



INFLAMAÇÃO, ESTRESSE OXIDATIVO E PERDA DE PESO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO

INFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS AND WEIGHT LOSS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: A REVIEW

Daniela Signori

Acadêmica do Curso de Biomedicina – CNEC/IESA. Email: danielasignori@gmail.com

Evelise Henke

Acadêmicas do Curso de Biomedicina –CNEC/IESA. Email: evelisehenke@gmail.com

Matias Nunes Frizzo

Professor do Curso de Biomedicina –CNEC/IESA, matias.frizzo@gmail.com

RESUMO

A doença renal crônica (DRC), cuja prevalência vem aumentando consideravelmente nos últimos anos, envolve em seu curso uma série de complicações decorrentes das mudanças metabólicas e inflamatórias. O processo inflamatório relacionado à fisiopatologia da doença renal está associado a uma gama de fatores durante o curso da doença, como o aumento da aterogênese pelo estresse oxidativo, diminuição da atividade antioxidante e disfunção endotelial, que irão culminar na maior causa de mortalidade nos pacientes doentes renais crônicos. Além disso, na fisiopatologia da doença a desnutrição e o emagrecimento, associados a fatores metabólicos e bioquímicos promovem a degradação da massa muscular do paciente. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo deste trabalho é realizar uma revisão descritiva da literatura sobre o estresse oxidativo e inflamação na fisiopatogênese na DRC. Além das complicações conhecidas decorrentes do estresse oxidativo e inflamação como a aterogênese, desnutrição e perda de peso, levam a um menor IMC, que está relacionado com maior mortalidade na DRC, assim como uma maior adiposidade pode representar fator determinante para o aumento do processo inflamatório nestes pacientes. Dessa forma, a dietoterapia aliada ao acompanhamento do paciente através de parâmetros confiáveis pode significar uma conduta promissora no tratamento e melhoria do estado de saúde do paciente com DRC.

Palavras chave: Doença renal crônica. Inflamação. Estresse oxidativo.

ABSTRACT

Chronic kidney disease, whose prevalence has increased considerably in recent years, involved in its course a number of complications of metabolic and inflammatory changes. The inflammatory process associated with the pathophysiology of renal disease is associated with a variety of factors during the course of the disease, such as increased atherogenesis by oxidative stress, decreased antioxidant activity and endothelial dysfunction, which will result in the largest cause of mortality in patients patients CRF: cardiovascular disease. Also, they will also attend the pathophysiological process of the disease and weight loss associated with metabolic and biochemical factors that promote the degradation of muscle mass of the patient. Thus, this study aims to conduct a descriptive review of the literature on oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of CKD. In addition to the known complications resulting from oxidative stress and inflammation as atherogenesis, malnutrition and weight loss, the lowest BMI is associated with increased mortality in CKD, as well as greater adiposity may represent a determining factor in increasing the inflammation in these patients. The diet therapy may signify a potential therapy for the treatment and improvement of patient health status with CKD.

Keywords: Chronic kidney disease. Inflammation. Oxidative stress

INTRODUÇÃO

A prevalência da Doença Renal Crônica vem aumentando consideravelmente nos últimos anos, principalmente devido ao aumento de forma epidêmica das principais causas da DRC como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e obesidade. No Brasil, estima-se que a incidência de pacientes cresce cerca de 8% ao ano (DUMMER; THOME; VERONESE, 2007; VIANNA et al., 2011). O número projetado atualmente para pacientes em tratamento dialítico e com transplante renal no Brasil está próximo dos 120.000, a um custo de 1,4 bilhão de reais (BASTOS et al., 2010).

Dentre as principais causas de mortalidade na DRC, principalmente na fase terminal, encontram-se os eventos cardiovasculares como a aterosclerose, que tem sua gênese no processo inflamatório e estresse oxidativo ao longo da DRC. Segundo Ammirati e Canzini (2009) pacientes com outras doenças coexistentes como Diabetes e Hipertensão possuem maior risco de desenvolver DCV. Dessa forma, a aterosclerose é uma das principais complicações, tendo sua origem no processo inflamatório a que está acometido o paciente, sendo um dos principais fatores determinantes para a aterogênese, o Estresse Oxidativo (EO) e a disfunção endotelial, que somados à diminuição da capacidade antioxidante do organismo e ao aumento da peroxidação de lipídeos como o LDL levam à esta patogênese (AMMIRATI; CANZIANI, 2009).

Além disso, as lipoproteínas de baixa densidade são sensíveis às espécies reativas de oxigênio, e quando oxidadas, mostram papel importante na patogênese da aterosclerose, bem como na aceleração de processos ateroscleróticos em curso. A peroxidação também pode afetar outras células sanguíneas como eritrócitos, levando à piora de quadros anêmicos (LEAL; MAFRA; JUNIOR, 2008). Estes fatores, somados ao EO levam à disfunção endotelial e são fatores predisponentes para a aterogênese.

Além do estado inflamatório decorrente da DRC e uremia também estão relacionados com a acidose metabólica, aumento do catabolismo proteico, aumento do estresse oxidativo juntamente com diminuição da capacidade antioxidante. Esses fatores, somados à ação de citocinas inflamatórias promovem emagrecimento e desnutrição do paciente em DRC (TARAZ et al., 2015). As complicações cardiovasculares como a aterosclerose, a uremia e o processo inflamatório que se instalam durante a patogênese da DRC também implicam em aumento da excreção de bicarbonato, acidose metabólica, aumento do estresse oxidativo, aumento do catabolismo proteico e degradação muscular, que desencadeiam perda de peso, seja por alterações metabólicas como desnutrição ou por falta de certos nutrientes na dieta (LEAL; JUNIOR; MAFRA, 2008).

A perda de peso pode ser causada por inúmeros fatores que decorrem da inflamação, dentre eles o aumento do catabolismo proteico. A excreção aumentada de bicarbonato leva à acidose metabólica, que estimula, nos músculos, a degradação das células musculares (perda da massa magra). Além disso, as citocinas IL-6 e TNF-alfa também agem comprometendo o apetite, levando à uma redução espontânea da alimentação (COSTA DE OLIVEIRA et al., 2010).

Alguns autores correlacionam o IMC alto como bom prognóstico para pacientes na DRC, no entanto outros autores consideram a obesidade como um processo inflamatório, já que a adiposidade leva ao aumento da secreção de citocinas inflamatórias importantes como a IL-6, podendo piorar a patogênese da DRC. Por outro lado, o baixo peso está diretamente correlacionado com maior mortalidade na DRC (WING et al., 2014), atualmente

o IMC é largamente usado na prática clínica e epidemiológica para verificação de peso corporal, porém, não é capaz de diferenciar massa muscular de tecido adiposo, além de não ser específico marcador da gordura visceral, a mais envolvida em processos patológicos na DRC. A ausência de um marcador nutricional específico é um problema no acompanhamento dos pacientes doentes renais, pois além da avaliação do peso e massa muscular, é muito importante a avaliação da qualidade da alimentação. Neste sentido, a dietoterapia pode ser uma boa alternativa para o bom prognóstico destes pacientes (SIQUEIRA BARBOSA; SALOMON, 2013).

A desnutrição nos pacientes com DRC é causada tanto pela restrição alimentar a que estes pacientes estão submetidos, como pela perda significativa de nutrientes durante o processo de hemodiálise, no qual são perdidos cerca de 4,8g/dia de aminoácidos, peptídeos e vitaminas hidrossolúveis (MAFRA; BURINI, 2000). Tendo em vista as inúmeras complicações que o estado inflamatório que se instala durante a DRC acarreta ao paciente, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão descritiva da literatura sobre o estresse oxidativo e inflamação na fisiopatogênese na DRC.

Inflamação e Aterogênese na DRC

As complicações cardiovasculares são as principais causas de morte dos pacientes com doença renal crônica, dentre elas, a aterosclerose possui sua gênese no processo inflamatório, que ocorre ao curso da doença, ocasionando a disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e peroxidação lipídica. Este quadro clínico, associado à diminuição da capacidade antioxidante, causam a lesão arterial e evolução do processo aterosclerótico, sendo também associado à própria gênese da doença renal, como hipertensão e diabetes (BARBERATO; PECOITS-FILHO, 2010).

O estresse oxidativo que se manifesta durante o curso da doença renal pode ser entendido como o desequilíbrio entre fatores pró e antioxidantes, e se manifesta principalmente na disfunção endotelial, que por sua vez é considerado um precursor da aterosclerose. Associada ao estresse oxidativo, a disfunção endotelial apresenta-se de forma auxiliar à aterogênese, diminuindo a capacidade de inibir certos componentes do processo, como vasoconstrição, agregação plaquetária, proliferação do músculo liso vascular e adesão de leucócitos ao endotélio, que somados à outras alterações fisiológicas resultam na aterosclerose (COSTA-HONG et al., 2009).

A peroxidação lipídica é outro fator de risco na aterogênese durante a DRC, a ação dos radicais livres em membranas celulares, além de modificar sua fluidez, estrutura e permeabilidade, podem representar implicações importantes na mortalidade associada à DRC. Em pacientes submetidos à hemodiálise, acredita-se que haja a ativação de leucócitos quando em contato do sangue com o tubo dialisador, podendo aumentar o efeito de peroxidação lipídica nesses pacientes (PEDRUZZI et al., 2015). A molécula de lipoproteína de baixa densidade parece ser mais sensível à ação dos radicais livres, levando à agravação do processo aterosclerótico em curso ou em formação. Além disso, a oxidação de eritrócitos pode levar à hemólise e anemia, que se apresenta como uma das principais complicações em pacientes com DRC (DUMMER; THOME; VERONESE, 2007).

Perda de Peso e Desnutrição na DRC

O processo inflamatório que prevalece nos pacientes com DRC e em hemodiálise também reflete no peso e nutrição do paciente. Uma série de modificações metabólicas e bioquímicas decorrentes da uremia convergem à uma variedade de eventos que podem

comprometer a sua saúde e prognóstico (CUPPARI; KAMIMURA, 2009). O desequilíbrio na regulação do balanço ácido básico, em evolução na DRC, tem na dieta uma importante variável para a ocorrência de acidose metabólica, que na elevada excreção de bicarbonato, está associada a caquexia (perda de peso por diminuição da massa magra) e estando diretamente interligada ao desequilíbrio no metabolismo proteico. Dessa forma, o aumento da degradação das proteínas musculares para obtenção de nitrogênio é uma importante causa da perda de peso na DRC (LEAL; JUNIOR; MAFRA, 2008).

Alguns estudos demonstraram o efeito benéfico da suplementação com bicarbonato de sódio e cloreto de sódio, levando à diminuição da ureia sanguínea, diminuição na degradação proteica muscular. A suplementação de certos componentes aliados à dietoterapia pode representar uma conduta promissora no tratamento destes pacientes (MAFRA; BURINI, 2001). No estudo de Stockler-Pinto (2014) a desnutrição, presente em 23-76% em pacientes em hemodiálise, representa importante causa de mortalidade na DRC, estando associada tanto por alterações bioquímicas e metabólicas como pela perda de nutrientes durante o processo de diálise. Um exemplo importante é a deficiência do Selênio, um importante componente da enzima antioxidante glutathiona peroxidase (GPx), é amplamente prevalente nos pacientes com DRC, podendo agravar ainda mais o estresse oxidativo ao curso da doença, sendo muito importante a avaliação nutricional destes pacientes.

A desnutrição energético-protéica (DEP) é um achado consistente em grande número de pacientes com doença renal crônica (DRC) e sugere-se que ela seja consequência do processo inflamatório crônico. A combinação de fatores, incluindo a síndrome urêmica, a insuficiência cardíaca, infecções persistentes, biocompatibilidade da membrana do dialisador e o acúmulo de produtos de glicação avançada, pode contribuir para o desenvolvimento da inflamação nesta condição clínica. Níveis elevados de Proteína C Reativa (PCR) parecem refletir na geração de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), além de serem observadas correlações entre o IMC com os níveis plasmáticos de PCR (VIANNA; SOARES; TAVARES, 2011).

A ausência de um marcador nutricional específico dificulta o conhecimento sobre a relação do peso na evolução da DRC. O Índice de Massa Corporal (IMC) é amplamente usado na prática clínica e epidemiológica, porém não é capaz de diferenciar massa magra e gordura visceral, além de que esses pacientes geralmente apresentam certo grau de retenção hídrica. Um marcador bioquímico de avaliação nutricional usado é a albumina sérica, sendo um potente marcador do estado nutricional e do risco de mortalidade (COSTA DE OLIVEIRA et al., 2009). Dessa forma, o monitoramento nutricional deve fazer parte do acompanhamento dos pacientes, sendo indispensável para prevenir quadros de perda de peso significativa e desnutrição, sendo o menor IMC associado a maior mortalidade na DRC. Por outro lado, a maior adiposidade também apresenta riscos, sendo o tecido adiposo responsável pela maior secreção de IL-6, acentuando o processo inflamatório (WING et al., 2014).

Neste cenário, a dietoterapia vem mostrando sua extrema importância no que tange o controle nutricional e o uso de alimentos antioxidantes e anti-inflamatórios. A ingestão de compostos fenólicos como a farinha de uva vem sendo estudada em relação a sua capacidade antioxidante, retardando os inúmeros efeitos indesejáveis que o estresse oxidativo causa nestes pacientes (BARBOSA; SALOMON, 2013; JANIQUES et al., 2014).

MATERIAIS E MÉTODOS

Revisão descritiva da literatura científica, abordando temas referentes à doença renal crônica como inflamação, estresse oxidativo, perda de peso e seus principais efeitos e causas de maior mortalidade na DRC.

O processo de revisão foi realizado através de uma busca na base de dados eletrônica, Scielo, Lilacs e Pubmed, no ano de 2015, utilizando os descritores Doença renal crônica (*chronic kidney disease*), inflamação (*inflammation*), estresse oxidativo (*oxidative stress*), perda de peso (*weight loss*). Foram encontrados o total de 265 artigos, estes passaram por uma análise de título e resumo para então selecionar os que estavam relacionados ao tema pesquisado “principais efeitos da inflamação, estresse oxidativo perda de peso na doença renal crônica” e que foram publicados a partir do ano de 2000. Após essa análise foram selecionados 67 artigos. Após a leitura na íntegra, foram selecionados 23 artigos. Os demais artigos, total de 198 foram excluídos por não apresentarem em seu texto os assuntos de interesse, que foram delimitados nos descritores utilizados, ou por terem sido publicados em anos anteriores a 2000 (Fig. 1).

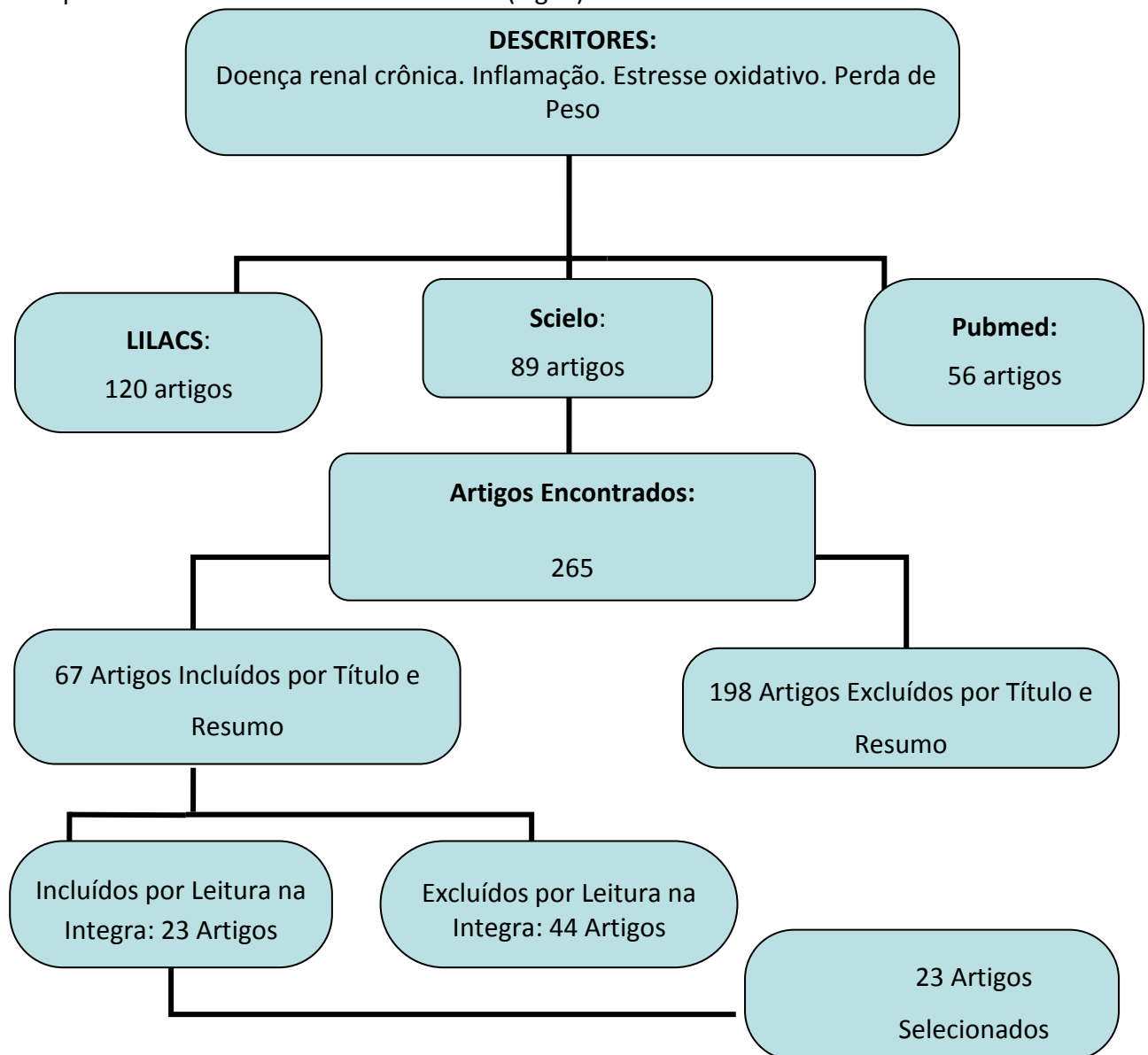


Figura 1: Fluxograma de análise de artigos.

DISCUSSÃO

Ao decorrer da DRC, observa-se o aumento exponencial do processo inflamatório no organismo, que está sendo associado a elevada mortalidade nesta população. A inflamação pode ser entendida como um processo fisiológico em resposta a diferentes estímulos, sendo mediada por citocinas e quimiocinas que desempenham funções sistêmicas no organismo, participando ativamente dos mecanismos de progressão da lesão renal em doenças de diversas etiologias (VIANNA et al., 2011).

Diversos estudos correlacionam o aumento de marcadores inflamatórios com a progressão da lesão renal e aumento da mortalidade nos pacientes com DRC, especialmente os em hemodiálise, embora os mecanismos pelos quais a inflamação produz deteriorização renal não estejam completamente elucidados. Na literatura científica atual, pôde-se observar o aumento da Proteína c-reativa, proteína de fase aguda aumentada em processos inflamatórios, bem como de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF-alfa em pacientes com DRC (VIANNA et al., 2011).

Sabe-se que a inflamação está diretamente relacionada com o estresse oxidativo e disfunção endotelial nos pacientes em DRC. No estudo realizado por Costa-Hong et al. (2009), com 22 pacientes com DRC em HD, sem presença de outras doenças crônicas e 22 pacientes controle saudáveis, os pacientes com DRC apresentaram concentrações de TBARS bem mais elevadas que os pacientes controle (2,63% VS 1,49%). Segundo os dados do estudo, o estresse oxidativo foi maior em pacientes renais, em comparação a pacientes saudáveis bem como os agravamentos clínicos (SILVA et al., 2001; COSTA-HONG et al., 2009; VIANNA et al., 2011; WING et al., 2014).

A peroxidação lipídica apresenta uma forte associação com a dietoterapia em pacientes em hemodiálise, no estudo realizado por Peuchant et al. (2001) foram avaliados parâmetros indicadores de lipoperoxidação de eritrócitos em pacientes com DRC e o efeito da dieta hipoproteica suplementada com Vitaminas A, C e E durante 6 meses. Os resultados demonstraram que dietas hipoproteicas diminuem a peroxidação lipídica; sendo isto de grande importância para o prognóstico dos pacientes com DRC.

Pedruzzi et al. (2014) verificaram a relação positiva do aumento da ferritina com o estresse oxidativo e peroxidação lipídica, a qual foi determinada através do MDA (malondialdeído), demonstrando que a dosagem de ferritina também pode ser útil no monitoramento da DRC, uma vez que a ferritina é uma proteína de inflamação aguda, mostrando-se elevada em pacientes com quadros inflamatórios. O resultado deste estudo permite maior avaliação na suplementação de ferro em pacientes doentes renais crônicos anêmicos, podendo a ferritina representar a inflamação no indivíduo, além dos estoques de ferro.

Sendo as complicações cardiovasculares as maiores responsáveis pela elevada mortalidade nos pacientes com DRC, o monitoramento deve levar em conta os mediadores inflamatórios como forma de acompanhar os danos metabólicos a que estão sujeitos os pacientes. Cabe ressaltar, ainda, a grande incidência de desnutrição e perda de peso nos pacientes com DRC, devido à complicações metabólicas e bioquímicas provenientes do intenso processo inflamatório nesses pacientes.

A prevalência de acidose metabólica em diálise na literatura tem sido amplamente variável, segundo Oliveira et al. (2015), a prevalência de acidose metabólica em pacientes dialíticos foi bastante elevada (94,7%), apesar da concentração de bicarbonato na solução de diálise ser de 38 mEq/L. Em outro estudo, Santos et al. (2009), também identificaram uma

prevalência elevada de acidose metabólica (90%) em pacientes hemodialisados com adequado Kt/V, tendo sido utilizado o mesmo ponto de corte Bicarbonato sérico, (BIC < 22 mEq/L).

Segundo Chitalia et al. (2014) a suplementação com colecalciferol, foi associada à melhora da função endotelial vascular. A administração de vitamina D3 por mais de 16 semanas quase duplicou os níveis de vitamina D, associada com redução dos níveis de paratormônio. Verificou-se reduções das concentrações de biomarcadores de disfunção endotelial, a mostrando que a vitamina D é um excelente alvo para tratamento, no contexto da DRC devido à sua associação com doença cardiovascular e da função endotelial.

Diversos estudos também estão relacionando o consumo de polifenóis com a melhora do estado do paciente, devido às propriedades antioxidantes e antiinflamatórias destes alimentos. Ramos Janiques et al. (2013) em estudo realizado em 2014, demonstraram efeito benéfico em pacientes em hemodiálise que ingeriram 500mg/dia de farinha de uva, retardando a progressão da inflamação, demonstrada pelos níveis de proteína-C reativa, que permaneceram estáveis no grupo estudado em comparação ao grupo placebo onde esses níveis se elevaram, demonstrando a progressão do processo inflamatório.

Outro fator que merece destaque na fisiopatogênese da DRC é a deficiência de vitaminas e minerais, sendo importante destacar a perda de nutrientes durante a hemodiálise, e a diminuição do apetite, devido à ação de citocinas pró-inflamatórias. O apetite também é afetado pelo hormônio acyl-grelina. Em estudo realizado por Barros et al. (2013), foi observada a diminuição deste hormônio em pacientes submetidos a hemodiálise, em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, pacientes com maior peso apresentaram maiores concentrações deste hormônio, provando que ele está relacionado com o apetite e ganho de peso.

A deficiência de selênio, um importante mineral antioxidante, foi estudada por Stockler-Pinto et al. (2014) em duas populações, comparando pacientes da região Sudeste com a região Norte, sabendo que a concentração de selênio nos alimentos é afetada pela qualidade do solo, distinta nestas duas regiões. Os achados demonstraram que os pacientes da região Sudeste apresentaram menores níveis de selênio plasmático em relação aos indivíduos da região Norte; tal diferença pode ser explicada pelos relatos de autores que demonstram que o solo amazônico possui elevados níveis de selênio.

Além disso, a restrição alimentar e dieta hipoproteica a que estão submetidos os pacientes com DRC também demonstram influência na gênese de quadros de desnutrição, no entanto existe uma dificuldade em se estabelecer um parâmetro confiável no que diz respeito à avaliação do estado nutricional nestes pacientes, sendo o IMC um método inespecífico que não leva em conta outras alterações antropométricas nesta população, como a constante retenção líquida, observada com grande prevalência nos pacientes com DRC (COSTA DE OLIVEIRA et al., 2009).

Muitos autores associam o menor IMC com a maior mortalidade na DRC (CUPPARI; KAMIMURA, 2009), entretanto, novos estudos estão correlacionando a maior adiposidade com o aumento do processo inflamatório nestes pacientes, sendo o tecido adiposo, sob resposta inflamatória, responsável pela secreção de mediadores inflamatórios como IL-6. Em estudo realizado por Wing et al. (2014), foi encontrada uma relação positiva entre o IMC e o aumento de marcadores inflamatórios, porém, esta relação deve levar em conta fatores como etnia, sendo caucasianos os que mais demonstram associação do IMC com marcadores inflamatórios, em comparação com africanos-americanos.

CONCLUSÃO

Sendo a inflamação prevalente nos pacientes com DRC, e diretamente associada à maior mortalidade nesta população, dá-se a importância do diagnóstico precoce e acompanhamento adequado a estes pacientes levando em conta a fisiopatologia da DRC. Cabe ressaltar que são necessários novos estudos em relação à dietoterapia, podendo esta ser uma conduta promissora na melhora da saúde e qualidade de vida dos pacientes com DRC. Além disso, é necessário um consenso quanto ao uso de marcadores de avaliação nutricional nestes pacientes, para que se possa abranger de forma mais complexa seu estado metabólico, facilitando a conduta clínica e prognóstico.

REFERÊNCIAS

- AMMIRATI, A. L., CANZIANI, M. E. F. Fatores de risco da doença cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.31, n.1, p. 43-48, 2009.
- BARBOSA, A. C. S. C. S, SALOMON, A. L. R. Resposta inflamatória de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica e sua relação com ingestão proteica. *Ciências da Saúde*, v.22, n.4, p. 111-125, 2013.
- BARBERATO, S. H., PECOITS-FILHO, R. Alterações ecocardiográficas em pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.94, n.1, p. 140-146, 2010.
- BASTOS, M. G., BREGMAN, R., KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequentemente e grave, mas também prevenível e tratável. *Revista da Associação Medicina Brasileira*, São Paulo v. 59, n. 2, p. 248-53, 2010.
- CHITALIA, N., ISMAIL, T., BOA, F et al. Impacto da suplementação de vitamina D na vasomotricidade arterial, rigidez e endotelial Biomarkers em Pacientes com Doença Renal Crônica. *Plos One*, London, v. 9, n. 3, p. 1-16, fev./mar,2014.
- COSTA DE OLIVEIRA, C. M., KUBRUSLY, M., MOTA, R. S., SILVA, C. A. B., OLIVEIRA, VALZIMEIRE. Desnutrição na insuficiência renal crônica: qual o melhor método diagnóstico na prática clínica? *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.32, n.1, p. 57-70, 2010.
- CUPPARI, L., KAMIMURA, M. A. Avaliação nutricional na doença renal crônica: desafios na prática clínica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 31, n. 1, p. 28-35, 2009.
- DUMMER, C. D., THOMÉ, S. F., VERONESE, V. F. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Revista Associação Medicina Brasileira*, Porto Alegre, v. 53, n. 5, p. 446-50, 2007.
- HONG, V. C., BORTOLOTTO, A. L., JORGETTI, V., COLOMBO, C. F. et al. Estresse Oxidativo e Disfunção Endotelial na Doença Renal Crônica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 92, n. 5, p. 413-418, 2009.
- JANIQUE, A. G. P. R.; LEAL, V. O.; MOREIRA, N. X.; SILVA, A. A. M.; MAFRA, D. Phenolic compounds: possible applicability in chronic kidney disease. *Revista Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*, São Paulo, SP, v. 38, n. 3, p. 322-337, dez. 2013.
- JANIQUE, A. G. P. R., OLIVEIRA LEAL, V., STOCKLER-PINTO, M. B., MOREIRA, N., MAFRA, D. Efeitos da suplementação de farinha de uva sobre marcadores inflamatórios e antioxidantes em pacientes em hemodiálise: estudo duplo cego

randomizado. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.36, n.4, p. 496-501, 2014.

LEAL, V. O., MAFRA, D., JUNIOR, L. Acidose metabólica na doença renal crônica: abordagem nutricional. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 21, n. 1, p. 93-103, jan./fev, 2008.

MAFRA, D., BURINI, R. C. Atualização em nefrologia clínica: Efeito da acidose e do seu controle sobre o catabolismo de proteínas e aminoácidos na doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.22, n.1, p. 192-200, 2001.

OLIVEIRA, W. V. J., SABINO, O. A., FIGUEIREDO, C.R. et al. Inflamação e má resposta ao uso de eritropoetina na doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Minas Gerais, v. 37, n. 2, p. 255-263, 2015.

PEDRUZZI, L. M., CARDOZO, F. M. F.L., MEDEIROS, F. R. et al. Associação entre níveis de ferritina e peroxidação lipídica em pacientes em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 171-176, 2015.

PEUCHANT,E., DELMAS-BEAUVIEUX, M.C., DUBOURG, L., THOMAS, M.J., PERROMAT, A., APARICIO,M.,CLERC,M.,COMBE,C.Antioxidant effects of a supplementation a very low protein diet in chronic renal failure. *Free Radical Biology Medicine*, New York, v.22, n.1/2, p.313-320, 2001.

SANTOS, E. M. C., PETRIBU, M.M.V., GUEIROS, A.P.S. et al. Efeito benéfico da correção da acidose metabólica no estado nutricional de pacientes em hemodiálise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 3, p. 244-5, 2009.

SILVA, L.F., SANTOS, R.M.A., SOUZA, I.M., COSTA, J.A.C., MARCHINI, J.S. Terapia nutricional na insuficiência renal crônica. *Nutrire:*

Revista Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, São Paulo, SP. v.19/20, p.105-127, 2001.

SIQUEIRA, A. C. S., SALOMON, A. L. R. Resposta inflamatória de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica e sua relação com a ingestão proteica. *Ciências Saúde*, Brasília-DF, v. 22, n. 4, p. 111-125, 2013.

STOCKLER, M. B. P., MOREIRA, X. N., MAFRA, D. et al. Efeitos da suplementação de farinha de uva sobre marcadores inflamatórios e antioxidantes em pacientes em hemodiálise: Estudo duplo-cego randomizado. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Rio de Janeiro, v. 36, n. 4, p. 496-501, mai./jul, 2014.

TARAZ, M., TARAZ, S., DASHTI-KHAVIDAKI, S. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A review of literature. *Hemodialysis International*, v. 19, p. 11-22, 2015.

VIANNA, H. R., SOARES, M. B.M., TAVARES, S.M. et al. Inflamação na doença renal crônica: Papel de citocinas. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, Belo Horizonte (MG), v. 33, n. 3, p. 351-364, abr./ago, 2011.

WING, M. R., YANG, W., TEAL, V. et al. Race modifies the association between adiposity and inflammation in patients with chronic kidney disease: findings from the CRIC study. *Obesity (Silver Spring)*, Washington, v. 22, n. 5, p. 1359-1366, 2014.