects experience premature mortality and a life expectancy of an average of 3–4 years once they commence dialysis (USRDS, 2017). Despite continuing progress in HD therapy, the mortality rate of patients undergoing maintenance dialysis is still high. Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of death in this population, accounting for about 40% of deaths (USRDS, 2017; Verbeke et al., 2011). Chronic systemic inflammation, frequently present in HD individuals, is an important determinant of the high CVD and overall mortality (Osorio et al., 2011). C-reactive protein (CRP) is associated with the development of coronary artery disease, even in the absence of dyslipidemia, and is therefore both a predictor of mortality and an independent risk factor for CVD in HD patients (Bazeley et al., 2011; Nakagawa et al., 2015).

Diet may play a central role in the regulation of chronic inflammation (Rovha et al., 2016), because specific foods and nutrients, have a range of anti- or pro-inflammatory properties that influence immunological, and inflammatory markers (Silveira et al., 2018a). In this sense, the dietary inflammatory index (DII[®]) has been used to quantify the overall inflammatory potential of diet, based on the pro- and anti-inflammatory properties of up to 45 different dietary components (Shivappa et al., 2014). A major advantage of the DII is that the scoring is not dependent on specific population means or recommendations of intake (Shivappa et al., 2014).

Previous work has indicated a consistent positive association between the DII score and risk of obesity (Oliveira et al., 2019), CVD (Okada et al., 2019), metabolic syndrome, and overall mortality (Phillips et al., 2019). In addition, the higher (i.e., more pro-inflammatory) DII scores, which are a good indicator of unhealthy dietary patterns, are associated with excessive body weight (Meneguelli et al., 2019; Oliveira et al., 2019). In HD subjects the DII has shown significant associations with reliable measures of malnutrition and inflammation and is now established as a good tool for assessing the overall inflammatory potential of diet in this population and reducing morbidity and mortality (Kizil et al., 2016). In another study, also with HD subjects, the obese group had a greater inflammatory potential in the diet, assessed by the DII (Alipoor et al., 2019).

Until now, the effect of DII on the mortality of individuals on HD has not been described. Therefore, investigating the quality of the diet, especially in HD patients who suffer from dietary restrictions, is essential in order to improve the inflammatory profile, as well as its influence on the high mortality rate. Overall, the aim of the present study was to evaluate the interrelationships between dietary, nutritional and inflammatory factors in predicting all-cause mortality among HD individuals.

Materials and Methods

Design and Study Population

One-hundred thirty-seven HD subjects (80 men and 57 women; mean age, 61.7 ± 15.4 years) from the NUtrition and GEnetics on HemoDialysis outcomes (NUGE-HD) cohort participated in this study. Treatment with HD for at least one month, and age ≥ 18 years, were the inclusion criteria. Patients with auditory deficiency, newly implanted catheters, and unstable hemodynamics (according to the service protocol) were not included. All participants of this study underwent HD (3 to 4 hours, three times a week) with blood flow greater than 250 mL/min and dialysate flow of 500 mL/min. Patients were on HD therapy for a median of 3.1 years (1.5 - 6.3 years) when they were included in this study. The causes of chronic kidney disease were hypertensive nephrosclerosis in 54 patients (39.4%), diabetic nephropathy in 47 (34.3%), polycystic kidney disease in 9 (6.6%), chronic glomerulonephritis in 5 (3.6%) and other, or unknown, etiologies in 22 patients (16.1%). The mean urea clearance divided by the volume of the distribution of urea (Kt/V) was 1.6 ± 0.3 .

All patients gave informed consent before participating in the study, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The Human Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Viçosa approved the study (Nº 1.956.089/2017).

Food Consumption and DII

To estimate food consumption, we used a quantitative food frequency questionnaire (FFQ) adapted for Brazilian people, based on a questionnaire developed for dialysis patients (Kalantar-Zadeh et al., 2011) and consumption information collected in a 24-hour recall previously applied to the studied population. During routine HD sessions in the dialysis unit, the FFQ was used by trained researchers to interview patients. For

patients with any sign of cognitive impairment, the responses were confirmed with care takers. During the interview, a photographic album (Monteiro et al., 2010) with similar portions was used, so that the interviewee chose the categories of food portions from the album, corresponding to the habitual intake.

To calculate dietary intake, consumption of each food item was converted to grams per day and the daily consumption of each nutrient was calculated, according to the nutritional composition of Brazilian food tables (Brazilian Institute of Geography and Statistics, 2011; Brazilian table of food composition, 2011) using a Microsoft® Excel spreadsheet, especially designed for this.

To calculate DII scores, we used the method developed by Shivappa et al. (2014). The FFQ-derived dietary information was used to calculate DII scores for all participants (Shivappa et al., 2014) based on 29 food parameters, as follows: energy, carbohydrate, fat, protein, dietary fiber, n-3 fatty acids, n-6 fatty acids, poly-unsaturated fatty acids, mono-unsaturated fatty acids, saturated fatty acids, trans fatty acids, cholesterol, vitamin A, thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, β -carotene, retinol, magnesium, zinc, iron, selenium and ethanol. The higher DII score reflects the most pro-inflammatory diet, while more negative values represent most anti-inflammatory diet. To control for the effect of total energy intake, the DII was calculated per 1000 kcal.

To evaluate the consumption of fresh and minimally processed foods, was used the *NOVA* classification proposed by Monteiro et al. (2016), which categorizes foods according to processing degree. The foods considered for this study as fresh and minimally processed are presented in the supplementary material (S1 File).

Other Variables

Approximately 30 minutes after the end of the HD session body weight (kg) and height (cm) were measured using standard techniques, as previously described (Balbino et al., 2017). Body mass index (BMI, kg/m^2) was then calculated. Non-fasting blood samples were collected before the initiation of dialysis to measure high sensitivity CRP. We used the Latex CRP Reagent of the Beckman Coulter AU system (Beckman Coulter, Inc.) to determine CRP concentrations. Subjects were categorized according to cardiovascular risk based on following CRP values: high ($> 3\text{mg}/\text{L}$), medium (1 - 3

mg/L) and low risk (< 1mg/L) (Myers et al., 2004). The study participants were interviewed using a semi-structured questionnaire to obtain sociodemographic (sex, age and scholarship) and clinical (underlying kidney disease) data. The medical records of each patient also were carefully reviewed, and data related to underlying kidney disease or other comorbidities were collected.

Follow-up

Study participants were followed from the date of the first interview, which occurred between September and October of 2017, until death or end of follow-up (September 2019). To obtain information on the outcome, such as death dates and the basic cause of death, medical records were consulted in the HD service in order to verify if the patients whose data was collected at the beginning of the study were alive or not. These data were then checked in the Brazilian Mortality Information System (<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade>), in which information on the basic cause of death (International Classification of Diseases-10) was also stored.

Statistical Analyzes

Descriptive analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, USA), by calculation of absolute and relative frequency, mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), when appropriate. Differences between survivors and non-survivors were analyzed using Student's t-test or Mann-Whitney U test, according to normality of quantitative variables. The Pearson's chi-square test was performed to verify the differences between the two groups of categorical variables.

The MPlus® software, version 5.0, was used to explore the interrelations between variables using path analysis. Path analysis, a subset of structural equation modeling (Bentler; Stein, 1992), is an extension of regression analysis that simultaneously estimates the linear associations between all variables in a model (Gamborg et al., 2009) and allows for evaluating the total, direct and indirect effects of each variable on outcome. Direct effects represent the direct relationships between two variables, that is, those are not mediated by other model variables, and can be interpreted similarly to a

regression coefficient. Indirect effects, in turn, express a sequence of paths with at least one intermediate or mediating variable, and are calculated by multiplying the direct effects between the variables belonging to that path. Finally, the total effect is calculated from the sum of direct and indirect effects between two variables (Kline, 2004; Hair et al., 2009).

Figure 1 depicts the tested theoretical model, where the main response variable is mortality. In this model, additional adjustment was made for age, sex and scholary. Standardized coefficients with their respective p values were estimated. The odds ratio (OR) values were obtained from the exponentiation of non-standard effects. The Robust Maximum Likelihood Method was used to estimate the parameters. It is a robust method that does not require the assumption of normal multivariate data distribution (Kline, 2004).

To verify the fit of the model, some measurements were analyzed: Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) and Standardized Root Mean Square Residual (SRMR), which are based on model residuals, with values <0.06 indicating that the theoretical model fits the data (Hu, Bentler, 1999; Hooper, Coughlan, Mullen, 2008); and TLI (Tucker-Lewis Index) and CFI (Comparative Fit Index), where values above 0.90 indicate a good fit of the model (Kline, 2004; Baltar, Hu, Bentler, 1999).

In all analyzes, a value of $\alpha = 0.05$ was adopted as the level for statistical significance.

Results

At the end of two years, 27 patients died (19.7%), with a median follow-up time of 708 days. Seven patients (25.9%) died due to complications of kidney disease; five patients (18.5%) died due to cardiovascular causes, including cardiac insufficiency, cardiac arrhythmia and cardiogenic shock; four patients (14.8%) died due to unknown causes; and two patients (7.4%) died due to cancer. Other causes such as sepsis, pneumonitis and chronic obstructive pulmonary disease were responsible for the other deaths.

The demographic, clinical, nutritional and food intake characteristics of the survivors and non-survivors are shown in Table 1. Compared to survivors, non-survivors were older ($p=0.01$) and had lower BMI ($p=0.04$). For the other variables evaluated, no statistically significant difference was observed between the two groups (Table 1).

Table 1. Sociodemographic, clinical, nutritional and food intake characteristics of HD survivors and non-survivors at two years of follow-up.

Variables	Total (n = 137)	Survivors (n = 110)	Non-survivors (n=27)	p value
Follow-up (days), Med (IIQ)	708 (700-715)	708 (705-715)	312 (147-538)	<0.001
Sex, n (%)				
Male	80 (58.4)	65 (59.1)	15 (55.6)	
Female	57 (41.6)	45 (40.9)	12 (44.4)	0.74
Age, n (%)				
Elderly	83 (60.6)	61 (55.5)	22 (81.5)	
Adult	54 (39.4)	49 (44.5)	5 (18.5)	0.01
Scholarity*, n (%)				
Illiterate/Fundamental incomplete	89 (69.0)	71 (68.3)	18 (72.0)	
Fundamental complete/incomplete 2nd grade	23 (27.8)	18 (17.3)	5 (20.0)	0.69
Complete 2nd grade/Superior complete and incomplete	17 (13.2)	15 (14.4)	2 (8.0)	
BMI (kg/m²), Med (IIQ)	23.7 (20.6-26.1)	24.0 (21.7-26.1)	21.3 (18.6-26.2)	0.04
CRP, n (%)				
Low cardiovascular risk	17 (13.1)	14 (13.6)	3 (11.1)	
Medium cardiovascular risk	33 (25.4)	27 (26.2)	6 (22.2)	0.83
High cardiovascular risk	80 (61.5)	62 (60.2)	18 (66.7)	
DII, Média (± DP)†	-1.4 ± 1.4	-1.4 ± 1.4	-1.0 ± 1.3	0.33
Fresh and minimally processed foods intake, n (%)†				
> median (760.5 g/day)	50 (49.5)	43 (48.9)	7 (53.8)	
≤ median (760.5 g/day)	51 (50.5)	45 (51.1)	6 (46.2)	0.74

BMI: body mass index; CKD: chronic kidney disease; CRP: C-reactive protein; DII: dietary inflammatory index; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartilico; Med: mediana.

Pearson's chi-square, Mann Whitney test (median and IIQ) and Student's t test (mean and SD). *p* value in bold has statistical significance (*p* < 0.05).

*Scholarity: missing data for 9 subjects; †DII and fresh and minimally processed foods intake: missing data for 36 subjects.

Figure 1 shows the standardized coefficients for the direct effects of the model. DII ($p=0.045$) and CRP ($p=0.009$) were positively associated with mortality. BMI was negatively associated with mortality ($p=0.02$). Finally, an inverse relationship was observed between fresh and minimally processed foods intake and DII ($p=0.048$). Consumption of fresh and minimally processed foods did not have significant direct effects on mortality (Figure 1).

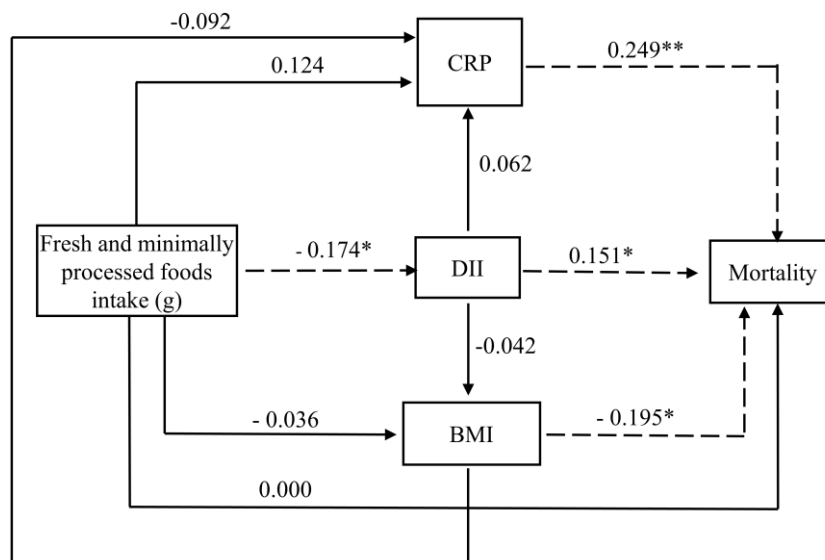


Figure 1. Path model of relationships between variables and mortality among hemodialysis subjects.

In path analysis, all variables were considered continuous, except mortality. The path model was additionally adjusted by age, sex and scholarity. BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein, DII: dietary inflammatory index. Dashed lines indicate paths with statistical significance. * $p<0.05$; ** $p<0.01$.

Table 2 presents OR for direct, indirect and total effects of variables on mortality. An increase of one unit in the DII score was associated with a 4.3% increase in risk of death from all causes. Similarly, a one-unit increase in CRP (mg/L) was associated with a 0.7% increase in mortality. On the other hand, the increase of one unit in the BMI (kg/m²) was associated with 1.8% reduction in the risk of death. No significant indirect effect of fresh and minimally processed foods intake, DII and BMI on mortality was identified.

The path model presented satisfactory adjustment indices. The RMSEA and SRMR were 0.0, TLI and CFI were 1.0, which suggest a good fit of the model.

Table 2. Direct, indirect and total effects of the path analysis.

Relationship	Mediators	Effects	Standardized coefficient	<i>p</i> value	OR
Fresh and minimally processed foods intake → Mortality		Direct	-0.001	0.99	0.999
	DII		-0.026	0.16	1.000
	CRP		0.030	0.41	1.000
	BMI		0.006	0.74	1.000
	DII → BMI	Indirect	-0.001	0.67	1.000
	DII → CRP		-0.002	0.58	1.000
	BMI → CRP		0.001	0.72	1.000
	DII → BMI → CRP		0.000	0.71	1.000
		Total	0.006	0.96	1.000
DII → Mortality		Direct	0.150	0.045	1.043
	BMI		0.008	0.65	1.002
	CRP	Indirect	0.014	0.56	1.004
	BMI → CRP		0.001	0.69	1.000
		Total	0.172	0.046	1.049
CRP → Mortality		Direct	0.249	0.009	1.007
BMI → Mortality		Direct	-0.194	0.023	0.982
	CRP	Indirect	-0.023	0.41	0.998
		Total	-0.217	0.013	0.980

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; DII: dietary inflammatory index; OR: odds ratio. *p* value in bold has statistical significance (*p* <0.05). The path model was additionally adjusted by age, sex and scholaryity.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to investigate the association of DII, as well as to identify the interrelationships between dietary, nutritional, and inflammatory factors, with all-cause mortality in HD individuals, by path analysis. The findings of this study show that most pro-inflammatory diet (higher DII values) had a direct and positive effect on mortality. Some prospective cohort studies with non-dialytic population have reported increased mortality in participants with the highest DII scores compared to those with the lowest scores, ranging from 8% to 34% (Hodge et al., 2018; Shivappa et al., 2017; Shivappa et al., 2016).

A possible explanation for the direct association between DII and mortality is the effect of pro-inflammatory diet on increasing levels of cytokines such as interleukin (IL)-1 and tumor necrosis factor (TNF) which, in turn, causes attraction and migration of inflammatory cells into vascular tissue (Gordillo-Bastidas et al., 2013; Willerson, Ridker, 2004). These inflammatory markers also increase the expression of cellular adhesion molecules such as selectins and cadherins, which mediate adhesion of white blood cells to the vascular endothelium, increasing CVD risk and related mortality (Pasceri; Willerson; Yeh, 2000).

We also observed a direct relationship between CRP, a well-recognized inflammatory marker, and mortality. Chronic low-grade inflammation is common feature in HD subjects, and the causes are complex and multifactorial. These include the repeated contact of blood mononuclear cells with dialysis tubes and dialyzer membranes, impurities in the dialysis water and/or dialysis solution, oxidative and carbonyl stress, increased release and decreased clearance of inflammatory cytokines, clinical or subclinical infection of the vascular access port, malnutrition, and increased oxidative stress (Lemos et al., 2012). Inflammatory markers such as TNF and CRP are powerful independent predictors of risk for atherosclerosis, CVD and mortality in HD individuals (Wang et al., 2008). Evidence suggests that elevated circulatory levels of IL-6 and CRP are strong correlates of mortality in HD patients (Ma, Zhao, 2017; Rao et al., 2005).

In the present study, we did not observe a significant effect of DII on CRP concentrations. This may be due to the fact that the causes of an elevated CRP are complex and multifactorial, and extend beyond diet. While the DII is an effective

measure of diet-associated inflammation, other pathophysiological processes also influence chronic systemic inflammation.

As expected, BMI was inversely associated with mortality in our study. Higher BMI values have been associated with longer survival in HD subjects; this is known as the “obesity paradox” (Kalantar-Zadeh et al., 2005). Some mechanisms may explain the protective effect of high BMI in dialysis patients. First, a high BMI reflects higher energy stores, mainly in the form of adipose tissue. In addition, patients with higher BMI scores have better appetites (Stenvinkel et al., 2016). When renal function deteriorates and a uremic milieu develops, well-preserved energy stores become increasingly important as a mortality predictor (Stenvinkel; Zoccali; Ikizler, 2013). Second, uremic toxin production is relatively higher in patients with low body weight (Sarkar et al., 2006). Third, endothelial progenitor cell density is related to obesity (Bellows et al., 2011) when not complicated by diabetes (Graziani et al., 2014), thus this endogenous repair mechanism may be better preserved (Ramirez et al., 2007). Finally, most of the individuals assessed in the present study were elderly and thus, the cutoff point for low weight is more sensitive.

We also found that the consumption of fresh and minimally processed foods was inversely associated with DII. This is consistent with a large body of previous work (Phillips et al., 2019). The beneficial combinations of phytochemicals, antioxidants, fiber and monounsaturated fats contributed by legumes, fruits, vegetables and grains may act together to reduce oxidative stress and inflammatory response, enhance fat oxidation, improve insulin sensitivity and decrease cardiometabolic risk (Cocate et al., 2015; Rocha et al., 2016; Lopes et al., 2018; Ribeiro et al., 2019).

In addition, these nutrients and foods have anti-inflammatory properties, which reduces the inflammatory potential of the diet and, consequently, DII scores. A study with individuals with cardiometabolic risk reported that highest DII tertile (the most pro-inflammatory) was associated with more unhealthy diets (represented by fast food and pasta) (Meneguelli et al., 2019); while in another study using this same population, a greater adherence to the “Healthy” pattern (characterized by a greater intake of whole grain foods, nuts, fruits and natural juices, milk and dairy products, and a low consumption of margarine, butter, oily sauces, alcohol, coffee, and tea) was associated with the lower cardiometabolic risk (Silveira et al., 2018b). Similarly, a study from

Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME project) showed that the most pro-inflammatory diet was associated with other unhealthy lifestyles, including physical inactivity, smoking, and obesogenic diet (Oliveira et al., 2019). Finally, a recent review described a balanced and varied diet, rich in natural foods and poor in processed foods, is capable of reducing the low-grade inflammation and related diseases (Silveira et al., 2018a).

Taken together, our results suggest that maintaining adequate nutritional status along with the adoption of healthy dietary pattern, which includes increased intake of healthy and anti-inflammatory dietary components and decreased intake of pro-inflammatory components, is important for decreasing overall mortality in HD subjects, as previously demonstrated in other populations and chronic conditions.

This is the first study to test the association between the DII and mortality in HD subjects. Novel use of path analysis is another strength. Another strength of the present study is the use of the DII, which is a universally applicable scoring system that has been validated in numerous other studies (Hebert et al., 2019). Despite its strengths, this study dietary data were collected through a FFQ, that requires cognitive skills of the individual to remember the consumption of food items listed during determined time, reflecting more habitual than actual diet (Heber et al., 2006), although this tool is commonly used in nutritional epidemiology (Willett, Stampfer, 1998).

In conclusion, most pro-inflammatory diet and systemic inflammation have a positive and effect and BMI has a negative effect on HD mortality. Not surprisingly, the consumption of fresh and minimally processed foods is inversely associated with DII, reinforcing its relation of most anti-inflammatory diet with healthier dietary pattern. Altogether, our outcomes demonstrate the importance of constantly assessing the nutritional status and dietary intake of HD patients in order to improve diet quality and reduce the high mortality rate still present in this population.

Acknowledgments

We wish to thank all the participants in this study and São João Batista Hospital's staff. This study was financed by the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel – CAPES (Ministry of Education, Finance Code 001), the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (Ministry of Science,

Technology and Innovation, Brazil) and Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais - FAPEMIG (State of Minas Gerais, Brazil). HHM Hermsdorff and J Bressan are CNPq fellows in Research Productivity. The authors declare that they have no conflict of interest.

Disclosure: Dr. James R. Hébert owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC (CHI), a company that has licensed the right to his invention of the dietary inflammatory index (DII®) from the University of South Carolina in order to develop computer and smart phone applications for patient counseling and dietary intervention in clinical settings. Dr. Nitin Shivappa is an employee of CHI. The subject matter of this paper will not have any direct bearing on that work, nor has that activity exerted any influence on this project.

References

- Alipoor E, Karimbeiki R, Shivappa N, Yaseri M, Hebert JR, Hosseinzadeh-Attar MJ. Dietary inflammatory index and parameters of diet quality in normal weight and obese patients undergoing hemodialysis. *Nutrition*. 2019 May;61:32-37. doi: 10.1016/j.nut.2018.09.036.
- Balbino KP, Epifânio APS, Ribeiro SMR, da Silva LDM, Gouvea MG, Hermsdorff HHM. Comparison between direct and indirect methods to diagnose malnutrition and cardiometabolic risk in haemodialysis patients. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30:646-654.
- Baltar VT, Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Modeling*. 1999;6:1-55.
- Bazeley J, Bieber B, Li Y, Morgenstern H, De Sequera P, Combe C, et al. C-Reactive Protein and Prediction of 1-Year Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(10):2452-2461.
- Bellows CF, Zhang Y, Simmons PJ, Khalsa AS, Kolonin MG. Influence of BMI on level of circulating progenitor cells. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(8):1722–1726. doi: 10.1038/oby.2010.347
- Bentler PM, Stein JA. Structural equation models in medical research. *Stat Methods Med Res*. 1992;1(2):159-181.
- Brazilian Institute of Geography and Statistics. Research of Family Budgets 2008-2009: tables of nutritional composition of foods consumed in Brazil/IBGE, Coordination of Work and Income. Rio de Janeiro, 2011.
- Brazilian table of food composition/ Center for Studies and Research in Food – UNICAMP - 4th edition revised and expanded - Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p.
- Cocate PG, Natali AJ, Alfenas RC, de Oliveira A, dos Santos EC, Hermsdorff HH. Carotenoid consumption is related to lower lipid oxidation and DNA damage in middle-aged men. *Br J Nutr*. 2015;114(2):257-264. doi: 10.1017/S0007114515001622.
- Gamborg M, Andersen PK, Baker JL, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen T, Jensen G, et al. Life course path analysis of birth weight, childhood growth, and adult systolic blood pressure. *Am J Epidemiol*. 2009;169:1167-1178.
- Gordillo-Bastidas D, Ocegüera-Contreras E, Salazar-Montes A, Gonzalez-Cuevas J, Hernandez-Ortega LD, Armendariz-Borunda J. Nrf2 and Snail-1 in the prevention of experimental liver fibrosis by caffeine. *World J Gastroenterol*. 2013;19:9020–9033.
- Graziani F, Leone AM, Basile E, Cialdella P, Tritarelli A, Bona RD, et al. Endothelial progenitor cells in morbid obesity. *Circ J*. 2014;78:977–985.
- Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. Análise multivariada de dados. 6. ed. Bookman, Porto Alegre, 2009.
- Heber D, Blackburn GL, Go VLW, Milner J. Nutritional Oncology. 2nd ed. California: Elsevier; 2006. Dietary Assessment. pp. 367-375.

Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)-Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Adv Nutr*. 2019;10(2):185-195. doi: 10.1093/advances/nmy071.

Hodge AM, Bassett JK, Dugue PA, Shivappa N, Hebert JR, Milne RL, et al. Dietary inflammatory index or Mediterranean diet score as risk factors for total and cardiovascular mortality. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:461–469.

Hooper D, Coughlan J, Mullen M. Structural equation modeling: guidelines for determining model fit. *EJBRM*. 2008;6:53- 60.

Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Struct Equ Modeling*. 1999;6:1-55.

Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:489–500.

Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Noori N, Murali SB, et al. Design and development of a dialysis food frequency questionnaire. *J Ren Nutr*. 2011;21:257-262.

Kizil M, Tengilimoglu-Metin MM, Gumus D, Sevim S, Turkoglu İ, Mandiroglu F. Dietary inflammatory index is associated with serum C-reactive protein and protein energy wasting in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Nutr Res Pract*. 2016;10(4):404-410. doi: 10.4162/nrp.2016.10.4.404.

Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling. 2. ed. Guilford Press, New York, 2004.

Lemos JR, Alencastro MG, Konrath AV, Cargnin M, Manfro RC. Flaxseed oil supplementation decreases C-reactive protein levels in chronic hemodialysis patients. *Nutr Res*. 2012;32:921-927.

Lopes LL, Rocha DMUP, Silva AD, Peluzio MDCG, Bressan J, Hermsdorff HHM. Postprandial Lipid Response to High-Saturated and High-Monounsaturated Fat Meals in Normal-Weight or Overweight Women. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(4):308-315. doi: 10.1080/07315724.2017.

Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;238:151-158. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.095.

Meneguelli TS, Hinkelmann JV, Novaes JF, Rosa COB, Filgueiras MS, Silveira BKS, et al. Dietary Inflammatory Index is Associated with Excessive Body Weight and Dietary Patterns in Subjects with Cardiometabolic Risk. *J Food Nutr Res*. 2019;7(7):491-499. doi: 10.12691/jfnr-7-7-2

Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac J-C, Jaime P, Martins AP, et al. NOVA. A estrela brilha. [Classificação dos alimentos. Saúde Pública.] *World Nutrition*. 2016; 7(1-3):28-40.

Monteiro JP, Pfrimer K, Tremeschin MH, Molina MCC, Chiarello P. Food Consumption Viewing Portions. Guanabara, 2010.

- Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation*. 2004;110:e545-549.
- Nakagawa N, Matsuki M, Yao N, Hirayama T, Ishida H, Kikuchi K, et al. Impact of Metabolic Disturbances and Malnutrition-Inflammation on 6-Year Mortality in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2015; 19(1):30-39.
- Okada E, Shirakawa T, Shivappa N, Wakai K, Suzuki K, Date C, et al. Dietary Inflammatory Index Is Associated with Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality but Not with Cancer Mortality in Middle-Aged and Older Japanese Adults. *J Nutr*. 2019; 149:1451–1459.
- Oliveira TMS, Bressan J, Pimenta AM, Martínez-González M-A, Shivappa N, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and prevalence of overweight and obesity in Brazilian graduates from the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME project). *Nutrition*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110635>.
- Osorio A, Ortega E, de Haro T, Torres JM, Sánchez P, Ruiz-Requena E. Lipid profiles and oxidative stress parameters in male and female hemodialysis patients. *Mol Cell Biochem*. 2011;353(1-2):59-63. doi: 10.1007/s11010-011-0774-9
- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct pro inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165–2168. *Nutrients*. 2019;11(8): E1873. doi: 10.3390/nu11081873.
- Phillips CM, Chen LW, Heude B, Bernard JY, Harvey NC, Duijts L, et al. Dietary Inflammatory Index and Non-Communicable Disease Risk: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019;11(8): E1873. doi: 10.3390/nu11081873.
- Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ, et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(2):324– 333.
- Ramirez R, Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Alvarez-Lara MA, Rodríguez M, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int*. 2007;72:108–113.
- Ribeiro PVM, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Dos Santos CA, Cotta RMM, Estanislau JASG, et al. Dietary non-nutrients in the prevention of non-communicable diseases: Potentially related mechanisms. *Nutrition*. 2019;66:22-28. doi: 10.1016/j.nut.2019.03.016.
- Rocha DM, Caldas AP, Oliveira LL, Bressan J, Hermsdorff HH. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. *Atherosclerosis*. 2016; 244: 211-215.
- Sarkar SR, Kuhlmann MK, Kotanko P, Zhu F, Heymsfield SB, Wang J, et al. Metabolic consequences of body size and body composition in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70:1832–1839.
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-1696. doi: 10.1017/S1368980013002115

Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Steck SE, Hébert JR. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women's Health study. *Eur J Nutr.* 2016;55(4):1491-1502. doi: 10.1007/s00394-015-0967-1

Shivappa N, Steck SE, Hussey JR, Ma Y, Hébert JR. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in National Health and Nutrition Examination Survey III Study. *Eur J Nutr.* 2017;56(2):683-692. doi: 10.1007/s00394-015-1112-x.

Silveira BKS, Oliveira TMS, Andrade PA, Hermsdorff HHM, Rosa COB, Franceschini SDCC. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. *Cardiol Res Pract.* 2018a; 2018: 9830287.

Silveira BKS, de Novaes JF, Reis NA, Lourenço LP, Capobianco AHM, Vieira SA, et al. "Traditional" and "Healthy" Dietary Patterns Are Associated with Low Cardiometabolic Risk in Brazilian Subjects. *Cardiol Res Pract.* 2018b; 2018:4585412. doi: 10.1155/2018/4585412.

Stenvinkel P, Gillespie IA, Tunks J, Addison J, Kronenberg F, Drueke TB, et al. Inflammation Modifies the Paradoxical Association between Body Mass Index and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(5):1479-1486. doi: 10.1681/ASN.2015030252.

Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD—what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1727–1736.

US Renal Data System (USRDS): USRDS 2017 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017.

Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikström B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):153-159. doi: 10.2215/CJN.05120610

Wang AY, Lam CW, Wang M, Chan IH, Yu CM, Lui SF, Sanderson JE. Increased circulating inflammatory proteins predict a worse prognosis with valvular calcification in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *Am J Nephrol.* 2008;28(4):647-653. doi: 10.1159/000117817

Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109: II2–II10.

Willett WC, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett WC, editor. *Nutritional Epidemiology*. New York, Oxford University Press; 1998. pp 272-273.

Supplementary Material

S1 File. Foods considered for this study as fresh and minimally processed according to food groups.

Food groups	Components
Meat and Dairy	Whole and skimmed milk powder; whole and skimmed milk; meatballs; beef steak; liver steak; roasted, cooked or ground beef; cooked, roasted, grilled or fried chicken meat; boiled or fried fish; boiled or fried egg; boiled, roasted or fried pork
Cereals and Legumes	cornstarch porridge; angu, polenta or pirão; polished or whole cooked rice; cornmeal or cassava; salted or sweet couscous; oats, oat bran or granola; pasta; pasta soup with vegetables; cornmeal porridge; cooked beans; cooked soy; cooked pea; cooked lentil
Fruits	jabuticaba; acerola; banana; pineapple; apple; mango; papaya; watermelon; strawberry; guava; tangerine; lemon; grape; avocado; melon; orange; kiwi; pear; plum
Vegetables	Boiled, colored, sautéed or fried potatoes; cooked green corn; cooked or fried cassava, yam or sweet potato; cucumber; cress; lettuce; braised pod; raw or braised cabbage; braised mustard; raw, boiled or braised broccoli; raw or cooked carrot; boiled cauliflower; braised zucchini; raw or braised cabbage; raw or braised spinach; boiled, braised or fried eggplant; braised or fried jilo; boiled or braised chayote; raw or cooked beets; okra stew; boiled or braised pumpkin; tomato
Drinks and Oilseeds	Coffee or tea; natural fruit juice; linseed; chia; Brazil nuts or cashews; peanuts, walnuts or almonds

5.4 Artigo 4

Aceito na App Physiol Nutr Metab (B1; FI: 2,518)

Title Page

**Dietary intake, clinical-nutritional status and homocysteine in hemodialysis
subjects: the mediating role of inflammation (NUGE-HD study)**

Karla Pereira Albino¹; Leidjaira Lopes Juvanhol²; Aline Lage Wendling³; Luciane Domingos Marota⁴; Jaqueline Beatriz Silva Costa⁵; Josefina Bressan⁶; Helen Hermana Miranda Hermsdorff⁷

¹Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. karlabalbino0905@gmail.com

²Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. leidjaira@ufv.br

³Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. alinewlage@yahoo.com.br

⁴Division of Nephrology, São João Batista Hospital, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. lucianemarota12@gmail.com

⁵Division of Nephrology, São João Batista Hospital, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. jaqueline.bea3@gmail.com

⁶Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. jbrm@ufv.br

⁷Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil. helenhermana@ufv.br

Corresponding author: Helen Hermana Miranda Hermsdorff. Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Avenue PH Rolfs s/nº, Viçosa, Minas Gerais, 36570-900, Brazil. Telephone: +55 31 3612-1269, fax: +55 31 3612-5181. E-mail: helenhermana@ufv.br.

Abstract

The aim of the present study was to test the hypothesis that inflammation mediates the association between food intake, clinical-nutritional status and plasma homocysteine (Hcys) in hemodialysis (HD) subjects. Cross-sectional analysis with 129 HD subjects (58.9% male, 61.8±15.5 years) from the cohort Nutrition and Genetics on HD outcomes (NUGE-HD study). Sociodemographic, anthropometric and metabolic data were collected, and food intake was assessed using a quantitative food frequency questionnaire. Plasma C-reactive protein (CRP) was used as an inflammatory marker. Data were analyzed by structural equation modeling. Regarding the direct effects, complex B vitamins intake was negatively associated with Body Mass Index, diabetes mellitus was positively associated with CRP. Plasma CRP also showed negative association and the ratio of saturated and polyunsaturated fatty acids intake positive with Hcys. Regarding the indirect effects, the results showed that the relationship between the presence of diabetes mellitus and Hcys is mediated by plasma CRP. As conclusion, the ratio of saturated and polyunsaturated fatty acids had a direct effect on plasma Hcys, while inflammation has direct and mediating effect on the relationship between Hcys and diabetes mellitus in HD subjects.

Novelty:

- **In end-stage renal disease, CRP influences plasma Hcys directly and, also, through its mediating effect.**
- **The quantity and quality of dietary fatty acid influences plasma Hcys concentrations in HD subjects.**

Keywords: cardiovascular risk; C-reactive protein; end-stage renal disease; polyunsaturated fatty acids; saturated fatty acids; complex B vitamins.

Introduction

The most common cause of death overall in the dialysis population is cardiovascular disease (CVD); cardiovascular mortality is 10-20 times higher in dialysis patients than in the general population (Wald et al. 2012). Risk factors for CVD in maintenance hemodialysis (HD) patients include both traditional risk factors such as age, hypertension, diabetes, and dyslipidemia as well as unique non-traditional risk factors, including volume overload, mineral metabolism abnormalities, proteinuria, malnutrition, oxidative stress, hyperhomocysteinemia, and inflammation (Kalantar-Zadeh et al. 2003).

Homocysteine (Hcys), sulfhydryl group containing amino acid, is intermediate product during metabolism of the amino acids, methionine and cysteine (Selhub e Troen 2016). Hyperhomocysteinemia occurs in 83 to 91% of HD patients (Manns et al. 2001), probably consequence of decreased renal excretion of Hcys, disturbance or undiagnosed genetic abnormalities in Hcys metabolism, and insufficient intake of Hcys-related vitamins (Sette e Almeida Lopes 2014). High Hcys concentration can decrease formation of adenosine, important cardiac vasodilator and constrictor of the renal vascular bed (Chen et al. 2002), which, besides enhancing pro-oxidizing effects, decreases nitric oxide bioavailability (Stuhlinger et al. 2001). In this sense, increase in Hcys have been positively associated to overall mortality and to mortality from CVD in HD patients (Jamison et al. 2007).

Inflammation is also common in these individuals and, nearly 30–60% of HD subjects exhibit persistent inflammation, caused by multiple factors, including vascular access infections, malnutrition, chronic infections, and further aggravated by uremic immune dysfunction, inadequate renal removal of cytokines, and inflammatory response to dialysis (Jankowska et al. 2017). The release of inflammatory mediators during HD treatment is indicated as an aggravating factor for the increase in morbidity, mortality, and decline in the subjective perception of overall quality of life (Lai et al., 2016).

Furthermore, the C-reactive protein (CRP), an acute phase protein, stands out as an important marker for the identification and control of inflammation. In addition, serum CRP has shown as a strong independent risk factor for CVD (Panichi et al. 2008). Elevated levels of serum CRP in HD subjects is linked to the development of coronary artery disease, even in the absence of dyslipidemia (Bazeley et al. 2011).

Overall, we tested the hypothesis that inflammation mediates the association between dietary intake, clinical-nutritional status and plasma Hcys in HD subjects.

Materials and Methods

Design and Study Population

This cross-sectional study consisted of 129 HD patients (76 men and 53 women; mean age, 61.8 ± 15.5 years) from the cohort Nutrition and Genetics on HD outcomes (NUGE-HD). Treatment with HD for at least one month, and age ≥ 18 years, were the inclusion criteria. Patients with auditory deficiency (informed by sector employees), newly implanted catheters, and instability hemodynamics (according to the service protocol) were excluded. All patients included in the study underwent HD (3 to 4 hours, three times a week) with blood flow greater than 250 mL/min and dialysate flow of 500 mL/min. The causes of chronic kidney disease were hypertensive nephrosclerosis in 49 patients (38.0%), diabetic nephropathy in 43 (33.3%), polycystic kidney disease in 8 (6.2%), chronic glomerulonephritis in 5 (3.9%) and other, or unknown, etiologies in 24 patients (18.6%). The mean urea clearance divided by the volume of the distribution of urea (Kt/V) was 1.6 ± 0.3 .

All patients gave informed consent before participating in the study, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee of our university approved the study (N° 1.956.089/2017).

Blood Measurements

Non-fasting blood samples were collected before the initiation of dialysis to measure Hcys and high sensitivity CRP. The plasma Hcys level was assayed using the ARCHITECT Homocysteine 1L71 assay (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064), which is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) for the quantitative determination of L-Hcys in the ARCHITECT iSystem. We used the Latex CRP Reagent of the Beckman Coulter AU system (Beckman Coulter, Inc.) to determine CRP concentrations. Subjects were categorized according to cardiovascular risk based on following CRP values: high (> 3 mg/L), medium (1 - 3 mg/L) and low risk (< 1 mg/L) (Myers et al. 2004). Subjects were also categorized based on Hcys levels as having

hyperhomocysteinemia (Hcys \geq 15 $\mu\text{mol/L}$) or not (Hcys $<$ 15 $\mu\text{mol/L}$) (Manns et al. 2001).

Anthropometric Assessment

The anthropometric assessment was performed approximately 30 minutes after the end of the HD session. Body weight (kg) and height (cm) were measured using standard techniques, as previously described (Balbino et al. 2017). Body mass index (BMI, kg/m^2) was then calculated and used the cut-off points of the World Health Organization (WHO, 2000) for adults and Lipschit (1994) for the elderly to classify the nutritional status.

Food Consumption

To estimate food consumption, we used a quantitative food frequency questionnaire (FFQ) based on a questionnaire developed for patients with chronic kidney disease (Kalantar-Zadeh et al. 2011). During routine HD sessions in the dialysis unit, the FFQ was used by trained researchers to interview patients. For patients unable to respond, the questions were addressed to the care takers. During the interview, a photographic album (Monteiro et al. 2010) with similar portions was used, so that the interviewee chose the categories of food portions from the album, corresponding to the habitual intake.

To calculate dietary intake, consumption of each food item was converted to grams per day and the daily consumption of each nutrient was calculated, according to the nutritional composition of Brazilian food tables (Research of Family Budgets 2008-2009; Brazilian table of food composition, 2011) using a Microsoft[®] Excel spreadsheet, especially designed for this. In this study, we evaluated caloric intake (kcal), fatty acids profile (g), and complex B vitamins (mg/mcg) quantitatively. To calculate the ratio between saturated (g) and polyunsaturated (g) fatty acids (SFA/PUFA), the consumption of SFA (g) was divided by the consumption of PUFA (g) for each individual assessed. The median value (1.86) of this relationship in the population studied was calculated. From this value, individuals were categorized according to consumption above ($>$ 1.86) or below ($<$ 1.86) the median.

All the nutrients evaluated in the present study were adjusted for daily caloric intake by the residual method (Willett e Stampfer 1998), before statistical analysis, to minimize the effect of caloric intake on the relationship of consumption variables.

Other Variables

The patients were interviewed using a semi-structured questionnaire to obtain sociodemographic (sex and age), clinical (underlying kidney disease) and lifestyle (smoking habit) data. The medical records of each patient also were carefully reviewed, and data related to underlying kidney disease or other comorbidities were collected.

Statistical Analyzes

Statistical analyzes were performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 21.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) for sample characterization through absolute and relative frequency distribution and calculation of the median and interquartile range (IQR). Plasma Hcys normality was assessed by the Shapiro-Wilk test, and the Mann-Whitney U and Kruskal Wallis tests were used to compare the Hcys medians according to the study variable categories.

The MPlus® software, version 5.0, was used to analyze the relationship between plasma Hcys and CRP, and investigate mediating role in relationships involving food intake and clinical-nutritional status, using structural equation modeling (SEM). SEM is a multivariate technique that allows simultaneous exploration of the complex relationships between the multiple variables studied through statistical procedures that combine multiple regression, confirmatory factor analysis (CFA) and path analysis (Amorim et al. 2010).

The structural equation model includes both directly observed and latent variables. Figure 1 shows the tested theoretical model, where the main response variable is plasma Hcys, a continuous variable directly observed. The SEM begins by constructing a measurement model composed of latent variables (or constructs), which are estimated from directly observed variables or indicators; then the structural model is estimated, which deals with the relationship between all variables (Amorim et al. 2010).

The measurement model is estimated by CFA, based on the specification of indicator variables, which should present loads higher than 0.50 and significant ($p < 0.05$),

indicating the presence of convergent validity. In addition, the loads should not be excessively high and discriminant validity should exist as each indicator must measure a different aspect of the construct (Kline 2004). For the present study a latent variable was estimated. The indicators of the latent variable complex B vitamins consumption were dietary intake of vitamin B6 (pyridoxine), B2 (riboflavin) and folate. In SEM, latent variables are represented by circles or ellipses. The directly observed variables, in turn, are represented by squares or rectangles (Figure 1).

In SEM, explanatory variables may affect the outcome variable directly or indirectly. Direct effects represent the direct relationships between two variables, that is, which are not mediated by other model variables, and can be interpreted similarly to a regression coefficient. Indirect effects, in turn, express a sequence of paths with at least one intermediate or mediating variable, and are calculated by multiplying the direct effects between the variables belonging to that path. Finally, the total effect is calculated from the sum of direct and indirect effects between two variables (Kline 2004, Hair et al. 2009). It is important to clarify that, in this study, the term “effect” is used in the sense of association, not causality.

The standardized coefficients (SC) with their respective standard error (SE) values and *p* value were estimated. The SC indicates the effect, expressed in units of standard deviation (SD), in the response variable in relation to the variation of one SD in the explanatory variable. In SEM, as each variable is measured in a different unit, the use of standardized estimates facilitates the interpretation and comparison of results. The Robust Maximum Likelihood Method was used to estimate the parameters. It is a robust method that does not require the assumption of normal multivariate data distribution (Kline 2004).

In the evaluation of the variables associated with Hcys, additional adjustment was made for age, sex and smoking, identified as predictors of its concentration (Ganji e Kafai 2003). To verify the fit of the model, some measures were analyzed. RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation) and SRMR (Standardized Root Mean Square Residual), which are based on model residuals, with values <0.06 indicating that the theoretical model fits the data (Hu e Bentler 1999, Hooper et al. 2008). Moreover, TLI (Tucker-Lewis Index) and CFI (Comparative Fit Index), where values above 0.90 indicate a good fit of the model (Kline 2004, Baltar et al. 2013).

Results

The median Hcys and CRP level was 20.6 $\mu\text{mol/L}$ (IIQ: 15,9 – 27,0) and 4.2 mg/L (IIQ: 1.8 – 13.5), respectively. Among participants, 79.1% had hyperhomocysteinemia and 62.0% had high cardiovascular risk by CRP values.

Hcys median values were not statistically different ($p>0.05$) according to sociodemographic, clinical-nutritional and food consumption variables (Table 1).

Table 1 - Median values of plasma homocysteine according to sociodemographic, clinical-nutritional and food intake variables of hemodialysis subjects (n = 129).

Variables	n (%)	Plasma homocysteine		p value
		Median ($\mu\text{mol/L}$)	Interquartile range	
Sex				
Male	76 (58.9)	21.0	16.1 – 27.0	0.461
Female	53 (41.1)	19.9	15.0 – 26.1	
Age				
Elderly	78 (60.5)	20.6	16.4 – 24.9	0.704
Adult	51 (39.5)	20.7	15.4 – 28.2	
Smoker/Former Smoker				
No	100 (77.5)	20.7	16.4 – 27.6	0.133
Yes	29 (22.5)	19.9	14.5 – 23.3	
DM presence				
No	81 (62.8)	20.7	16.3 – 27.0	0.607
Yes	48 (37.2)	20.5	15.1 – 26.6	
BMI				
Low weight	28 (21.7)	18.8	15.7 – 22.9	0.201
Eutrophy	66 (51.2)	21.2	16.8 – 28.1	
Overweight	35 (27.1)	21.1	15.8 – 23.9	
CRP				
Low cardiovascular risk	17 (13.2)	20.5	15.5 – 23.1	0.068
Medium cardiovascular risk	33 (25.6)	23.2	19.2 – 28.8	
High cardiovascular risk	79 (61.2)	19.9	14.8 - 25.9	
SFA/PUFA*				
> median (1.86)	51 (50.5)	21.0	17.2 – 26.1	0.761
\leq median (1.86)	50 (49.5)	20.9	15.1 – 27.4	
Vitamina B2 intake*				
> median (1.26 mg/day)	51 (50.5)	19.9	15.9 – 25.1	0.151
\leq median (1.26 mg/day)	50 (49.5)	21.7	16.6 – 31.0	
Vitamina B6 intake*				
> median (1.07 mg/day)	51 (50.5)	20.0	15.6 – 25.2	0.245
\leq median (1.07 mg/day)	50 (49.5)	21.6	17.4 – 28.4	
Folate intake*				
> median (233.81 mcg/day)	51 (50.5)	20.1	15.9 – 24.5	0.086
\leq median (233.81 mcg/day)	50 (49.5)	22.1	17.0 – 29.3	

SFA/PUFA: relationship between intake of saturated and polyunsaturated fatty acids; DM: diabetes mellitus; BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein.

*Food intake variables: missing data for 28 subjects.

The factor loadings of the indicators of the latent variable complex B vitamins intake were statistically significant, with the lowest load observed for folate intake (0.521) and the highest for vitamin B2 intake (0.715) (Table 2). The SEM presented satisfactory adjustment indices. The RMSEA was 0.014, SRMR 0.050, CFI 0.992 and TLI 0.983, which suggest a good fit of the model (Table 2).

Table 2 - Standardized coefficients for the latent variable and adjustment indices of the structural equation model.

	Standardized coefficient	Standard error	<i>p</i> value
Complex B vitamins intake			
Folate	0.521	0.114	<0.001
Vitamin B2	0.715	0.119	<0.001
Vitamin B6	0.653	0.110	<0.001
Final model adjustment			
RMSEA (CI 95%)		0.014	
SRMR		0.050	
CFI		0.992	
TLI		0.983	

CI: confidence interval. RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation; SRMR: Standardized Root Mean Square Residual; TLI: Tucker-Lewis Fit Index; CFI: Comparative Fit Index.

Figure 1 shows the SC for the direct effects of the SEM. CRP and Hcys were negatively associated (SC = -0.334; $p < 0.001$), indicating that the variation of one SD in CRP was associated with a 0.334 SD reduction in Hcys. The SFA/PUFA ratio, in turn, was positively associated with Hcys (SC = 0.126; $p = 0.046$). Positive association was also observed between the presence of diabetes mellitus (DM) and CRP (SC = 0.263; $p = 0.004$). Finally, an inverse relationship was observed between complex B vitamins intake and BMI (SC = -0.308; $p = 0.008$). Consumption of complex B vitamins, BMI and DM presence did not have significant direct effects on Hcys (Figure 1).

Table 3 presents, in addition to the direct effects, the indirect and total effects for the relationships of the variables of food intake, clinical-nutritional status and inflammation with Hcys. Significant indirect effect was observed only for PCR-mediated relationship between DM presence and Hcys (SC = -0.088; $p = 0.022$). The SFA/PUFA ratio had only a direct effect on Hcys (SC = 0.009; $p = 0.046$). Clinical-nutritional status and complex B vitamins intake did not, in turn, have significant direct, indirect and total effects on Hcys.

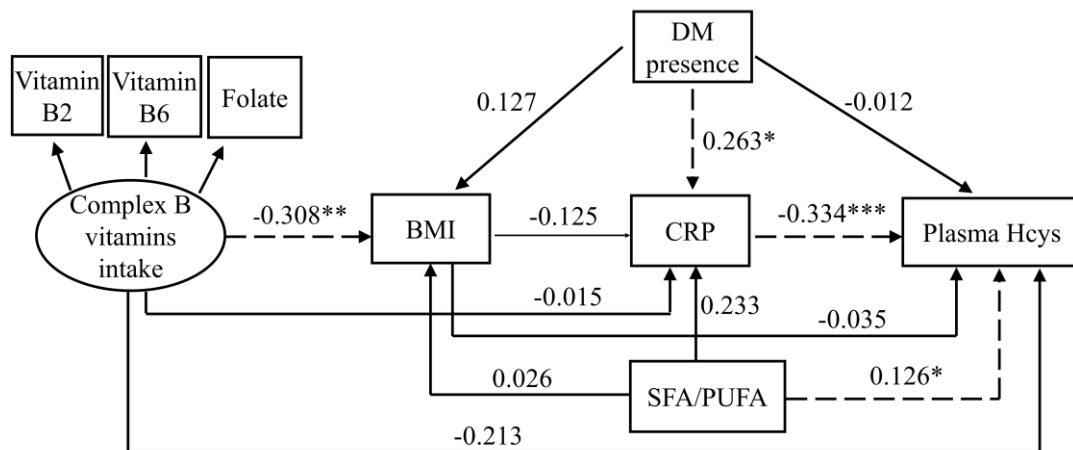


Figure 1. Structural equation model for the relationship between food intake, clinical-nutritional status, inflammation and plasma homocysteine in hemodialysis subjects.

In structural equation modeling, all variables were considered continuous, except for the presence of diabetes mellitus. Associations with homocysteine were further adjusted for age, sex and smoking. BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein, DM: diabetes mellitus, Hcys: homocysteine. Dashed lines indicate paths with statistical significance. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Table 3 - Direct, indirect and total coefficients for the mediation relations of the structural equation model.

Relationship	Mediators	Effects	Standardized coefficient	Standard error	<i>p</i> value	
DM presence → Plasma Hcys		Direct	-0.012	0.093	0.901	
		BMI	-0.004	0.012	0.716	
		CPR	Indirects	-0.088	0.038	0.022
		BMI → CRP		0.005	0.006	0.402
		Total		-0.099	0.091	0.278
Complex B vitamins intake → Plasma Hcys		Direct	-0.213	0.134	0.113	
		BMI	0.011	0.028	0.702	
		CRP	Indirects	0.005	0.061	0.934
		BMI → CRP		-0.013	0.013	0.325
		Total		-0.210	0.142	0.139
SFA/PUFA → Plasma Hcys		Direct	0.126	0.063	0.046	
		BMI	0.000	0.002	0.986	
		CRP	Indirects	-0.078	0.048	0.102
		BMI → CRP		0.000	0.003	0.986
		Total		0.048	0.050	0.340
BMI → Plasma Hcys	CRP	Direct	-0.035	0.090	0.697	
		Indirect	0.042	0.040	0.304	
		Total	0.007	0.096	0.945	

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; DM: diabetes mellitus; Hcys: homocysteine; SFA/PUFA: ratio of saturated and polyunsaturated fatty acids. *p* value in bold has statistical significance (*p* <0.05).

Discussion

The study of the factors that trigger Hcys increase is a great challenge, due to several causes related to this condition. The investigation of the mechanisms involved to Hcys' increment is relevant for the development of early intervention strategies and, consequently, decreased cardiovascular risk, highly prevalent in this population (Wald et al. 2012).

This is the first study to investigate the role of inflammation in the relationship between clinical and nutritional factors and plasma Hcys. As a first result, CRP, a recognized inflammatory marker, was inversely associated with Hcys. This result can be attributed to closely and inversely relation between malnutrition and inflammation (Zhang et al. 2016). Persistent low grade systemic inflammation increases levels of circulating inflammatory markers such as CRP, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α (Dai et al. 2017), and subsequently, elevated CRP levels could inhibit albumin synthesis in HD patients (Kaysen 2009). In addition, more than 70% of plasma Hcys bonds to protein, and albumin is the main Hcys-binding protein. Hence the level of serum albumin is a strong determinant of Hcys level in HD patients (Suliman et al. 2004). In fact, the CRP/albumin ratio showed a significant inverse association (standardized coefficient = -0.322; p value = 0.002) with Hcys, that is, the higher the CRP, the lower the albumin and, consequently, the lower the Hcys.

This inverse association between Hcys and inflammation has also been observed in other studies with HD patients. Akgul et al. (2008) found that the CRP concentration was significantly higher in the group with the lowest Hcys level. Suliman et al. (2004) demonstrated that before the initiation of dialysis, subjects with end stage renal disease with inflammation diagnosis had lower Hcys and serum albumin levels than those without inflammation, and that CRP levels correlated negatively with Hcys level. Ducloux et al. (2006) reported that the effect of Hcys is dependent on a patient's nutritional and inflammatory status, and that those factors cannot be analyzed separately.

In fact, in our sample, the prevalence of hyperhomocysteinemia and high CRP, as in other studies, were high. In this sense, our results together suggest that inflammation and Hcys should be considered as important cardiovascular risk factors in these

individuals. In addition, Hcys should be interpreted with caution and cannot be used in isolation without considering other factors, such as inflammation.

In addition to the direct effect, our results show that the impact of the DM presence on plasma Hcys was mediated by inflammation. Controversial findings still exist about the impact of diabetes on Hcys levels, ie Hcys has been shown to be elevated or lower in diabetic subjects as compare to non-diabetics (Audelin, Genest. 2001; Moraba et al. 2013). Moreover, chronic hyperglycemia in diabetes causes oxidative damage and activates inflammatory signaling cascades (Brownlee 2001), in addition to increase pro-inflammatory cytokines (Wellen e Hotamisligil, 2005), and by infiltrated macrophages (Derosa et al. 2013), thereby leading to a local and systemic inflammation. Thus, we found that such controversial results on DM and Hcys may be related to better or worse glycemic control in these patients, affecting the inflammatory state, and consequently, on Hcys.

Another important and inedited result of our study is the direct relation between of dietary SFA/PUFA ratio and plasma Hcys. Although mechanisms are not fully understood, a potential mechanism may be explained by n-3 PUFA, especially 22:6 n3, would modulate gene expression of enzymes involved in the formation and metabolism of plasma total Hcys (Li et al. 2006). Huang et al. (2012) conducted a study with the cell culture to examine the nutritional regulation of n-3 PUFA (22:6n-3, DHA; 20:5n-3, EPA; 18:3n-3, ALA) on the mRNA expression of the genes encoding the key enzymes involved in Hcys metabolism. They observed that n-3 PUFA up-regulates cystathionine-lyase and 5-methyltetrahydrofolate reductase mRNA expression and down-regulate the mRNA expression of methionine adenosyltransferase involved in Hcys metabolism. The authors suggested that this regulatory effect on gene expression is associated with decreased Hcys concentration. In addition, methionine synthase, enzyme responsible for Hcys remethylation, is susceptible to indirect oxidative inactivation, via inactivation of the cofactor cobalamin (Chen e Banerjee 1998). As studies evaluating food intake association in HD outcomes are scare, our results reinforce the importance of dietary assessment in this population for better clinical-metabolic and nutritional control.

Finally, the consumption of B-complex vitamins was inversely associated with BMI. Studies with children (Gunanti et al. 2014) and adults (Pereira et al. 2019) also observed a negative association between consumption of these vitamins and excess body

weight/adiposity. B-complex vitamins play important roles in energy homeostasis, thermoregulation, and bio-energy metabolism (Huskisson et al. 2007, Depeint et al. 2006). Deficiencies in biotin, niacin, folate, and vitamins B-6 and B-12 may affect energy metabolism, leading to increased production of reactive oxidants and increased inflammatory responses, and may also promote lipogenesis, leading to increased adiposity (Ullegaddi et al. 2004, Folsom et al. 2003). However, it is not known whether these associations result from alterations in the physiology and metabolism of B-complex vitamins because of increased fat mass or result from increases in adipogenesis among individuals with preexisting vitamin B deficiencies or vitamin B-deficient diets (Gunanti et al. 2014). Thus, further studies are needed to elucidate this issue, especially in HD individuals, who as previously seen may have low consumption and deficiency of these vitamins is common.

As positive points, we can highlight that we did not find studies that used the SEM in this thematic, being a differential of this study the evaluation of the mediating effect of inflammation in the relationship between food intake, clinical-nutritional status and Hcys plasma. However, we have limitations such as the cross-sectional design of the present study does not allow to ensure the temporal direction of the investigated associations. Moreover, FFQ requires cognitive skills of the individual to remember the consumption of food items listed in the instrument, distinguishing the frequency of consumption over a previous period of time, so that the response reflects the usual diet (Heber 2006).

In conclusion, the SFA/PUFA ratio had a direct effect on plasma Hcys, while inflammation has a direct and mediating effect on the relationship of Hcys with DM in HD subjects. The direct relationship SFA/PUFA with plasma Hcys indicates the importance of assessing food intake and adopting strategies for food and nutrition education in order to promote improvements in the quantity and quality of ingested nutrients and reduce the high cardiovascular risk present in this population.

Acknowledgments

We wish to thank all the participants in this study and São João Batista Hospital's staff. This study was financed by the Coordination of Improvement of Higher Level Personnel – CAPES (Ministry of Education, Finance Code 001), the National Council

for Scientific and Technological Development – CNPq (Ministry of Science, Technology and Innovation, Brazil) and Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais - FAPEMIG (State of Minas Gerais, Brazil). HHM Hermsdorf and J Bressan are CNPq fellows in Research Productivity. The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- Akgul, A., Bilgic, A., Sezer, S., Arat, Z., Ozdemir, F.N., Haberal, M. 2008. Low total plasma homocysteine level in relation to malnutrition, inflammation, and outcome in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 18(4): 338-346. doi: 10.1053/j.jrn.2007.11.007.
- Amorim, L.D., Fiaccone, R.L., Santos, C.A., Santos, T.N., Moraes, L.T.L.P., Oliveira, N.F., et al. 2010. Structural equation modeling in epidemiology. *Cad. Saude. Publica*, 26(12): 2251– 2262. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2010001200004>.
- Audelin, M.C., and Genest, J. Jr. 2001. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, **159**(2): 497–511. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00531-7.
- Balbino, K.P., Epifânio, A.P.S., Ribeiro, S.M.R., da Silva, L.D.M., Gouvea, M.G., Hermsdorff, H.H.M. 2017. Comparison between direct and indirect methods to diagnose malnutrition and cardiometabolic risk in haemodialysis patients. *J. Hum. Nutr. Diet.* **30**(5): 646-654. doi: 10.1111/jhn.12468.
- Baltar, V.T., Xun, W.W., Johansson, M., Ferrari, P., Chuang, S.C., Relton, C., et al. 2013. A structural equation modeling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. *Eur. J. Epidemiol.* **28**(8): 677-688. doi: 10.1007/s10654-013-9793-z.
- Bazeley, J., Bieber, B., Li, Y., Morgenstern, H., de Sequera, P., Combe, C., et al. 2011. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**(10): 2452-2461. doi: 10.2215/CJN.00710111.
- Brazilian table of food composition/NEPA – UNICAMP. 2011- 4. ed. rev. e extd. - Campinas: NEPA- UNICAMP, 161 p.
- Brownlee, M. 2001. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, **414**(6865):813– 820. doi: 10.1038/414813a.
- Chen, Y.F., Li, P.L., and Zou, A.P. 2001. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation*, **106**(10): 1275-1281. doi: 10.1161/01.cir.0000027586.64231.1b.
- Chen, Z., and Banerjee, R. 1998. Purification of soluble cytochrome b5 as a component of the reductive activation of porcine methionine synthase. *J. Biol. Chem.* 273(40): 26248-26255. doi: 10.1074/jbc.273.40.26248.
- Dai, L., Golembiewska, E., Lindholm, B., and Stenvinkel, P. 2017. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib. Nephrol.* 191: 32–43. doi: 10.1159/000479254.
- Depeint, F., Bruce, W.R., Shangari, N., Mehta, R., and O'Brien, P.J. 2006. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem. Biol. Interact.* 163(1-2): 94–112. doi: 10.1016/j.cbi.2006.04.014.
- Derosa, G., Fogari, E., D'Angelo, A., Bianchi, L., Bonaventura, A., Romano, D., et al. 2013. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: An observational study. *Inflammation*, **36**(4): 914–920. doi: 10.1007/s10753-013-9620-4.

- Ducloux, D., Klein, A., Kazory, A., Devillard, N., and Chalopin, J.M. 2006. Impact of malnutrition-inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney. Int.* **69**(2): 331-335. doi: 10.1038/sj.ki.5000096.
- Ganji, V., and Kafai, M.R. 2003. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Clin. Nutr.* **77**(4): 826–833. doi: 10.1093/ajcn/77.4.826.
- Gunanti, I.R., Marks, G.C., Al-Mamun, A., and Long, K.Z. 2014. Low serum vitamin B-12 and folate concentrations and low thiamin and riboflavin intakes are inversely associated with greater adiposity in Mexican American children. *J. Nutr.* **144**(12): 2027-2033. doi: 10.3945/jn.114.201202.
- Hair, J.F., Black, W.C., Babin, B.J., Anderson, R.E., and Tatham, R.L. 2009. *Multivariate Data Analysis*. Bookman, 6th ed.
- Hooper, D., Coughlan, J., and Mullen, M. 2008. Structural equation modeling: guidelines for determining model fit. *EJBRM*, **6**(1): 53-60.
- Hu, L., and Bentler, P.M. 1999. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Struct. Que. Modeling*. **6**: 1-55. doi.org/10.1080/10705519909540118.
- Huang, T., Wahlqvist, M.L., and Li, D. 2012. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid on gene expression of the critical enzymes involved in homocysteine metabolism. *Nutr. J.* **11**:6. doi: 10.1186/1475-2891-11-6.
- Huskisson, E., Maggini, S., and Ruf, M. 2007. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J. Int. Med. Res.* **35**(3): 277–289. doi: 10.1177/147323000703500301.
- Jamison, R.L., Hartigan, P., Kaufman, J.S., Goldfarb, D.S., Warren, S.R., and Guarino, P.D. 2007. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *JAMA*, **298**(10): 1163-1170. doi: 10.1001/jama.298.10.1163.
- Jankowska, M., Cobo, G., Lindholm, B., and Stenvinkel, P. 2017. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Contrib. Nephrol.* **191**: 58–71. doi: 10.1159/000479256.
- Kalantar-Zadeh, K., Block, G., Humphreys, M.H., and Kopple, J.D. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney. Int.* **63**(3): 793–808. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x.
- Kalantar-Zadeh, K., Kovesdy, C.P., Bross, R., Benner, D., Noori, N., Murali, S.B., et al. 2011. Design and development of a dialysis food frequency questionnaire. *J. Ren. Nutr.* **21**(3): 257-262. doi: 10.1053/j.jrn.2010.05.013.
- Kaysen, G.A. 2009. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4** (Suppl 1): S56-63. doi: 10.2215/CJN.03090509.
- Kline, R.B. 2004. *Principles and practice of structural equation modeling*. Guilford Press, 2nd ed.

- Lai, S., Mecarelli, O., Pulitano, P., Romanello, R., Davi, L., Zarabla, A., et al. 2016. Neurological, psychological, and cognitive disorders in patients with chronic kidney disease on conservative and replacement therapy. *Medicine (Baltimore)*, **95**(48): e5191. doi: 10.1097/MD.00000000000005191.
- Li, D., Mann, N.J., and Sinclair, A.J. 2006. A significant inverse relationship between concentrations of plasma homocysteine and phospholipid docosahexaenoic acid in healthy male subjects. *Lipids*, **41**(1): 85–89. doi: 10.1007/s11745-006-5074-x.
- Lipschitz, D.A. 1994. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim. Care*. **21**(1): 55–67.
- Manns, B., Hyndman, E., Burgwss, E., Parsons, H., Schaefer, J., Snyder, F., et al. 2001. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocysteinemia. *Kidney. Int.* **59**(3): 1103–1109. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031103.x.
- Monteiro, J.P., Pfrimer, K., Tremeschin, M.H., Molina, M.C.C., Chiarello, P. 2010. Food Consumption Viewing Portions. Guanabara.
- Moraba, M., Sengwayo, D., and Motaung, S. 2013. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc. J. Afr.* **24**(7): 265-269. doi: 10.5830/CVJA-2013-059.
- Myers, G.L., Rifai, N., Tracy, R.P., Roberts, W.L., Alexander, R.W., Biasucci, L.M., et al. 2004. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation*, 110(25): e545-549. doi: 10.1161/01.CIR.0000148980.87579.5E.
- Panichi, V., Rizza, G.M., Paoletti, S., Bigazzi, R., Aloisi, M., Barsotti, G., et al. 2008. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **23**(7): 2337-2343. doi: 10.1093/ndt/gfm951.
- Pereira, G.A., Bressan, J., Oliveira, F.L.P., Sant'Ana, H.M.P., Pimenta, A.M., Lopes, L.L., et al. Dietary Folate Intake Is Negatively Associated with Excess Body Weight in Brazilian Graduates and Postgraduates (CUME Project). *Nutrients*, **11**(3) pii: E518. doi: 10.3390/nu11030518.
- Research of Family Budgets 2008-2009: tables of nutritional composition of foods consumed in Brazil/IBGE, Coordination of Work and Income. 2011, Rio de Janeiro.
- Selhub, J., and Troen, A.M. 2016. Sulfur amino acids and atherosclerosis: a role for excess dietary methionine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1363: 18-25. doi: 10.1111/nyas.12962.
- Sette, L.H., and Almeida Lopes, E.P. 2014. Liver enzymes serum levels in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a comprehensive review. *Clinics (Sao Paulo)*, **69**(4): 271-278. doi: 10.6061/clinics/2014(04)09.
- Stuhlinger, M.C., Tsao, P.S., Her, J.H., Kimoto, M., Balint, R.F., and Cooke, J.P. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, **104**(21): 2569-2575. doi: 10.1161/hc4601.098514.

Suliman, M.E., Stenvinkel, P., Qureshi, A.R., Bárány, P., Heimbürger, O., Anderstam, B., et al. 2004. Hyperhomocysteinemia in relation to plasma free amino acids, biomarkers of inflammation and mortality in patients with chronic kidney disease starting dialysis therapy. *Am. J. Kidney. Dis.* **44**(3): 455-465.

Ullegaddi, R., Powers, H.J., and Gariballa, S.E. 2004. B-group vitamin supplementation mitigates oxidative damage after acute ischaemic stroke. *Clin. Sci.* **107**(5): 477-484. doi: 10.1042/CS20040134.

Wald, R., Yan, A.T., Perl, J., Jiang, D., Donnelly, M.S., Leong-Poi, H., et al. 2012. Regression of left ventricular mass following conversion from conventional hemodialysis to thrice weekly in-centre nocturnal hemodialysis. *BMC. Nephrol.* **13**: 3. doi: 10.1186/1471-2369-13-3.

Wellen, K.E., and Hotamisligil, G.S. 2005. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Investig.* **115**(5): 1111-1119. doi: 10.1172/JCI25102.

Willett, W.C., and Stampfer, M. 1998. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. *In. Nutritional Epidemiology*. Edited by W.C. Willett. Oxford University Press, New York, pp. 272-273.

World Health Organization. 2000. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Zhang, K., Gao, J., Chen, J., Liu, X., Cai, Q., Liu, P., et al. 2016. MICS, an easily ignored contributor to arterial calcification in CKD patients. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* **311**(4): F663-F670. doi: 10.1152/ajprenal.00189.2016.

Heber, D., Blackburn, G.L., Go, V.L.W., Milner, J. 2006. *Nutritional Oncology*. 2nd ed. California: Elsevier; Dietary Assessment. pp. 367-375.

6 CONCLUSÕES GERAIS

A idade, produto cálcio-fósforo, ferritina, óxido nítrico e consumo de vitamina C foram positivamente associados à mortalidade. Ferro sérico, prega cutânea tricípital, massa magra e a relação AGMI/AGPI da dieta foram preditores negativos da mortalidade. Dietas mais pró-inflamatórias e a inflamação sistêmica têm efeito positivo direto e o IMC tem efeito negativo sobre a mortalidade nessa população. Por sua vez, o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados foi inversamente associado ao IID, reforçando a relação entre dietas mais anti-inflamatórias e o padrão alimentar mais saudável. Por fim, a relação AGS/AGPI apresentou efeito positivo direto na homocisteína plasmática, enquanto a inflamação (PCR) tem efeito negativo direto e mediador na relação da homocisteína com o DM nesses indivíduos.

Dessa forma, a avaliação clínico-nutricional adequada e constante, incluindo indicadores antropométricos e de qualidade da ingestão alimentar, bem como o uso de marcadores de risco cardiometabólico não convencionais (inflamação e estresse oxidativo), além dos reconhecidos marcadores relacionados à síndrome urêmica e comorbidades da DRC, podem auxiliar no prognóstico e controle de fatores de risco, melhorando a sobrevida e reduzindo a alta taxa de mortalidade ainda presente nessa população. Assim, a adoção de estratégias de educação alimentar e nutricional, a fim de promover melhorias na quantidade e qualidade dos nutrientes ingeridos, é imprescindível na melhora do estado inflamatório crônico e na redução do alto risco cardiovascular dos indivíduos em HD.

REFERÊNCIAS

- ABREU, P. F. Epidemiologia. In: Cuppari, L.; Avesani, C. M.; Kamimura, M. A. **Nutrição na doença renal crônica**. 1 ed. São Paulo: Manole, 2013. p. 3 – 14.
- ADAMS, J.; WHITE, M. Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008–12). **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 12, p. 160, 2015.
- ALMEIDA, A. P.; HERMSDORFF, H. H. M.; BRESSAN, J. **Programação Fetal e Doenças Crônicas Não Transmissíveis**. In: Genômica nutricional nas doenças crônicas não transmissíveis. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2019.
- AMORIM, L.D.; FIACCONE, R. L.; SANTOS, C. A.; SANTOS, T. N.; MORAES, L. T. L. P.; OLIVEIRA, N. F., et al. Structural equation modeling in epidemiology. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.
- BALTAR, V. T.; XUN, W. W.; JOHANSSON, M.; FERRARI, P.; CHUANG, S. C.; RELTON, C., et al. A structural equation modeling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. **European Journal of Epidemiology**, v. 28, n. 8, p. 677-688, 2013.
- BARRETO, S. M.; LADEIRA, R. M.; DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; LOPES, A. A.; BENSEÑOR, I. M.; et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 4, p. 380 – 389, 2016.
- BAZELEY, J.; BIEBER, B.; LI, Y.; MORGENSTERN, H.; De SEQUERA, P.; COMBE, C.; et al. C-Reactive Protein and Prediction of 1-Year Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 10, p. 2452-2461, 2011.
- BENTLER, P. M.; STEIN, J. A. Structural equation models in medical research. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 1, n. 2, p. 159-181, 1992.
- BERMUDEZ, B.; LOPEZ, S.; ORTEGA, A.; VARELA, M. L.; PACHECO, M. Y.; ABIA, R.; et al. Oleic acid in olive oil: From a metabolic framework toward a clinical perspective. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 8, p. 831, 2011.
- BERSTAD, P.; KONSTANTINOVA, S. V.; REFSUM, H.; NURK, E.; VOLLSET, S. E.; TELL, G. S.; et al. Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 6, p. 1598-1605, 2007.
- BHUPATHIRAJU, S. N.; TUCKER, K. L. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. **Clinica Chimica Acta**, v. 412, n. 17-18, p. 1493–1514, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 210 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia alimentar para a população brasileira**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p.: il.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 37p.

BREITLING, L. P.; CLAESSEN, H.; DRATH, C.; ARNDT, V.; BRENNER, H. Gamma-glutamyltransferase, general and cause-specific mortality in 19,000 construction workers followed over 20 years. **Journal of Hepatology**, v. 55, n. 3, p. 594–601, 2011.

BRESSAN, J.; HERMSDORFF, H. H. M.; ZULET, M. A.; MARTÍNEZ, J. A. Hormonal and inflammatory impact of different dietetic composition: emphasis on dietary patterns and specific dietary factors. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 572–581, 2009.

BRUGÈ, F.; BACCHETTI, T.; PRINCIPI, F.; SCARPA, E. S.; LITTARRU, G. P.; TIANO, L. Olive oil supplemented with Coenzyme Q10: Effect on plasma and lipoprotein oxidative status. **BioFactors**, v. 38, n. 3, p. 249–256, 2012.

CALVIELLO, G.; SU, H-M.; WEYLANDT, K. H.; FASANO, E.; SERINI, S.; CITTADINI, A. Experimental Evidence of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Modulation of Inflammatory Cytokines and Bioactive Lipid Mediators: Their Potential Role in Inflammatory, Neurodegenerative, and Neoplastic Diseases. **BioMed Research International**, 2013, p. 743171, 2013.

CARDOSO, I. L. Homocisteína e a doença cardiovascular. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v. 6, p. 198–206, 2009.

CARRERO, J. J.; STENVINKEL, P.; CUPPARI, L.; IKIZLER, T. A.; 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). **Journal of Renal Nutrition**, v. 23, n. 2, 77–90, 2013.

CARRILLO, C.; CAVIA MDEL, M.; ALONSO-TORRE, S. Role of oleic acid in immune system; mechanism of action: a review. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27, n. 4, p. 978–990, 2012.

CAVICCHIA, P. P.; STECK, S. E.; HURLEY, T. G., HUSSEY, J. R.; MA, Y.; OCKENE, I. S.; et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high sensitivity C-reactive protein. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 12, p. 2365–2372, 2009.

CHEUNG, A. K. Hemodialysis and hemofiltration. In: Greenberg, A. **Primer on kidney diseases**. 5.ed. Filadélfia: Saunders Elsevier, 2009.

CHOW, C.K. (Ed.) **Fatty Acids in Food and their Health Implications**. Marcel Dekker, 3^a ed, 2008.

COELHO, M. A. S. C.; AMORIM, R. B. **Avaliação nutricional em geriatria**. In: Duarte, A. C. G. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 15, p. 155 – 176.

COELHO, O. G. L.; SILVA, B. P.; ROCHA, D. M. U. P.; LOPES, L. L.; ALFENAS, R. C G. Polyunsaturated fatty acids and type 2 diabetes: Impact on the glycemic control mechanism. **Critical Review in Food Sciences**, v. 57, n. 17, 3614–3619, 2017.

COOPER, B. A.; BRANLEY, P.; BULFONE, L.; COLLINS, J. F.; CRAIG, J. C.; FRAENKEL, M. B. et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 7, p. 609–619, 2010.

CRESTANI FILHO, V. J.; RODRIGUES, R. A. C. Progressão da doença renal crônica: experiência ambulatorial em Santarém - Pará. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 2, p. 99-106, 2013.

CUPPARI, L. **Guia de Nutrição: clínica no adulto**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2014. p. 251-295.

DAS, U. N. Nutritional factors in the prevention and management of coronary artery disease and heart failure. **Nutrition**, v. 31, n. 2, p. 283-291, 2015.

De JAGER, D. J.; GROOTENDORST, D. C.; JAGER, K. J.; VAN DIJK, P. C.; TOMAS, L. M.; ANSELL, D.; et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 302, n. 16, p. 1782 - 1789, 2009.

DON, B. R.; KIM, K.; LI, J.; DWYER, T.; ALEXANDER, F.; KAYSEN, G. A. The effect of etanercept on suppression of the systemic inflammatory response in chronic hemodialysis patients. **Clinical Nephrology**, v. 73, n. 6, p. 431–438, 2010.

DUKKIPATI R, KOPPLE JD. Causes and prevention of protein-energy wasting in chronic kidney failure. **Seminars in Nephrology**, v. 29, n. 1, p. 39–49, 2009.

ECKEL, R. H.; JAKICIC, J. M.; ARD, J. D.; DE JESUS, J. M.; HOUSTON MILLER N.; HUBBARD, V. S.; et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American

Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation.**, v. 129, (25 Suppl. 2): S76e99, 2014.

ELKABBAJ, D.; BAHAD, I. A.; CHERRAH, Y.; ERRASFA, M.; ELJAOUDI, R. Impact of improving quality of dialysis fluid on oxidative stress and lipid profile in hemodialysis patients. **ISRN Nephrology**, v. 2013, p. 717-849, 2013.

EPIFÂNIO, A. P. S.; BALBINO, K. P.; RIBEIRO, S. M. R.; FRANCESCHINI, S. C. C.; HERMSDORFF, H. H.M. Clinical-nutritional, inflammatory and oxidative stress predictors in hemodialysis mortality: a review. **Nutrición Hospitalaria**, v. 35, n. 2, p. 461-468, 2018a.

EPIFÂNIO, A. P. S.; BALBINO, K. P.; JORGE, M. P.; RIBEIRO, S. M. R.; MOREIRA, A. V. B.; OLIVEIRA, J. M.; et al. Metabolic, inflammatory and oxidative stress markers in the nitric oxide variation of hemodialysis subjects. **Nutrición Hospitalaria**, v. 35, n. 1, p. 176-184, 2018b.

ESMAILZADEH, A.; KIMIAGAR, M.; MEHRABI, Y.; AZADBAKHT, L.; HU, F. B.; WILLET, W. C. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 6, p. 1489–1497, 2006.

FERNANDEZ, M. L.; WEST, K. L. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 9, p. 2075–2078, 2005.

FITÓ, M.; de la TORRE, R.; COVAS, M. I. Olive oil and oxidative stress. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 51, n. 10, p. 1215–1224, 2007.

FIORITO, G.; GUARRERA, S.; VALLE, C.; RICCERI, F.; RUSSO, A.; GRIONI, S.; et al. B-vitamins intake, DNA-methylation of one carbon metabolism and homocysteine pathway genes and myocardial infraction risk: the EPICOR study. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.**, v. 24, n. 5, p. 483-488, 2014.

FISHBANE, S.; MATHEW, A.; VAZIRI, N. D. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 29, n. 2, p. 255-259, 2014.

FORD, E. S.; SMITH, S. J.; STROUP, D. F.; STEINBERG, K. K.; MUELLER, P. W.; THACKER, S. B. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 1, p. 59–70, 2002.

FOUQUE, D.; VENNEGOOR, M.; TER WEE, P.; WANNER, C.; BASCI, A.; CANAUD, B. et al.: EBPG guideline on nutrition. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 22, Suppl. 2, S45-S87, 2007.

GAMBORG, M.; ANDERSEN, P. K.; BAKER, J. L.; BUDTZ-JORGENSEN, E.; JORGENSEN, T.; JENSEN, G.; et al. Life course path analysis of birth weight,

childhood growth, and adult systolic blood pressure. **American Journal of Epidemiology**, v. 169, n. 10, p. 1167-1178, 2009.

GARCIA-ARELLANO, A.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.; RAMALLAL, R.; SALAS-SALVADÓ, J.; HÉBERT, J.; CORELLA, D.; et al. Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 1221-1231, 2018.

GILLINGHAM, L. G.; HARRIS-JANZ, S.; JONES, P. J. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. **Lipids**, v. 46, n. 3, p. 209-228, 2011.

GLIER, M. B.; GREEN, T. J.; DEVLIN, A. M. Methyl nutrients, DNA methylation, and cardiovascular disease. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 58, n. 1, p. 172-182, 2014.

GONÇALVES, E. A. P.; ANDREOLI, M. C. C.; CANZIANI, M. E. F. **Terapia renal substitutiva Diálise**. In: Cuppari, L.; Avesani, C. M.; Kamimura, M. A. *Nutrição na Doença Renal Crônica*. 1 ed. São Paulo: Manole, 2013. p. 47 – 80.

GONCALVES, F. A.; DALOSSO, I. F.; BORBA, J. M. C.; BUCANEVE, J.; VALERIO, N. M. P.; OKAMOTO, C. T.; et al. Qualidade de vida de pacientes renais crônicos em hemodiálise ou diálise peritoneal: estudo comparativo em um serviço de referência de Curitiba - PR. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 4, p. 467-474, 2015.

GREEN, L. C.; WAGNER, D. A.; GLOGOWSKI SKIPPER, P. L.; WISHNOK, J. S.; TANNENBAUM, S. R. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, v. 126, n. 1, p. 131 – 138, 1982.

GROSSO, G.; MARVENTANO, S.; YANG, J.; MICEK, A.; PAJAK, A.; SCALFI, L.; et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? **Critical Review in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 15, p. 3218-3232, 2017a.

GROSSO, G.; MICEK, A.; GODOS, J.; PAJAK, A.; SCIACCA, S.; GALVANO, F.; et al. Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in prospective cohort studies: Systematic review and dose-response meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 185, n. 12, p. 1304-1316, 2017b.

GRUNDT, H.; NILSEN, D. W.; MANSOOR, M. A.; HETLAND, O.; NORDOY, A. Reduction in homocysteine by n-3 polyunsaturated fatty acids after 1 year in a randomised double-blind study following an acute myocardial infarction: no effect on endothelial adhesion properties. **Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis**, v. 33, n. 2, p. :88–95, 2003.

GUERRA-GUERRERO, V.; SANHUEZA-ALVARADO, O.; CACERES-ESPINA, M. Qualidade de vida de pessoas em hemodiálise crônica: relação com variáveis

sociodemográficas, médico-clínicas e de laboratório. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, p. 838-46, 2012.

HAIR, J.F.; ANDERSON, R.E.; TATHAM, R.L.; BLACK, W.C. **Análise multivariada de dados**. 5.ed. Porto Alegre, Bookman, 2005. 593p.

HAIR, J. F.; BLACK, B. J; BABIN, B. J. **Análise multivariada de dados**. 6 Ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HERIEKA, M.; FARAJ, T. A.; ERRIDGE, C. Reduced dietary intake of pro-inflammatory Toll-like receptor stimulants favourably modifies markers of cardiometabolic risk in healthy men. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 26, n. 3, p. 194-200, 2016.

HERMSDORFF, H. H. M.; ZULET, M. A.; PUCHAU, B.; MARTÍNEZ, J. A. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. **Nutrition & Metabolism**, v. 7, p. 42, 2010.

HERMSDORFF, H. H. M.; BARBOSA, K. B. F.; VOLP, A. C. P.; PUCHAU, B.; BRESSAN, J.; ZULET, M. Á.; et al. Vitamin C and fibre consumption from fruits and vegetables improves oxidative stress markers in healthy young adults. **The British Journal of Nutrition**, v. 107, n. 8, p. 1119–1127, 2012.

HERMSDORFF, H. H. M.; BARBOSA, K. B.; VOLP, A. C.; PUCHAU, B.; BRESSAN, J.; ZULET, M. Á.; et al. Gender-specific relationships between plasma oxidized low-density lipoprotein cholesterol, total antioxidant capacity, and central adiposity indicators. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 21, n. 7, p. 884–891, 2014.

HERRMANN, W.; SCHORR, H.; GEISEL, J.; RIEGEL, W. Homocysteine, cystathionine, methylmalonic acid and B-vitamins in patients with renal disease. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 39, n. 8, p. 739–46, 2001.

HEYMSFIELD, S. B.; McMANUS, C.; SMITH, J.; STEVENS, V.; NIXON, D. W. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 36, n. 4, p. 680–690, 1982.

HYSENI, L.; ATKINSON, M.; BROMLEY, H.; ORTON, L.; LLOYD-WILLIAMS, F.; MCGILL, R.; et al. The effects of policy actions to improve population dietary patterns and prevent diet-related non-communicable diseases: scoping review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 6, p: 694-711, 2017.

HODGE, A. M.; BASSETT, J. K.; DUGUE, P. A.; SHIVAPPA, N.; HEBERT, J. R.; MILNE, R. L.; et al. Dietary inflammatory index or Mediterranean diet score as risk factors for total and cardiovascular mortality. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 5, p. 461-469, 2018.

- HOOPER, D.; COUGHLAN, J.; MULLEN, M. Structural equation modeling: guidelines for determining model fit. **Journal of Business Research Methods**, v. 6, n. 1, p. 53- 60, 2008.
- HOX, J. J.; BECHGER, T. M. An introduction to structural equation modeling. **Family Science Review**, v. 11, p. 354-373, 1998.
- HU, L. Y.; BENTLER, P. M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. **Structural Equation Modeling**, v. 6, n. 1, p. 1-55, 1999.
- HUANG, T.; ZHENG, J.; CHEN, Y.; YANG, B.; WAHLQVIST, M. L.; LI, D. High consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma homocysteine: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. **Nutrition**, v. 27, n. 9, p. 863-867, 2011.
- HUSSAIN, T.; AL-ATTAS, O.S.; AL-DAGHRI, N. M.; MOHAMMED, A. A.; de ROSAS, E.; IBRAHIM, S.; et al. Induction of CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, increased oxidative stress and inflammation in the lung and liver tissues of rats exposed to incense smoke. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 391, n. 1-2, p. 127-136, 2014.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008 – 2009. **Tabelas de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil**. Rio de Janeiro, 2011a.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008 – 2009. **Tabela de Medidas Referidas para os Alimentos Consumidos no Brasil**. Rio de Janeiro, 2011b.
- ISLAM, S. M. S.; PURNAT, T. D.; PHUONG, N. T. A.; MWINGIRA, U.; SCHACHT, K.; FROESCHL, G. Non-communicable diseases (NCDs) in developing countries: a symposium report. **Globalization and Health**, v. 10:, p. 81, 2014.
- JAGER, A.; KOSTENSE, P. J.; NIJPELS, G.; DEKKER, J. M.; HEINE, R. J.; BOUTER, L. M.; et al. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro)albuminuria: the Hoorn study. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 21, n. 1, p. 74-81, 2001.
- JAGER, K. J.; LINDHOLM, B.; GOLDSMITH, D.; FLISER, D.; WIECEK, A.; SULEYMANLAR, G. et al. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? **Kidney International Supplements**, v. 1, n. 1, p. 21–23, 2011.
- JAMALUDDIN, M. D.; CHEN, I.; YANG, F.; JIANG, X.; JAN, M.; LIU, X.; et al. Homocysteine inhibits endothelial cell growth via DNA hypomethylation of the cyclin A gene. **Blood**, v. 110, n. 10, p. 3648-3555, 2007.

JAMISON, R. L.; HARTIGAN, P.; KAUFMAN, J. S.; GOLDFARB, D. S.; WARREN, S. R.; GUARINO, P. D. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, n. 10, p. 1163-1170, 2001.

JELIFFE, D. B. **Evaluation del estado de nutrición de La comunidad com especial referencia a lãs encuestas em lãs regions in desarrollo**. Genebra: Organización Mundial de la Salud, 1968.

JHA, V.; GARCIA-GARCIA, G.; ISEKI, K.; LI, Z.; NAICKER, S.; PLATTNER, B.; et al. Chronic kidney disease: global dimensions and perspectives. **Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 208, 2013.

JORDÃO, A. A. J.; DEMINICE, R.; VANNUCCHI, H. **Vitaminas hidrossolúveis**. In: DUTRA-DE-OLIVEIRA, J. E.; MARCHINI, J. S. Ciências nutricionais: aprendendo a aprender. Editora Sarvier. 2 ed., p.231-247, 2008.

JUUL, F.; HEMMINGSSON, E. Trends in consumption of ultra-processed foods and obesity in sweden between 1960 and 2010. **Public Health Nutrition**, v. 18, n. 17, p. 3096–3107, 2015.

JUUL, F.; MARTINEZ-STEELE, E.; PAREKH, N.; MONTEIRO, C. A.; CHANG, V. W. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. **The British Journal of Nutrition** v.120, n.1, p.90-100, 2018.

KAC, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D. P. **Introdução à Epidemiologia Nutricional**. In: KAC, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D. P., orgs. Epidemiologia Nutricional. Editora Fiocruz/Atheneu, p. 23 – 28, 2007.

KALANTAR-ZADEH, K.; KOPPLE, J. D.; KILPATRICK, R. D.; McALLISTER, C. J.; SHINABERGER, C. S.; GJERTSON, D. W.; et al. Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 46, n. 3, p. 489–500, 2005.

KALANTAR-ZADEH, K.; KOVESDY, C. P.; BROSS, R.; BENNER, D.; NOORI, N.; MURALI, S. B. et al. Design and development of a dialysis food frequency questionnaire. **Journal of Renal Nutrition**, v. 21, n. 3, p. 257 – 262, 2010.

KALANTAR-ZADEH, K.; TORTORICI, A. R.; CHEN, J. L. T.; KAMGAR, M.; LAU, W-L.; MORADI, H.; et al. Dietary 339 restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? **Seminars in Dialysis**, v. 28, n. 2, p. 159–168, 2015.

KENDRICK, J.; CHONCHOL, M. B. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. **Nature Clinical Practice Nephrology**, v. 4, n. 12, p. 672–681, 2008.

KHARLAMOVA, U. V.; IL'ICHEVA, O. E. Effect of homocysteine on left ventricular structural and functional parameters in patients on programmed hemodialysis. **Terapevticheskiĭ Arkhiv**, v. 85, n. 3, p. 90-93, 2013.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 3, p. 1-150, 2013.

KIRSZTAJN, G. M.; SOUZA, E.; ROMÃO Jr, J. E.; BASTOS, M. G.; MEYER, F.; ANDRADA, N. C. **Projeto Diretrizes Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva)**: Diagnóstico. Sociedade Brasileira de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Urologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, 2011.

KIRSZTAJN, G. M.; FILHO, N. S.; DRAIBE, S. A.; NETTO, M. V. P.; THOMÉ, F. S.; SOUZA, E.; et al. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 63-73, 2014.

KIZIL, M.; TENGILIMOGLU-METIN, M. M.; GUMUS, D.; SEVIM, S.; TURKOGLU, İ.; MANDIROGLU, F. Dietary inflammatory index is associated with serum C-reactive protein and protein energy wasting in hemodialysis patients: A cross-sectional study. **Nutrition Research and Practice**, v. 10, n. 4, p. 404-410, 2016.

KLIN, R.B. **Principles and practice of structural equation modeling**. 2. ed. Guilford Press, New York. 2004.

KOVESDY, C. P.; SHINABERGER, C. S.; KALANTAR-ZADEH, K. Epidemiology of dietary nutrient intake in ESRD. **Seminars in Dialysis**, v. 23, n. 4, p. 353 – 358, 2010.

LAVIGNE-ROBICHAUD, M.; MOUBARAC, J.-C.; LANTAGNE-LOPEZ, S.; JOHNSON-DOWN, L.; BATAL, M.; LAOUAN SIDI, E. A.; et al. Diet quality indices in relation to metabolic syndrome in an Indigenous Cree (Eeyouch) population in northern Québec, Canada. **Public Health Nutrition**, v.2 1, n. 1, p. 172-180, 2018.

LEAF, A. The electrophysiologic basis for the antiarrhythmic and anticonvulsant effects of n-3 polyunsaturated fatty acids heart and brain. **Lipids**, v. 36, S107-110, 2001.

LEBLANC, M.; PICHETTE, V.; GEADAH, D.; OUIOMET, D. Folic acid and pyridoxal-5'-phosphate 25 losses during high-efficiency hemodialysis in patients without hydrosoluble vitamin supplementation. **Journal of Renal Nutrition**, v. 10, n. 4, p. 196–201, 2000.

LEMOES, J. R.; ALENCASTRO, M. G.; KONRATH, A. V.; CARGNIN, M.; MANFRO, R. C. Flaxseed oil supplementation decreases C-reactive protein levels in chronic hemodialysis patients. **Nutrition Research**, v. 32, n. 1, p. 921-927, 2012.

- LEY, S. H.; SUN, Q.; WILLETT, W. C.; ELIASSEN, A. H.; WU, K.; PAN, A.; et al. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 2, p. 352-360, 2014.
- LI, D.; YU, X. M.; XIE, H. B.; ZHANG, Y. H.; WANG, Q.; ZHOU, X. Q.; et al. Platelet phospholipid n-3 PUFA negatively associated with plasma homocysteine in middle-aged and geriatric hyperlipaemia patients. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, v. 76, n. 5, p. 293–297, 2007.
- LICHTENSTEIN, A. H.; APPEL, L. J.; BRANDS, M.; CARNETHON, M.; DANIELS, S.; FRANCH, H. A.; et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. **Circulation**, v. 114, n. 1, p. 82 - 96, 2006.
- LIM, S. S.; VOS, T.; FLAXMAN, A. D.; DANAEI, G.; SHIBUYA, K.; ADAIR-ROHANI, H.; et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p:2224–2260, 2012.
- LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21, n. 1, p. 55 – 67, 1994.
- 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. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 18, n. 7, p. 1272–1280, 2003.
- LOPES, L. L.; ROCHA, D. M. U. P.; HERMSDORFF, H. H. M. Azeite de Oliva. In: COSTA, N. M. B.; ROSA, C. O. B. (Org). **Alimentos Funcionais – Compostos Bioativos e Efeitos Fisiológicos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Rubio, p.229-240, 2016.
- LOPEZ, S.; BERMUDEZ, B.; ORTEGA, A.; VARELA, L. M.; PACHECO, Y. M.; VILLAR, J.; et al. Effects of meals rich in either monounsaturated or saturated fat on lipid concentrations and on insulin secretion and action in subjects with high fasting triglyceride concentrations. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 3, p. 494–499, 2011.
- LOUZADA, M. L.; BARALDI, L. G.; STEELE, E. M.; MARTINS, A. P.; CANELLA, D. S.; MOUBARAC, J. C.; et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in brazilian adolescents and adults. **Preventive Medicine**, v. 81, p. 9–15, 2015a.
- LOUZADA, M. L.; MARTINS, A. P.; CANELLA, D. S.; BARALDI, L. G.; LEVY, R. B.; CLARO, R. M.; et al. Impact of ultra-processed foods on micronutrient content in the Brazilian diet. **Revista de Saúde Pública**, v.49, p. 45, 2015b.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDAHL, R. J. Protein measurement with the folin phenol reagent. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265-75, 1951.

LOZANO, R.; NAGHAVI, M.; FOREMAN, K.; LIM, S.; SHIBUYA, K.; ABOYANS, V.; et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 381, n. 9867, p. 628, 2013.

LUGON, J. R.; STROGOFF, J. P.; WARRAK, E. A. Hemodiálise. In: Riella, M. C. (ed.). **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 1, p. 79 – 87, 2004.

MALLAMACI, F.; ZOCCALI, C.; TRIPEPI, G.; FERMO, I.; BENEDETTO, F. A.; CATALIOTTI, A.; et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. **Kidney International**, v. 61, n. 2, p. 601–609, 2002.

MALLAMACI, F.; BONANNO, G.; SEMINARA, G.; RAPISARDA, F.; FATUZZO, P.; CANDELA, V.; et al. Hyperhomocysteinemia and arteriovenous fistula thrombosis in hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 4, p. 702–7, 2005.

MANFREDI, S. R.; et al. Técnicas dialíticas na doença renal crônica. In: Ajzeze, H; Schor, N. **Guia de nefrologia**. 3.ed. Barueri: Manole, 2011.

MANNING, B.; HYNDMAN, E.; BURGWISS, E.; PARSONS, H.; SCHAEFER, J.; SNYDER, F.; et al. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyperhomocysteinemia. **Kidney International**, v. 59, n. 3, p. 1103–1109, 2001.

MARTINS, C. Protocolo de Procedimentos Nutricionais. In: Riella, M. C., Martins, C. **Nutrição e o rim**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 311 - 354.

MATHUR, S.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease. **Current Opinion in Nephrology & Hypertension**, v. 11, n. 2, p. 141-147, 2002.

MEDINA-REMÓN, A.; CASAS, R.; TRESSERRA-RIMBAU, A.; ROS, E.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.; FITÓ, M.; et al. Polyphenol intake from a mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: A sub-study of The PREDIMED trial. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 1, p. 114-128, 2017.

MENDONÇA, R. D.; LOPES, A. C.; PIMENTA, A. M.; GEA, A.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; BES-RASTROLLO, M. Ultra-processed food consumption and

the incidence of hypertension in a mediterranean cohort: The seguimiento universidad de navarra project. **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 4, p. 358–366, 2017.

MENEGUELLI, T. S.; HINKELMANN, J. V.; NOVAES, J. F.; ROSA, C. O. B.; FILGUEIRAS, M. S.; SILVEIRA, B. K. S.; et al. Dietary Inflammatory Index is Associated with Excessive Body Weight and Dietary Patterns in Subjects with Cardiometabolic Risk. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 7, n. 7, p. 491-499, 2019.

MODLINGER, P. S.; WILCOX, C. S.; ASLAM, S. Nitric Oxide, Oxidative Stress, and Progression of Chronic Renal Failure. **Seminars in Nephrology**, v. 24, n. 4, p. 354-365, 2004.

MONTEIRO, C.A.; MOUBARAC, J. C.; CANNON, G.; NG, S. W.; POPKIN, B. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. **Obesity Reviews**, v.14, suppl.2, p.21-28, 2013.

MONTEIRO, C. A.; CANNON, G.; LEVY, R.; MOUBARAE, J-C.; JAIME, P.; MARTINS, A. P.; et al. O sistema alimentar. classificação dos alimentos. NOVA. A estrela brilha. **World Nutrition**, v. 7, n. 1-3, p. 28-40, 2016.

MONTEIRO, C. A.; CANNON, G.; MOUBARAC, J. C.; LEVY, R. B.; LOUZADA, M. L. C.; JAIME, P. C. The UN decade of nutrition, the nova food classification and the trouble with ultra-processing. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 5–17, 2018a.

MONTEIRO, C. A.; MOUBARAC, J. C.; LEVY, R. B.; CANELLA, D. S.; LOUZADA, M. L. D. C.; CANNON, G. Household availability of ultraprocessed foods and obesity in nineteen European countries. **Public Health Nutrition**, v.21, n.1, p.18-26, 2018b.

MONTEIRO, J. P.; PFRIMER, K.; TREMESCHIN, M. H.; MOLINA, M. C.; CHIARELLO, P. **Consumo Alimentar Visualizando Porções**, 2007.

MOREIRA, P. V.; BARALDI, L. G.; MOUBARAC, J. C.; MONTEIRO, C. A.; NEWTON, A.; CAPEWELL, S.; et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. **PLoS One**, v. 10, n. 2, p.e0118353, 2015.

MOREIRA, P. V.; HYSENI L.; MOUBARAC J. C.; MARTINS, A. P. B.; BARALDI, L. G.; CAPEWELL, S.; et al. Effects of reducing processed culinary ingredients and ultra-processed foods in the Brazilian diet: a cardiovascular modelling study. **Public Health Nutrition**, v.21, n.1, p.181-188, 2018.

MORI, T. A. Effect of fish and fish oil-derived omega-3 fatty acids on lipid oxidation. **Redox Report**, v. 9, n. 4, p. 193 - 197, 2004.

MORI, T. A.; BEILIN, L. J. Omega-3 fatty acids and inflammation. **Current Atherosclerosis Report**, v. 6, n. 6, p. 461-467, 2004.

- MOZAFFARIAN, D.; WU, J. H. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 58, n. 20, p. 2047-2067, 2011.
- MOZAFFARIAN, D.; WU, J. H. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? **The Journal of Nutrition**, v. 142, n. 3, 614S-625S, 2012.
- MULLER, H.; GRANDE, T.; AHLSTROM, O.; SKREDE, A. A diet rich in phosphatidylethanolamine increases plasma homocysteine in mink: a comparison with a soybean oil diet. **The British Journal of Nutrition**, v. 94, n. 5, p. 684–690, 2005.
- NAKAGAWA, N.; MATSUKI, M.; YAO, N.; HIRAYAMA, T.; ISHIDA, H.; KIKUCHI, K.; et al. Impact of Metabolic Disturbances and Malnutrition-Inflammation on 6-Year Mortality in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 19, n. 1, p. 30-39, 2015.
- NAMAZI, N.; LARIJANI, B.; AZADBAKHT, L. Dietary Inflammatory Index and its association with the risk of cardiovascular diseases, metabolic syndrome, and mortality: A systematic review and meta-analysis. **Hormone and Metabolic Research**, v. 50, p. 345-358, 2018.
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Disease**, v. 39, S1-266, 2002.
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access. **American Journal of Kidney Disease**, v. 48, S1-322, 2006.
- NAVARRO, S.; KANTOR, E. D.; SONG, X.; MILNE, G. L.; LAMPE, J. W.; KRATZ, M.; et al. Factors associated with multiple biomarkers of systemic inflammation. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 25, n. 3, p. 521–531, 2016.
- NOGA, A. A.; STEAD, L. M.; ZHAO, Y.; BROSNAN, M. E.; BROSNAN, J. T.; VANCE, D. E. Plasma homocysteine is regulated by phospholipid methylation **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 8, p. 5952–5955, 2003.
- OI-KANO, Y.; KAWADA, T.; WATANABE, T.; KOYAMA, F.; WATANABE, K.; SENBONGI, R. et al. Extra virgin olive oil increases uncoupling protein 1 content in brown adipose tissue and enhances noradrenaline and adrenaline secretions in rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 18, n. 10, p. 685–92, 2007.
- OKADA, E.; SHIRAKAWA, T.; SHIVAPPA, N.; WAKAI, K.; SUZUKI, K.; DATE, C.; et al. Dietary Inflammatory Index Is Associated with Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality but Not with Cancer Mortality in Middle-Aged and Older Japanese Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 149, n. 8, p. 1451-1459, 2019.

- OLIVEIRA, T. M. S.; BRESSAN, J.; PIMENTA, A. M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M-A., SHIVAPPA, N.; HÉBERT, J. R.; et al. Dietary inflammatory index and prevalence of overweight and obesity in Brazilian graduates from the Cohort of Universities of Minas Gerais (CUME project). **Nutrition**, v. 71, 2019.
- OSORIO, A.; ORTEGA, E.; De HARO, T.; TORRES, J. M.; SÁNCHEZ, P.; RUIZ-REQUENA, E. Lipid profiles and oxidative stress parameters in male and female hemodialysis patients. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 353, n. 1-2, p. 59–63, 2011.
- PANICHI, V.; RIZZA, G. M.; PAOLETTI, S.; BIGAZZI, R.; ALOISI, M.; BARSOTTI, G.; et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 23, n. 7, p. 2337–2343, 2008.
- PARK, J.; JIN, D. C.; MOLNAR, M. Z.; DUKKIPATI, R.; KIM, Y. L.; JING, J.; et al. Mortality predictability of body size and muscle mass surrogates in Asian vs white and African American hemodialysis patients. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 5, p. 479–486, 2013.
- PARK, S. Y.; KANG, M.; WILKENS, L. R.; SHVETSOV, Y. B.; HARMON, B. E.; SHIVAPPA N.; et al. The Dietary Inflammatory Index and All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality in the Multiethnic Cohort Study. **Nutrients**, v. 10, n. 12, pii: E1844, 2018.
- POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutrition Reviews**, v. 70, n. 1, p. 3–21, 2012.
- POTI, J. M.; MENDEZ, M. A.; NG, S. W.; POPKIN, B. M. Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 6, p. 1251–1262, 2015.
- RAUBER, F.; CAMPAGNOLO, P. D.; HOFFMAN, D. J.; VITOLO, M. R. Consumption of ultra-processed food products and its effects on children's lipid profiles: a longitudinal study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 1, p. 116–122, 2015.
- RINALDI, A. E.; GABRIEL, G. F.; MORETO, F.; CORRENTE, J. E.; MCLELLAN, K. C.; BURINI, R. C. Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese brazilian schoolchildren: a cross-sectional study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 8, n. 1, p. 58, 2016.
- ROCHA, D. M.; CALDAS, A. P.; OLIVEIRA, L. L.; BRESSAN, J.; HERMSDORFF, H. H. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. **Atherosclerosis**, v. 244, p. 211-215, 2016.

ROMÃO JR, J. E. Doença renal crônica: definição. Epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, p. 1 – 3, 2004.

ROSA, C de O.; DOS SANTOS, C. A.; LEITE, J. I. A.; CALDAS, A. P. S.; BRESSAN, J. Impact of nutrients and food components on dyslipidemias: what is the evidence? **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 6, p: 703–711, 2015.

SALAS-SALVADÓ, J.; GARCIA-ARELLANO, A.; ESTRUCH, R.; MARQUEZ-SANDOVAL, F.; CORELLA, D.; FIOL, M.; et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, n. 5, p. 651–659, 2008.

SANTOS, R.; GAGLIARDI, A. C. M.; XAVIER, H. T.; MAGNONI, C. D.; CASSANI, R.; LOTTENBERG, A. M. P.; et al. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 3, p. 1–40, 2013.

SARNAK, M. J.; LEVEY, A. S.; SCHOOLWERTH, A. C.; CORESH, J.; CULLETON, B.; HAMM, L. L.; et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. **Hypertension**, v. 42, n. 5, p. 1050–1065, 2003.

SCHNABEL, L.; KESSE-GUYOT, E.; ALLÈS B.; TOUVIER, M.; SROUR, B.; HERCBERG, S.; et al. Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. **Journal of the American Medical Association Internal Medicine**, v. 179, n. 4, p. 490-498, 2019.

SHIVAPPA, N.; STECK, S. E.; HURLEY, T. G.; HUSSEY, J. R.; HÉBERT, J. R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutrition**, v. 17, n. 8, p. 1689–1696, 2014a.

SHIVAPPA, N.; STECK, S. E.; HURLEY, T. G.; HUSSEY, J. R.; MA, Y.; OCKENE, I. S.; et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). **Public Health Nutrition**, v. 17, n. 8, p. 1825–1833, 2014b.

SHIVAPPA, N.; GODOS, J.; HEBERT, J. R.; WIRTH, M. D.; PIURI, G.; SPECIANI, A. F.; et al. Dietary Inflammatory Index and cardiovascular risk and mortality—A meta-analysis. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. E200, 2018.

SILVEIRA, B. K. S.; OLIVEIRA, T. M. S.; ANDRADE, P. A.; HERMSDORFF, H. H. M.; ROSA, C. O. B.; FRANCESCHINI, S. D. C. C. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. **Cardiology Research and Practice**, v. 2018, p. 9830287, 2018.

SINGER, R.; RHODES, H. C.; CHIN, G.; KULKARNI, H.; FERRARI, P. High prevalence of ascorbate deficiency in an Australian peritoneal dialysis population. **Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 17 – 22, 2008.

SLEETH, M. L.; THOMPSON, E. L.; FORD, H. E.; ZAC-VARGHESE, S. E.; FROST, G. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. **Nutrition Research Reviews**, v. 23, n. 1, p. 135–145, 2010.

SMALL, D. M.; COOMBES, J. S.; BENNETT, N.; JOHNSON, D. W.; GOBE, G. C. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. **Nephrology**, v. 17, n. 4, p. 311–321, 2012.

STEED, M. M.; TYAGI, S. C. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 15, n. 7, p. 1927–1943, 2011.

STENVINKEL, P.; CARRERO, J. J.; AXELSSON, J.; LINDHOLM, B.; HEIMBURGER, O.; MASSY, Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 2, p. 505 - 521, 2008.

TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS/NEPA – UNICAMP.-
4. ed. rev. e ampl. -- Campinas: NEPA- UNICAMP, 2011. 161 p.

TAVARES, L. F.; FONSECA, S. C.; GARCIA ROSA, M. L.; YOKOO, E. M. Relationship between ultraprocessed foods and metabolic syndrome in adolescents from a Brazilian Family Doctor Program. **Public Health Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 82-87, 2012.

TAKOULI, L.; HADJIYANNAKOS, D.; METAXAKI, P.; SIDERIS, V.; FILIPOULOS, V.; ANOGIATI, A. et al. Vitamin E-coated cellulose acetate dialysis membrane: long-term effect on inflammation and oxidative stress. **Renal Failure**, v. 32, n. 3, p. 287 – 293, 2010.

THOMÉ, F. S.; SESSO, R. C.; LOPES, A. A.; LUGON, J. R.; MARTINS, C. T. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 2, p. 208-214, 2019.

THOMPSON, S.; JAMES, M.; WIEBE, N.; HEMMELGARN, B.; MANN, B.; KLARENBACH, S, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 10, p. 2504 - 2511, 2015.

URPI-SARDA, M.; CASAS, R.; CHIVA-BLANCH, G.; ROMERO-MAMANI, E. S.; VALDERAS-MARTÍNEZ, P.; SALAS-SALVADÓ, J.; et al. The Mediterranean diet pattern and its main components are associated with lower plasma concentrations of

tumor necrosis factor receptor 60 in patients at high risk for cardiovascular disease. **The Journal of Nutrition**, v. 142, n. 6, p. 1019–1025, 2012.

VANNUCCHI, H.; MELO, S. S. Hiperhomocisteinemia e risco cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 540–549, 2009.

VASHISTHA, T.; MEHROTRA, R.; PARK, J.; STREJA, E.; DUKKIPATI, R.; NISSENSON, A. R.; et al. Effect of age and dialysis vintage on obesity paradox in long-term hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Disease**, v. 63, n. 4, p. 612–622, 2014.

VERBEKE, F.; Van BIESEN, W.; HONKANEN, E.; WIKSTRÖM, B.; JENSEN, P. B.; KRZESINSKI, J. M.; et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 1, p. 153-159, 2011.

VOLP, A. C. P.; BRESSAN, J.; HERMSDORFF, H. H. M.; ZULET, M. Á.; MARTÍNEZ, J. A. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 581–590, 2010.

WAKASUGI, M.; KAZAMA, J. J.; YAMAMOTO, S.; KAWAMURA, K.; NARITA, J. A combination of healthy lifestyle factors is associated with a decreased incidence of chronic kidney disease: A population-based cohort study. **Hypertension Research**, v. 36, n. 4, p. 328–333, 2013.

WALD, R.; YAN, A. T.; PERL, J.; JIANG, D.; DONNELLY, M. S.; LEONG-POI, H.; et al. Regression of left ventricular mass following conversion from conventional hemodialysis to thrice weekly in-centre nocturnal hemodialysis. **BMC Nephrology**, v. 13, p. 3, 2012.

WAŚKIEWICZ, A.; SYGNOWSKA, E.; BRODA, G. Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relation to homocysteine serum concentration in the adult Polish population-WOBASZ Project. **Kardiologia Polska**, v. 68, n. 3, p. 275-82, 2010.

WATANABE, M. T.; ARAUJO, R. M.; VOGT, B. P.; BARRETTI, P.; CARAMORI, J. C. T. Most consumed processed foods by patients on hemodialysis: Alert for phosphate-containing additives and the phosphate-to-protein ratio. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 14, p. 37-41, 2016.

WENDLING, A. L. 2020. **Questionário de Frequência do Consumo Alimentar Para Indivíduos em Hemodiálise: Validade e Reprodutibilidade**. Dissertação (Mestrado em Ciência da Nutrição e Saúde) – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2020.

WHITNEY, E.; ROLFES, S. R. As vitaminas hidrossolúveis: vitaminas do complexo B e vitamina C. In: WHITNEY, E.; ROLFES, S. R. **Nutrição: Entendendo os Nutrientes**. Editora Cengage Learning. 10 ed., p.145-184, 2008.

WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: WILLETT, W. C, editors. **Nutritional Epidemiology**. New York: Oxford University Press, p. 272-301, 1998.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Genebra, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: 1998. 276p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases 2017**. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>. Acesso em: 13 Jan. 2020.

YEH, E-L.; HUANG, Y-C.; TSAI, S-F.; YU, T-M.; WU, M-J.; CHEN, C-H. Relationship between plasma levels of homocysteine and the related B vitamins in patients with hemodialysis adequacy or inadequacy. **Nutrition**, v. 53, p. 103-108, 2018.

XAVIER, H. T.; IZAR, M. C.; FARIA NETO, J. R.; ASSAD, M. H.; ROCHA, V. Z.; SPOSITO, A. C.; et al. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1–20, 2013.

ZAINA, S.; LINDHOLM, M. W.; LUND, G. Nutrition and aberrant DNA methylation patterns in atherosclerosis: more than just hyperhomocysteinemia? **The Journal of Nutrition**, v. 135, n. 1, p. 5-8, 2005.

ZARGARI, M.; SEDIGHI, O. Influence of hemodialysis on lipid peroxidation, enzymatic and non-enzymatic antioxidant capacity in chronic renal failure patients. **Nephro-urology Monthly**, v. 7, n. 4, e28526, 2015.

ZEMAN, M.; ZÁK, A.; VECKA, M.; TVRZICKÁ, E.; PÍŠARÍKOVÁ, A.; STANKOVÁ, B.; et al. N-3 fatty acid supplementation decreases plasma homocysteine in diabetic dyslipidemia treated with statin-fibrate combination. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, n. 6, p. 379–384, 2006.

ZHENG, J.; TABUNG, F. K.; ZHANG, J.; LIESE, A. D.; SHIVAPPA, N.; OCKENE, J. K.; et al. Association between post-cancer diagnosis dietary inflammatory potential and mortality among invasive breast cancer survivors in the Women’s Health Initiative. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 27, n. 4, p. 454-463, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA PRIMEIRA COLETA DO ESTUDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA NUTRIÇÃO
Av. P.H. Rolfs, s/n - Campus Universitário - 36570-000 – Viçosa, MG – Brasil

FONE: (31) 3899-2899 Fax: (31) 3899-3176 E-mail: ppgcnut@mail.ufv.br

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Eu _____ estou sendo convidada(o) a participar da pesquisa intitulada: **Prevalência de Doença Celíaca entre Pacientes com Doenças Renais Crônicas e Implementação de Estratégias Dietéticas** do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV. A pesquisa será realizada por Andreza de Paula Santos (andrezauba@hotmail.com), Karla Pereira Balbino (karla.balbino@ufv.br), Rita de Cássia Stampini Oliveira Lopes (rita.lopes@ufv.br) sob a orientação das professoras Ana Vlândia Bandeira Moreira, Sônia Machado Rocha Ribeiro e Hércia Stampini Duarte Martino (telefones para contato: 31 3899- 3730; e 31 9389 0514). Fui informado sobre o significado e importância do projeto e os objetivos do estudo. Fui informado que ao participar da pesquisa terei que responder questionários sobre sintomas relacionados à doença celíaca e ingestão alimentar; terei que realizar exames bioquímicos, cujo sangue será obtido no mesmo momento em que realizo os exames de rotina na nefrologia; minha altura e peso corporal serão avaliados e receberei intervenção dietética, atendimento nutricional e orientação dietética por profissionais nutricionistas qualificados. Ao participar da pesquisa autorizo que as informações registradas em meu prontuário sejam disponibilizadas para as pesquisadoras. Também fui informado que a pesquisa não acarretará nenhum ônus financeiro para mim e para minha família. Estou esclarecido que as informações coletadas serão mantidas em sigilo e que dados obtidos poderão ser divulgados em trabalhos científicos, sem que haja identificação das pessoas que participaram do estudo. Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e se eu sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo ou penalidade. Estou ciente de que, este termo foi redigido conforme determina a Resolução CNS 466/2012 e caso eu tenha dúvida ou sinta prejudicado, poderei, imediatamente, recusar-me a participar ou a continuar fazendo parte da pesquisa. Receberei assistência durante toda pesquisa bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos sobre o estudo, antes, durante e depois da minha participação. Fui informado de que não há nenhum valor econômico a receber ou pagar por minha participação. As pesquisadoras do estudo me ofertaram uma cópia deste Termo de Consentimento Livre Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Andreza de Paula Santos
(Doutoranda, Pesquisadora)

Karla Pereira Balbino
(Mestranda, Pesquisadora)

Rita de Cássia Stampini O. Lopes
(Doutoranda, Pesquisadora)

Hércia Stampini Duarte Martino
(Docente, Pesquisadora, Orientadora)

Sônia Machado Rocha Ribeiro
(Docente, Pesquisadora, Orientadora)

Ana Vlândia Bandeira Moreira
(Docente, Pesquisadora, Co-Orientadora)

Assinatura do Participante

Viçosa, --/--/-----

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA SEGUNDA COLETA DO ESTUDO

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Dieta habitual e marcadores epigenéticos, inflamatórios e do estresse oxidativo na morbimortalidade de indivíduos em hemodiálise”. Nesta pesquisa pretendemos analisar a morbimortalidade, usando dieta, marcadores metabólicos, inflamatórios e do estresse oxidativo como fatores de risco e também avaliar marcadores epigenéticos em indivíduos em hemodiálise.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: será aplicado um questionário sobre ingestão alimentar durante a sessão de hemodiálise com duração de 45 minutos. Também será feita uma coleta de sangue (2 tubos de 6 mL), que será realizada no mesmo momento em que os exames de rotina na nefrologia são realizados, ou seja, pelo mesmo técnico e com mesmos procedimentos higiênico-sanitários. Quanto aos riscos do estudo, a extração de sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxo) no local da punção (picada) na dobra do cotovelo, como qualquer outra coleta de sangue que você possa ter feito no passado. Para minimizar qualquer risco e/ou desconforto, a coleta de sangue será realizada por profissional treinado, em ambiente tranquilo e adequado, de forma individual. Em relação ao questionário, caso o Sr.(a) se sinta constrangido com alguma questão, poderá se negar a responder sem nenhum prejuízo. Para minimizar qualquer desconforto ou constrangimento, as instruções para preenchimento serão dadas de forma individual, por profissional qualificado.

A pesquisa contribuirá para a validação de um questionário de frequência alimentar específico para a população brasileira em hemodiálise, a fim de avaliar com maior precisão a ingestão habitual destes indivíduos. Além disto, será possível verificar a influência de marcadores epigenéticos, inflamatórios e do estresse oxidativo na alta morbimortalidade apresentada por estes pacientes.

Para participar deste estudo o Sr.(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito à indenização. O Sr.(a) tem garantida plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem necessidade de comunicado prévio.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr.(a) é atendido(a) pelo pesquisador. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. O(A) Sr.(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Os dados, amostras e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável e poderão ser utilizadas em pesquisas futuras, relacionadas ao objetivo central de conhecer o efeito da alimentação e outros fatores de

risco em pacientes da hemodiálise. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo e confidencialidade, atendendo à legislação brasileira, em especial, à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e utilizarão as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, contato _____, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa “Dieta habitual e marcadores epigenéticos, inflamatórios e do estresse oxidativo na morbimortalidade de indivíduos em hemodiálise” de maneira clara e detalhada, e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar e autorizar o uso de dados e amostras em estudos futuros. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Pesquisador Responsável: Prof^ª. Dra. Helen Hermana M. Hermsdorff

Endereço: Departamento de Nutrição e Saúde – DNS/UFV

Telefone: 3899-1269

E-mail: helenhermana@ufv.br

Pesquisadora: Karla Pereira Balbino

Rua Francisco Machado, 342/501 – Bairro de Ramos

(31) 3892-9619/9 9745-2212

Karlabalbino0905@gmail.com

Em caso de discordância ou irregularidades sob o aspecto ético desta pesquisa, você poderá consultar o CEP/UFV – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - Universidade Federal de Viçosa. Edifício Arthur Bernardes, piso inferior Av. PH Rolfs, s/n – Campus Universitário. CEP: 36570-900, Viçosa/MG.

Telefone: (31) 3899-2492

Email: cep@ufv.br

www.cep.ufv.br

Viçosa, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR

Data da entrevista: ___/___/___	TURNO: () M () T () N
Nome: _____	
Nome do aplicador: _____	

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR QUANTITATIVO

“Agora vamos falar sobre a sua alimentação habitual dos últimos 12 meses. Gostaríamos de saber o que o(a) Sr(a) come e bebe por dia, por semana ou por mês, como está nesse cartão.

(Apresente o cartão)

Vou ler alimento por alimento. Diga quais o(a) Sr(a) come ou bebe e em que quantidade. Para auxiliar na quantificação dos alimentos e bebidas, vamos utilizar esses álbuns fotográficos e utensílios.

Arroz, pães, massas, batata e mandioca 1 porção: 150 kcal	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Míngau de maisena	Colher de sopa				
Angu/polenta/pirão	Colher de sopa				
Arroz branco/integral cozido	Colher de sopa				
Batata Cozida/corada/soutê	Colher de sopa				
Batata frita/congelada	Colher de servir				
Batata palha	Colher de sopa				
Biscoito tipo cream cracker/água e sal	Unidades				
Biscoito tipo maisena/Maria	Unidades				
Biscoito recheado	Unidades				
Bolo comum/recheado	Fatias				
Pão francês/ Pão de forma/Pão doce/Caseiro	Unidades ou Fatias				
Pão integral/centeio	Unidades ou Fatia				
Pão de queijo	Unidade				
Farinha de mandioca/farinha de milho	Colheres de sopa				
Farofa/cuscuz	Colher de servir				
Aveia/granola/farelos/outros cereais	Colher de sopa ch				
Cereal matinal	Colher de sopa				
Barra de cereal	Unidade				
Milho verde cozido (espiga)	Unidade				
Pipoca	Xícaras de Chá				
Mandioca/inhame/batata doce cozida/frita	Colher de sopa ou Pedacos				
Pizza	Fatia				
Macarrão, ravióli, capeleti, nhoque, lasanha	Pegador ou Colher de servir				

Macarrão instantâneo	Unidade				
Salgados assados (esfirra, empada, empanados, pastel de forno)	Unidade				
Salgado frito (coxinha, croquete de milho, quibe, pastel de feira)	Unidade				
Sopa de fubá, canjiquinha	Concha				
Sopa de macarrão com legumes	Concha				
Sopa pronta	Pacotes				

“Agora vou listar os alimentos do grupo das hortaliças e leguminosas. Por favor, refira sobre o seu consumo habitual dos últimos 12 meses”

Verduras e Legumes 1 porção – 15 kcal	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Pepino	Colher de sopa				
Agrião	Folhas				
Alface	Folhas				
Vagem	Colher de sopa				
Repolho comum cru	Colher de sopa				
Mostarda Cozida	Colher de sopa				
MÉDIOS EM K: 101 - 200 mg					
Brócolis cozido	Colher de sopa				
Repolho cozido	Colheres sopa				
Cenoura crua/cozida	Colher de servir				
Couve flor cozida	Ramos				
Almeirão refogado	Colher de sopa				
Abobrinha	Colher de sopa				
Couve	Colher de servir				
Espinafre cozido	Colher de sopa				
Berinjela cozida	Colher de sopa				
Jiló cozido	Colher de sopa				
Chuchu cozido	Colher de sopa				
RICAS EM K: 201-300mg					
Beterraba cozida	Fatias				
Quiabo cozido	Colher de sopa				
Abóbora Moranga	Colher de sopa				
Tomate	Fatias				
LEGUMINOSAS 1 porção: 55 kcal	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Feijão preto/vermelho/carioquinha cozido	Concha média rasa				
Soja cozida	Colher de servir				
Ervilha seca cozida	Colher de sopa				
Lentilha cozida	Colher de sopa				

“Agora vou listar os alimentos do grupo das frutas e Oleaginosas. Por favor, refira sobre o seu consumo habitual dos últimos 12 meses”

Frutas e Oleaginosas	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Jaboticaba	unidade				
Acerola	unidade				
Banana maçã	unidade				
Médios em K:101-200mg					
Abacaxi	fatia				
Maça	unidade				
Manga	unidade				
Mamão	unidade				
Melancia	fatia				
Morango	unidade				
Goiaba	unidade				
Mexerica	unidade				
Uva	unidade				
Abacate	unidade				
Ricas em K >201mg					
Melão	fatias				
Laranja	unidade				
Kiwi	unidade				
Bananas (prata, ouro, nanica)	unidade				
Pêra	unidades				
Ameixa	unidades				
Oleaginosas					
Castanha Brasil/Caju	unidades				
Amendoim/Nozes/Amêndoas	unidades				

“Agora vou listar os alimentos do grupo das Carnes e ovos e leites. Por favor, refira sobre o seu consumo habitual dos últimos 12 meses”

Carnes e ovos 1 porção: 190 kcal	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Almôndegas	unidades				
Atum/sardinha (enlatados)	Colher de sopa				
Bife de boi	Unidade				
Bife de fígado	Unidade				
Carne bovina assada/cozida/moída	Colheres de sopa Ou pedaços				
Carne seca	Colheres de sopa Ou Pedaços				
Bife de hambúrguer	unidade				
Frango assado/frito/grelhado	Filés ou pedaços				
Linguiça de porco	Gomos				

Peixe cozido/frito	Filés ou pedaços				
Mortadela/salame/presunto	Fatias				
Ovo cozido/frito	Unidade				
Salsicha	Unidade				
Carne de porco assado/frito/cozido	Fatia				
Leite, queijos e iogurtes 1 porção: 120 kcal	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Iogurte integral/desnatado	Copo de requeijão				
Leite em pó integral/desnatado	Colher de sopa				
Leite integral/desnatado	Copo de requeijão				
Queijo tipo minas/frescal	Fatia				
Queijo Muçarela	Fatia				
Ricota	Fatia				
Requeijão cremoso	Colher de sopa				

“Agora vou listar os alimentos do grupo dos óleos e gorduras. Por favor, refira sobre o seu consumo habitual dos últimos 12 meses”

Óleos e Gorduras 1 porção: 73 kcal	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Azeite de oliva	colher de sopa				
Bacon (gordura)	fatia				
Banha de porco	colher de sopa				
Margarina/manteiga	colher de sopa				
Óleo vegetal de canola	colher de sopa				
Óleo vegetal de girassol					
Óleo vegetal de milho					
Óleo vegetal de soja					

“Agora vou listar os alimentos do grupo dos Molhos e Temperos. Por favor, refira sobre o seu consumo habitual dos últimos 12 meses”

Molhos e Temperos	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Catchup/ mostarda	Sachês ou colher de sopa				
Maionese	Sachês ou colher de sopa				
Vinagre, limão	colher de sopa				
Sazon, Caldo Knor	Sachê ou tabletes				
Molho pronto para salada	Colher de sopa				
Molho inglês/shoyu	colher de sopa				
Orégano/salsa/manjeriçã/coentro	colher de sopa				

“Agora vou listar os alimentos do grupo de Bebidas. Por favor, refira sobre o seu consumo habitual dos últimos 12 meses”

Bebidas	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Bebidas alcoólicas					
Cerveja	Copos ou latinhas				
Vinho/licor	Taças				
Pinga/uísque/conhaque	Doses				
Bebidas não alcoólicas					
Café ou chá	Copo americano ou xícaras				
Suco em pó industrializado	Copo americano				
Suco de caixinha	Copo americano				
Refrigerante normal	Copo americano				
Refrigerante diet/light 8	Copo americano				

Agora vou listar os alimentos do grupo de doces e sobremesas. Por favor, refira sobre o seu consumo habitual dos últimos 12 meses”

Doces e Sobremesas 1 porção – 110 kcal	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Açúcar cristal/refinado	Colher de sopa				
Açúcar Mascavo/rapadura	Colher de sopa				
Achocolatado	Colher de sopa				
Mel	Colher de sopa				
Doce de leite cremoso ou barra	Colher de sopa ou pedaços				
Arroz doce, pudim, flan	Colher de sopa ou pedaços				
Doce de fruta (coco, goiabada, figo, pêssego, etc)calda/cristalizada	Colher de sopa				
Bombom, chocolate	Unidade ou tabletes				
Sorvete, picolé, sundae	Bolas ou unidades				
Enlatados	Quantidade consumida por vez	Unidade			
		D	S	M	A
Palmito em conserva	Colher de sopa ou unidade				
Azeitona	unidade				
Milho verde enlatado	Colher de sopa				
Ervilha em conserva	Colher de sopa				

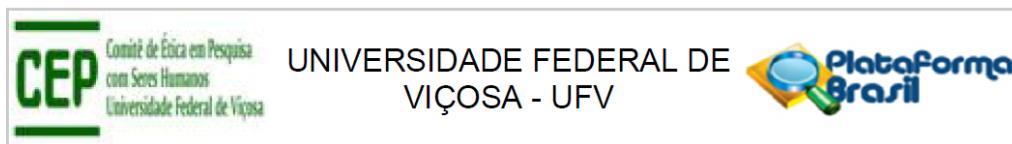
Liste outros alimentos ou preparações importantes que você costuma comer ou beber pelo menos UMA VEZ POR SEMANA que não foram mencionados.

Uso de suplemento: _____

Dose e frequência: _____

ANEXOS

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NA PRIMEIRA COLETA DO ESTUDO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA ENTRE PACIENTES COM DOENÇAS RENAI CRONICAS E IMPLEMENTAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DIETÉTICAS

Pesquisador: Sônia Machado Rocha Ribeiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 27364314.8.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 701.796

Data da Relatoria: 04/07/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo para avaliar a prevalência de doença celíaca entre pacientes com doença renal crônica e implementar estratégias nutricionais e dietéticas com intuito de corroborar para qualidade de vida e diminuir possíveis complicações clínicas associáveis entre ambas patologias. Espera-se conhecer a problemática relacionada entre a doença celíaca e a doença renal em tratamento hemodialítico para a implementação de protocolos e rotinas de atendimento nutricional, visando a melhoria da condição clínico-nutricional dos pacientes atendidos na referida unidade hospitalar.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a associação entre doença celíaca e a doença renal em pacientes submetidos ao tratamento hemodialítico e implementar estratégias dietéticas.

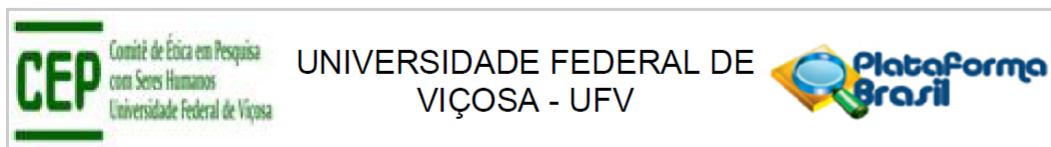
Objetivos Secundários:

Avaliar a presença das principais manifestações clínicas relacionadas à DC em pacientes portadores de DRC em tratamento hemodialítico;

Investigar parâmetros bioquímicos séricos e biópsia de mucosa intestinal sugestivos de intolerância à gliadina;

Calcular a prevalência de portadores de exames positivos para DC;

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa **CEP:** 36.570-000
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 701.796

Correlacionar os resultados encontrados para Anti-endomísio IgA anticorpos EMA com os exames bioquímicos de: PCR, IL-6, Potássio, Fósforo, Cálcio, Albumina, Glicemia de jejum, Hemoglobina glicada, Hematócrito, Hemoglobina, Ktv.

Avaliar o estresse oxidativo dos participantes.

Avaliar o estado nutricional e a ingestão alimentar dos participantes.

Realizar a intervenção dietética com o uso de probiótico.

Analisar os exames marcadores de DC e de controle metabólico da DRC após a intervenção dietética.

Realizar avaliação antropométrica dos participantes antes e após a intervenção dietética para a retirada de glúten.

Oferecer acompanhamento nutricional no programa pró-celiaco (atividade de extensão da UFV) para os participantes com exames positivos para DC.

Elaborar receitas de baixo custo adaptadas para fins especiais da doença renal crônica e doença celíaca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos de forma adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todas as alterações solicitadas foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados de forma adequada. Foi anexado aos documentos um parecer técnico do serviço de Nefrologia e um parecer técnico do serviço de Gastroenterologia do Hospital São João Batista esclarecendo todas as pendências identificadas anteriormente.

Recomendações:

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vidas, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por ser representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Para a submissão, não é necessária a assinatura do TCLE.

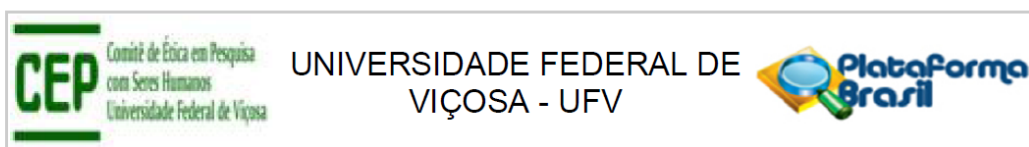
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa **CEP:** 36.570-000
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 701.796

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessária a apresentação do Relatório Final e após a aprovação desse, deve ser encaminhado o Comunicado de Término dos Estudos.

Projeto analisado durante a 3ª reunião de 2014.

VICOSA, 27 de Junho de 2014

Assinado por:
Patrícia Aurélia Del Nero
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa **CEP:** 36.570-000
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br

ANEXO 2 - APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO HOSPITAL SÃO JOÃO BATISTA NA PRIMEIRA COLETA DO ESTUDO

FUNDAÇÃO ASSISTENCIAL VIÇOSENSE - FAV
HOSPITAL SÃO JOÃO BATISTA
ENTIDADE FILANTRÓPICA DE UTILIDADE PÚBLICA
CNPJ 17.989.187/0001-09
Rua Senhor dos Passos, nº 1000 – Fone: (31) 3891-3406
CEP: 36570-000 VIÇOSA - MG – BRASIL

Viçosa, 17 de Dezembro de 2013

Da: Comissão de Ensino Pesquisa e Extensão - HSJB
Para: Andreza de Paula Santos

Ofício nº 14/2013

Ref: *Aprovação de Projeto*

Venho Comunicar que o projeto de pesquisa encaminhado pelo Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV), da doutoranda Andreza de Paula Santos, sob orientação das Professoras Ana Vlândia Moreira Bandeira e Sônia Machado Rocha Ribeiro, com o título:

"PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA ENTRE PACIENTES COM DOENÇAS RENAS CRONICAS E IMPLEMENTAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DIETÉTICAS"

Foi aprovado pelo serviço de nefrologia, Diretor Técnico e Comissão de Ensino, Pesquisa e Extensão – CEPE do Hospital São João Batista. Aguardamos a liberação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFV para início das atividades.

Atenciosamente,



Drª Mircia Garcia Gouveia
Responsável Técnica do Serviço de Nefrologia



Dr Sérgio Norfino Pinto
Diretor Técnico - HSJB



Carla Lamin Gomide
Presidente do CEPE

ANEXO 3 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA NA SEGUNDA COLETA DO ESTUDO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DIETA HABITUAL E MARCADORES EPIGENÉTICOS, INFLAMATÓRIOS E DO ESTRESSE OXIDATIVO NA MORBIMORTALIDADE DE INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE

Pesquisador: HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64753617.1.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.956.089

Apresentação do Projeto:

O presente projeto pertence a Grande Área 4. Ciências da Saúde e tem por título "DIETA HABITUAL E MARCADORES EPIGENÉTICOS, INFLAMATÓRIOS E DO ESTRESSE OXIDATIVO NA MORBIMORTALIDADE DE INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE". Será realizado um estudo longitudinal e transversal no ambulatório de doença renal do hospital São João Batista no município de Viçosa-MG, que possui 110 pacientes em tratamento dialítico. Na fase longitudinal do estudo participarão 85 indivíduos em tratamento regular de hemodiálise (HD), dos quais já foram coletados dados no ano de 2014. Na fase transversal, participarão do estudo pacientes em idade superior a 18 anos, que manifestarem interesse em participar do estudo. Os dados já coletados que serão utilizados para avaliação da predição de risco são indicadores antropométricos e marcadores inflamatórios, metabólicos e do estresse oxidativo. Para o estudo longitudinal, será feita atualização dos dados já coletados por meio de consulta aos prontuários médicos, onde também serão obtidos dados de mortalidade e morbidade. Na análise transversal serão coletados dados no prontuário médico como dados referentes à doença renal, como a doença de base, Kt/V de ureia, número de medicamentos prescritos, ganho de peso interdialítico e exames bioquímicos. Além disto, será aplicado novamente o questionário de frequência do consumo alimentar utilizado na fase basal da pesquisa, a fim de verificar mudanças do padrão alimentar habitual destes indivíduos. Por fim,

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 1.956.089

será feita a determinação de marcadores epigenéticos nestes indivíduos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a possível associação da dieta habitual com marcadores metabólicos, inflamatórios e do estresse oxidativo, bem como a ocorrência de morbimortalidade em indivíduos em hemodiálise em análises transversal e longitudinal, durante três anos de seguimento.

Objetivo Secundário:

- Estimar mortalidade e morbidade (incidência) de doenças crônicas associadas;
- Validar um questionário de frequência de consumo alimentar para indivíduos brasileiros em HD;
- Determinar marcadores epigenéticos nos indivíduos em HD;
- Analisar a dieta, inflamação e estresse oxidativo e a interação entre elas como fatores preditivos na morbimortalidade em 3 anos de seguimento;
- Avaliar possível associação de fatores de risco (dieta, inflamação e estresse oxidativo) com a metilação do LINE-1;
- Avaliar associação do LINE-1 com controle metabólico nos indivíduos em HD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

os riscos e os benefícios foram adequadamente informados pelos pesquisadores:

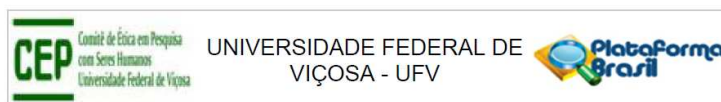
Riscos:

Quanto aos riscos do estudo, a extração de sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxo) no local da punção (picada) na dobra do cotovelo, como qualquer outra coleta de sangue que você possa ter feito no passado. Para minimizar qualquer risco e/ou desconforto, a coleta de sangue será realizada por profissional treinado, em ambiente tranquilo e adequado, de forma individual. Em relação ao questionário, caso o Sr.(a) se sinta constrangido com alguma questão, poderá se negar a responder sem nenhum prejuízo. Para minimizar qualquer desconforto ou constrangimento, as instruções para preenchimento serão dadas de forma individual, por profissional qualificado.

Benefícios:

A pesquisa contribuirá para a validação de um questionário de frequência alimentar específico para a população brasileira em hemodiálise, a fim de avaliar com maior precisão a ingestão habitual destes indivíduos. Além disto, será possível verificar a influência de marcadores

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 1.956.089

epigenéticos, inflamatórios e do estresse oxidativo na alta morbimortalidade apresentada por estes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa clínica relevante uma vez que visa validar um questionário de frequência alimentar específico para a população brasileira em hemodiálise, a fim de

avaliar, com maior precisão, a ingestão habitual destes indivíduos, bem como verificar a influência de marcadores epigenéticos, inflamatórios e do estresse oxidativo na alta morbimortalidade apresentada por estes pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados: Autorizações, TCLE, projeto detalhado e folha de rosto.

Recomendações:

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vias, rubricado em todas as suas páginas e assinado, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa ou responsável legal, bem como pelo pesquisador responsável, ou pessoa(s) por ele delegada(s), devendo todas as assinaturas constar na mesma folha.

Não é necessário apresentar os TCLEs assinados ao CEP/UFV. Uma via deve ser mantida em arquivo pelo pesquisador e a outra é do participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

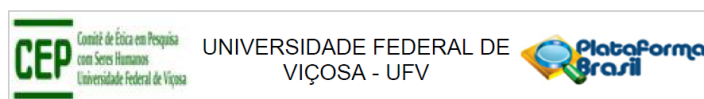
Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site www.cep.ufv.br). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Projeto aprovado autorizando o início da coleta de dados com os seres humanos a partir da data de emissão deste parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
<p>Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900 UF: MG Município: VICOSA Telefone: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br</p>				

Página 03 de 04



Continuação do Parecer: 1.956.089

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_863208.pdf	13/02/2017 11:12:57		Aceito
Outros	autorizacao_2.pdf	13/02/2017 11:01:33	HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF	Aceito
Outros	autorizacao.pdf	13/02/2017 10:53:58	HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	13/02/2017 10:52:54	HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/02/2017 10:50:33	HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	13/02/2017 10:44:57	HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VICOSA, 09 de Março de 2017

Assinado por:
 Maria da Conceição Aparecida Pereira Zolnier
 (Coordenador)

ANEXO 4 – AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA SEGUNDA COLETA DO ESTUDO PELO SERVIÇO DE NEFROLOGIA



AUTORIZAÇÃO

Declaro conhecer e autorizar a realização do projeto de pesquisa “**DIETA HABITUAL E MARCADORES EPIGENÉTICOS, INFLAMATÓRIOS E DO ESTRESSE OXIDATIVO NA MORBIMORTALIDADE DE INDIVÍDUOS EM HEMODIÁLISE**”, sob a coordenação da profa. Helen Hermana Miranda Hermsdorff – Departamento de Nutrição e Saúde - UFV, no Serviço de Nefrologia do Hospital São João Batista - centro de hemodiálise. Essa autorização é condicionada à aprovação do presente projeto no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa.

Dr. Rodrigo Gomes da Silva
NEFROLOGISTA
CRM-MG. 33.732

Dr. Rodrigo Gomes da Silva
Responsável Técnico do Serviço de Nefrologia