



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades

Instituto de Nutrição

Elaine Aparecida Guilherme Sahiun

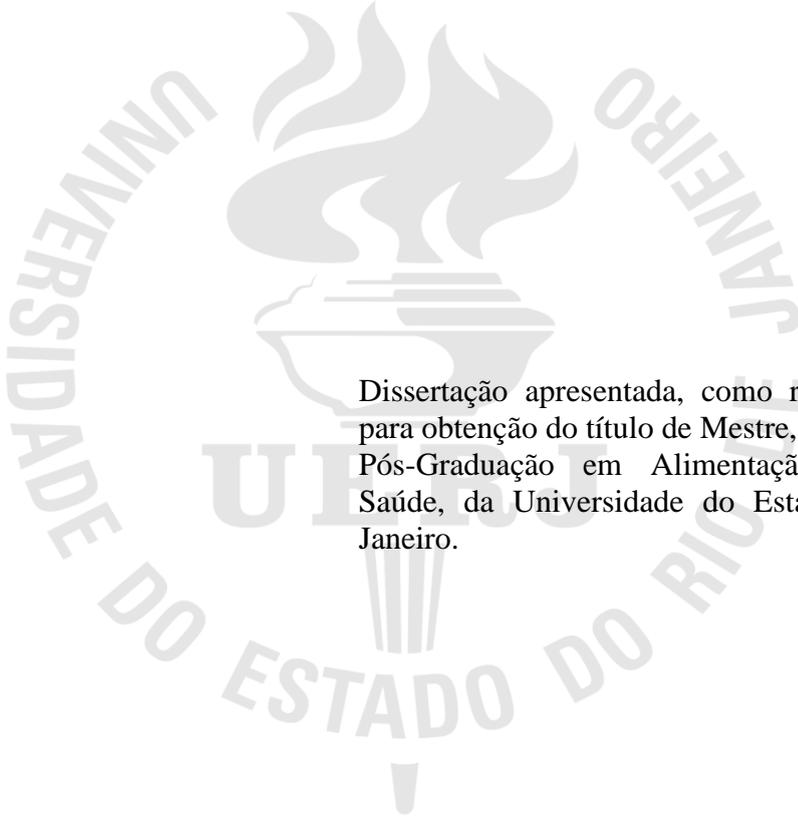
Efeitos da suplementação de polidextrose na função intestinal de pacientes em hemodiálise: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado

Rio de Janeiro

2023

Elaine Aparecida Guilherme Sahiun

Efeitos da suplementação da povidexose na função de pacientes em hemodiálise: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Natália Alvarenga Borges

Coorientadora: Prof.^a Dra. Denise Mafra

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

S131 Sahiun, Elaine Aparecida Guilherme
Efeitos da suplementação da polidextrose na função de pacientes em hemodiálise: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado / Elaine Aparecida Guilherme Sahiun . – 2023.
70 f.

Orientadora: Natália Alvarenga Borges.
Coorientadora: Denise Mafra.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Instituto de Nutrição.

1. Nutrição – Teses. 2. Rins – Doenças – Teses. 3. Hemodiálise – Pacientes – Teses. I. Borges, Natália Alvarenga. II. Mafra, Denise. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Nutrição. VI. Título.

bs

CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Elaine Aparecida Guilherme Sahiun

Efeitos da suplementação da povidexose na função de pacientes em hemodiálise: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 27 de julho de 2023.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a. Natália Alvarenga Borges (Orientadora)

Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dr.^a. Patrícia Coelho Velasco

Instituto de Nutrição - UERJ

Prof.^a Dr.^a. Ludmila Ferreira Medeiros de França Cardozo

Universidade Federal Fluminense – UFF

Rio de Janeiro

2023

AGRADECIMENTOS

Início meu agradecimento a Deus, que nunca me abandonou e sempre acreditou em mim, sem ele nada disso seria possível.

Agradeço a minha co-orientadora Denise Mafra, por ter me acolhido e aceitado a minha ideia. Além de orientadora sempre se mostrou uma amiga. Obrigada pelos puxões de orelha e pelas boas gargalhadas. Tu és Ariana nata!

Gratidão a minha orientadora, Natália Borges, que me aceitou e confiou em mim, teve paciência quando eu mais precisava. Realmente foi de Deus pra mim.

Aos meus pais, José Elias e Aldinéa, que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda minha trajetória.

Agradeço ao meu esposo, Washington, que nunca me recusou amor, apoio e incentivo. Obrigada pela parceria, pelas altas horas da noite colando etiquetas e separando questionários, isso significa muito pra mim. Obrigada por sempre acreditar no meu potencial. Eu te amo até a lua!

Obrigada aos meus príncipes, Juan e Miguel, que mesmo sem entender deixavam a mamãe estudar, fazendo silêncio.

Obrigada aos meus amigos e incentivadores enfermeiros: Jorge, Janaína e Cristiane e aos técnicos de enfermagem da Davita Cabo Frio, sem vocês eu não teria conseguido.

Obrigada à equipe do grupo de pesquisa da professora Denise, em especial a Bruna e a Bia que me ajudaram com boa vontade. Gratidão meninas!

Obrigada a Mariel e Ana, duas amigas que o mestrado me deu. Obrigada por poder dividir com vocês meus medos e anseios. Deus sempre coloca pessoas boas em meu caminho, tornando o fardo mais leve.

Não poderia esquecer do meu querido amigo Airton que sempre me incentivou em todos os momentos. Amo sua vida, meu querido! Vou te carregar pra UERJ.

E por fim, mas não menos importante, obrigada a todos os meus pacientes da Davita Cabo Frio que participaram da pesquisa. Eu amo a vida de vocês. E espero do fundo do meu coração que possam vir mais e mais pesquisas na área de nutrição em nefrologia para trazer mais qualidade de vida a todos vocês.

RESUMO

Sahiun, Elaine Aparecida Guilherme. **Efeitos da suplementação de polidextrose na função intestinal de pacientes em hemodiálise:** ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. 2023. 69f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) –Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Introdução: constipação intestinal é uma condição frequente em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), acarretando inúmeras consequências, que vão desde o desconforto abdominal até alterações na composição da microbiota intestinal, contribuindo para o acúmulo de toxinasurêmicas e aumento da inflamação nesses pacientes. Controlar a constipação é um desafio, especialmente para os pacientes em hemodiálise (HD), os quais necessitam realizar restrição hídrica e de determinados alimentos, resultando em padrão alimentar caracterizado pelo baixo conteúdo de fibras e baixa ingestão de líquidos. A polidextrose (PDX), um oligossacarídeo não digerível, tem sido relatada como uma fibra fermentável, com possíveis benefícios à saúde. Estudos vêm avaliando os efeitos da suplementação de PDX na função intestinal, com resultados favoráveis, entretanto, evidências clínicas sobre os efeitos da PDX em pacientes com DRC são escassas. **Objetivos:** analisar os efeitos da suplementação de PDX na função intestinal de pacientes com DRC em HD. **Métodos:** trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo onde foram selecionados 28 pacientes com DRC em HD, na DAVITA Serviços de Nefrologia Cabo Frio LTDA- Cabo Frio/ RJ/Brasil. Os pacientes foram alocados em dois grupos: grupo intervenção e grupo controle, para receberem 2 sachês/dia, totalizando 12g de PDX, ou 8g de amido de milho, respectivamente, durante dois meses. As coletas de sangue foram realizadas no início e após intervenção. Para avaliação dos níveis séricos de IL-6 e TNF-alfa foram utilizados kits comerciais ELISA. Dados demográficos, clínicos e bioquímicos foram obtidos por análise do prontuário do paciente, por entrevista no momento das consultas/reconsultas ou coleta de sangue. Para definir constipação intestinal foram utilizados os critérios de Roma IV. Foram aplicados questionários para avaliar os sintomas de constipação (PAC-SYM - *Patient Assessment of Constipation Symptoms*) e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes (PAC-QOL - *Patient Assessment of Constipation Quality of Life*) e, para avaliar a consistência das fezes, foi utilizada a escala de Bristol. **Resultados:** 25 pacientes completaram o estudo: 16 no grupo PDX [7 mulheres, 48,5 anos (IQR=15,5)] e 9 no grupo controle [3 mulheres, 44,0 anos (IQR=6,0)]. De acordo com os critérios ROMA IV, 55% dos pacientes foram diagnosticados com constipação intestinal. O domínio PAC-SYM-sintomas fecais foi reduzido após dois meses de suplementação com PDX ($p=0,004$). Também se observou redução significativa no domínio PAC-QoL-preocupações ($p=0,02$). Os valores médios de PAC-SYM e PAC-QoL foram reduzidos significativamente após a intervenção com PDX. Não houve mudanças significativas após o período de intervenção em relação às variáveis bioquímicas, ingestão alimentar e marcadores de inflamação. Nenhum efeito adverso foi observado durante o período de suplementação. **Conclusão:** os resultados do presente estudo sugerem que a suplementação de PDX a curto prazo pode ter resultados favoráveis na função intestinal e na qualidade de vida de pacientes com DRC em HD.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Hemodiálise. Constipação. Polidextrose. Nutrição.

ABSTRACT

Sahiun, Elaine Aparecida Guilherme. **Effects of polydextrose supplementation on constipation in chronic kidney disease patients on hemodialysis.** 2023. 69f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) –Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Introduction: constipation is a frequent complication in chronic kidney disease (CKD) patients, leading to numerous consequences as abdominal discomfort and changes in the composition of the intestinal microbiota, which contributes to the accumulation of uremic toxins and increased inflammation in these patients. Controlling constipation is a challenge, especially for hemodialysis (HD) patients, who need to restrict water and certain foods, due to the conditions imposed by the disease, resulting in a dietary pattern characterized by low fiber, fluid, and bioactive compound content. Studies have evaluated the effects of polydextrose (PDX) supplementation on intestinal function, with favorable results such as improvement in frequency, bowel movements and improvement in intestinal transit time. However, clinical evidence about PDX effects in CKD patients are scarce. **Objectives:** to analyze the effects of PDX supplementation on intestinal function in CKD patients on HD. **Methods:** this is a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial where 28 patients with CKD on HD were selected at DAVITA Serviços de Nefrologia Cabo Frio LTDA- Cabo Frio/ RJ/ Brazil. Patients were allocated into two groups: the intervention group and the control group, to receive 2 sachets/day, totaling 12g of PDX, or 8g of corn starch, respectively, for two months. Blood collections were performed at baseline and after the intervention. To evaluate the serum levels of IL-6 and TNF-alpha, commercial ELISA kits were used. Demographic, clinical and biochemical data were obtained by analyzing the patient's medical record, by interview at the time of consultations/re-consultations or blood collection. To define constipation, the Rome IV criteria were used. Questionnaires were used to assess symptoms of constipation (PAC-SYM - Patient Assessment of Constipation Symptoms) and their impact on patients' quality of life (PAC-QOL - Patient Assessment of Constipation Quality of Life) and to assess stool consistency was Bristol scale was used. **Results:** 25 patients completed the study: 16 in the PDX group [7 females, 48.5 years (IQR=15.5)] and 9 in the control group [3 females, 44.0 years (IQR=6.0)]. According to ROME IV criteria, 55% of patients were diagnosed with constipation. PAC-SYM-faecal symptoms domain was reduced after two months of PDX supplementation ($p=0.004$). We also observed a significant reduction in the PAC-QoL-concerns domain ($p=0.02$). The average values for PAC-SYM and PAC-QoL were reduced significantly after intervention with PDX. There were no significant changes after the intervention period concerning biochemical variables, food intake, and inflammation markers. No adverse effects were observed during the supplementation period. **Conclusion:** The results of the present study suggest that short-term PDX supplementation may have favourable results on intestinal function and the quality of life of CKD patients in HD.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Hemodialysis. Constipation. Polydextrose. Nutrition.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1: Fatores envolvidos na fisiopatologia da constipação na DRC..... | 17 |
| Figura 2: Estrutura representativa da polidextrose..... | 21 |
| Figura 3: Polidextrose (PDX) como estratégia não farmacológica para atenuar os sintomas de constipação intestinal em pacientes com DRC. | 24 |
| Figura 4: Esquema de suplementação de PDX em pacientes em HD..... | 29 |
| Figura 5: Diagrama de fluxo CONSORT. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials. | 33 |
| Figura 6: Efeitos da suplementação de PDX nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios..... | 37 |
| Figura 7: Resultados do PAC-SYM em ambos os grupos antes e depois de cada intervenção. | 38 |
| Figura 8: Resultados do PAC-QoL em ambos os grupos antes e depois de cada intervenção. | 39 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características gerais dos grupos controle e PDX no baseline..... | 34 |
| Tabela 2: Variáveis bioquímicas, ingestão alimentar e marcadores inflamatórios dos grupos controle e PDX no baseline..... | 35 |
| Tabela 3: Variáveis do diário de funcionamento intestinal, avaliação dos sintomas da constipação e impacto na qualidade de vida dos grupos controle e PDX no baseline. | 36 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1: Classificação dos estágios da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (NKF-KDIGO, 2013). | 16 |
|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|---|
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| AIA | Ácido Indol 3 Acético |
| AGCC | Ácidos Graxos de Cadeia Curta |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| DP | Diálise Peritoneal |
| DRC | Doença Renal Crônica |
| EDTA | Ácido Etilenodiamino Treta-Acético |
| FAV | Fístula Arteriovenosa |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HD | Hemodiálise |
| IL-6 | Interleucina-6 |
| IS | Indoxil Sulfato |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Guidelines Outcome |
| NFK | National Kidney Foundation |
| PAC-SYM | Avaliação dos Sintomas de Constipação do Paciente |
| PAC-QOL | Avaliação da Qualidade de Vida na Constipação |
| p-Cs | p-Cresil Sulfato |
| PDX | Polidextrose |
| TGF | Taxa de Filtração Glomerular |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral Alfa |
| TACO | Tabela Brasileira de Composição de Alimentos |

SUMÁRIO

| | | |
|-----|---|----|
| | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1 | REFERENCIAL TEÓRICO | 15 |
| 1.1 | Doença Renal Crônica | 15 |
| 1.2 | Doença Renal Crônica e constipação intestinal | 16 |
| 1.3 | Polidextrose | 20 |
| 1.4 | Polidextrose e Constipação Intestinal | 22 |
| 1.5 | Justificativa | 24 |
| 2 | OBJETIVOS | 26 |
| 2.1 | Objetivo Primário | 26 |
| 3.2 | Objetivos Secundários | 26 |
| 3. | MÉTODOS | 27 |
| 3.1 | Considerações Sobre os Aspectos Éticos | 27 |
| 3.2 | Desenho do Estudo | 27 |
| 3.3 | Critérios de Inclusão e Exclusão | 27 |
| 3.4 | Delineamento Experimental | 28 |
| 3.5 | Diagnóstico de Constipação | 29 |
| 3.6 | Avaliação dos Sintomas e Impacto da Constipação na Qualidade de Vida | 30 |
| 3.7 | Avaliação do Estado Nutricional | 30 |
| 3.8 | Avaliação da Ingestão Alimentar | 31 |
| 3.9 | Coleta de Sangue, Análise de Marcadores Inflamatórios e Parâmetros Bioquímicos | 31 |
| 4 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 32 |
| 5 | RESULTADOS | 33 |
| 6 | DISCUSSÃO | 40 |
| 7 | LIMITAÇÕES | 44 |
| | CONCLUSÃO | 45 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46 |
| | ANEXOS | 56 |
| | Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP | 56 |
| | Anexo B - Critérios de Roma IV | 59 |
| | Anexo C - Diário de funcionamento intestinal | 60 |

| | |
|---|-----------|
| Anexo D - Questionário PAC-SYM..... | 61 |
| Anexo E - Questionário PAC-QOL..... | 62 |
| Anexo F - Recordatório Alimentar de 24h | 65 |
| APÊNDICES | 66 |
| Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) | 66 |
| Apêndice B - Artigo Original Aceito Para Publicação | 69 |
| Apêndice C - Artigo de Revisão Publicado..... | 70 |

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela perda progressiva e irreversível das funções renais (LEVIN, A. et al. 2013). Seu desenvolvimento é multifatorial e os principais fatores etiológicos são a hipertensão, o diabetes mellitus e a obesidade (AGUIAR, L. K. et al. 2020; NERBAS, F. B. et al. 2022). A DRC é uma das causas de morte que mais cresce, projetada para se tornar a quinta causa global de morte até 2040, e a segunda causa, antes do final do século, em alguns países com longa expectativa de vida (FOREMAN et al. 2018). É também o fator de risco mais comum para a doença letal por coronavírus 2019 (COVID-19) (ERA-EDTA, 2021).

Em junho de 2021, o número total estimado de pacientes em diálise no Brasil era de 148.363. Destes, 94,2% estavam em hemodiálise (HD) e 5,8% em diálise peritoneal (DP). Também no Brasil, a prevalência de diabetes aumentou 34% entre 2006 e 2019, de acordo com o Sistema de Vigilância de Fatores de Proteção e Risco de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel). Maior prevalência de HAS também foi observada com um aumento de 22% durante este período. Isso significa que espera-se um grande aumento no número de pacientes com DRC nos próximos anos (NEVES et al. 2020).

Com a evolução da doença, especialmente no estágio mais avançado, no qual é necessário instituir o tratamento dialítico, agravam-se as complicações da disfunção renal, e a constipação intestinal constitui uma desordem comumente presente (SUMIDA, K.; YAMAGATA, K.; KOVESDY, C. 2020).

A constipação foi indicada como o terceiro sintoma mais comum, após fadiga e o prurido, com uma prevalência de 57%, entre os vários sintomas exibidos por pacientes com DRC (MÜLLER-LISSNER et al. 2005). Cerca de 30% da população geral experimentam constipação durante a vida, sendo os idosos e as mulheres os mais afetados (BHARUCHA, AE.; PEMBERTON, JH.; LOCKE, GR. 2013). A constipação tem sido relatada com maior prevalência em pacientes com DRC do que na população geral, especialmente naqueles pacientes em estágios avançados (STRID, H et al., 2002).

A constipação intestinal nos pacientes com DRC resulta de inúmeros fatores, dentre eles a redução da ingestão hídrica, bem como redução da ingestão de fibras, especialmente naqueles pacientes que realizam restrições alimentares para o controle da hipercalemia (CUSPIST, A et al. 2018). Também, a ausência ou baixo nível de atividade física podem contribuir com o quadro de constipação intestinal (MEI-FEN, C. et al. 2007). O desequilíbrio da microbiota intestinal,

conhecido como disbiose intestinal, acomete pacientes com DRC como resultado da combinação de fatores como uremia, restrição dietética de alimentos ricos em fibras e o uso de diversos medicamentos (MAFRA, D.; BARROS, A.; FOUQUE, D. et al. 2013; IKEE, R.; YANO, K.; TSURU, T. et al. 2019). Este cenário está associado à progressão da DRC, inflamação e mortalidade nos pacientes com DRC (ROSSI, M. et al. 2015; LEKAWANVIJIT, S. et al. 2010; BLACK, A. et al. 2018). A relação entre disbiose e constipação intestinal tem sido investigada e acredita-se que toxinas urêmicas sintetizadas por determinadas bactérias intestinais, mais abundantes na condição da disbiose, possam induzir dismotilidade intestinal via efeitos pró-inflamatórios (IKEE, R.; YANO, K.; TSURU, T. et al. 2019).

O desconforto relacionado à constipação intestinal pode exercer impacto negativo na vida do indivíduo, afetando tanto o bem estar físico quanto emocional, envolvendo o eixo intestino-cérebro (DENNISON, C. et al. 2005). Um estudo com 605 pacientes em diálise avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes constipados. A incidência de constipação foi de 71,7% em pacientes em HD e 14,2% em pacientes em DP. Os pacientes com constipação tiveram escores de saúde física e mental significativamente mais baixos do que aqueles sem constipação (ZHANG, J. et al. 2013).

Portanto, abordagens para melhorar a constipação intestinal precisam ser incorporadas ao tratamento nutricional dos pacientes com DRC, e o uso da polidextrose (PDX) pode ser uma alternativa para melhorar essa condição. PDX é um polímero de glicose que tem baixa digestibilidade, podendo produzir efeitos fisiológicos semelhantes aos das fibras solúveis. Parte da PDX ingerida não sofre ação do ácido clorídrico e não é hidrolisada pelas enzimas digestivas. Essas características explicam porque a PDX tem disponibilidade calórica reduzida em comparação aos carboidratos convencionais. Ao atingir o cólon, a PDX é fermentada pela ação das bactérias da microbiota intestinal e por isso atua como prebiótico, estimulando o crescimento e atividade de determinadas espécies de bactérias (BOLER, B. et al. 2011).

A fermentação gradual da PDX por bactérias do cólon leva à produção sustentada de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), acetato, propionato e butirato, os quais contribuem para o alívio da constipação, diminuição do pH intestinal e inibição da fermentação putrefativa. Além disso, devido sua excelente capacidade de retenção de água, a PDX promove aumento do peso úmido da massa fecal e aumento do peristaltismo intestinal (ROYTIO, H.; OUWEHAND, A.C. 2014; DO CARMO, M. et al. 2016).

Apenas um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, avaliou o hábito intestinal após suplementação com 10g de PDX/dia, durante oito semanas, em pacientes em HD. Observou-se aumento na frequência intestinal semanal total (de 3 para 7 vezes por semana)

sem induzir sintomas gastrointestinais adversos (SHIMADA, M. et al. 2015). Assim, mais estudos clínicos precisam ser realizados nesta população explorando os potenciais efeitos desta promissora intervenção.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Doença Renal Crônica

Os rins desempenham importante papel biológico, como o controle de fluidos e eletrólitos, equilíbrio do pH, da pressão arterial, excreção de toxinas e resíduos, metabolismo da vitamina D e síntese hormonal. A fisiopatologia e os mecanismos de piora da função renal são complexos e multifatoriais. São fatores de risco conhecidos para lesão renal, o envelhecimento, diabetes e hipertensão. Além disso, a obesidade, o tabagismo e a dislipidemia aceleram a progressão da doença, podendo levar à sua evolução para o estágio final e contribuir para o desenvolvimento das comorbidades cardiovasculares (CHERCHIGLIA, ML. et al. 2010).

De acordo com a *National Kidney Foundation* (NKF-2013), o paciente é portador de DRC se apresentar: taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ ou $\text{TFG} > 60\text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal (por exemplo, albuminúria, anormalidades do sedimento urinário, achados de imagem renais anormais, alterações nos eletrólitos séricos ou distúrbio ácido-básicos), presente há pelo menos 3 meses. Qualquer redução na TFG reflete uma anormalidade renal funcional, enquanto sinais como albuminúria, hematuria, sedimento urinário anormal ou uma biópsia renal patológica representam uma anormalidade anatômica ou estrutural (KIDNEY DISEASE, 2013)

A progressão da DRC é dividida em 5 estágios, de acordo com a TFG (**Quadro 1**), sendo os quatro primeiros estágios correspondentes à fase não dialítica, na qual institui-se o tratamento conservador, marcada pela síndrome urêmica, com progressivas disfunções homeostáticas (KIDNEY DISEASE, 2013). Já no estágio 5 da DRC, pode ser necessária a instituição de uma terapia de substituição renal, sendo estas a HD, a DP ou transplante renal (LEVIN, A. et al. 2017).

Quadro 1: Classificação dos estágios da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (NKF-KDIGO, 2013).

| Prognóstico de DRC por Categorias de TFG e albuminúria | | | | Categorias de Albuminúria Persistente | | |
|--|-----|---------------------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | | | | Descrição e classe | | |
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | Normal ou levemente aumentada | Moderadamente aumentada | Severamente aumentada |
| | | | | < 30 mg/dia | 30-300 mg/dia | > 300 mg/dia |
| TFG Categorias (ml/min/1,73 m ²) Descrição e classe | G1 | Normal ou alta | > 90 ml/min | G1 A1 | G1 A2 | G1 A3 |
| | G2 | Levemente reduzida | 60 - 89 ml/min | G2 A1 | G2 A2 | G2 A3 |
| | G3a | Leve a moderadamente reduzida | 45 - 59 ml/min | G3a A1 | G3a A2 | G3a A3 |
| | G3b | Moderada a severamente reduzida | 30 - 44 ml/min | G3b A1 | G3b A2 | G3b A3 |
| | G4 | Severamente reduzida | 15 - 29 ml/min | G4 A1 | G4 A2 | G4 A3 |
| | G5 | Falência renal | < 15 ml/min | G5 A1 | G5 A2 | G5 A3 |

DRC: doença renal crônica; TGF: taxa de filtração glomerular. Verde: baixorisco (se não há outros marcadores de doença renal, sem DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: risco alto; Vermelho: risco muito alto.

Com a evolução da DRC, especialmente a partir do estágio 3, são necessários o diagnóstico e o tratamento das complicações da disfunção renal, como anemia, doença óssea e acidose metabólica. Ao mesmo tempo, medidas que modifiquem comorbidades comuns, como cardiopatia, vasculopatia e retinopatia, precisam ser intensificadas. Os pacientes e seus familiares devem ser preparados para a fase de terapia renal substitutiva (LEVEY, A. S. et al. 2007).

Além das complicações já citadas, que se agravam no estágio final da doença, a constipação intestinal constitui mais uma desordem comumente presente, contribuindo para a piora da qualidade de vida desses indivíduos.

1.2 Doença Renal Crônica e constipação intestinal

O termo constipação é usado para descrever sintomas relacionados a dificuldades na defecação. Estes incluem movimentos intestinais poucos frequentes, fezes duras ou irregulares, esforço excessivo, sensação de evacuação incompleta ou bloqueio e, em alguns casos, o uso de manobras manuais para facilitar a evacuação. Os sintomas podem ser agudos, onde normalmente duram menos de uma semana, ou crônicos, geralmente quando os sintomas

persistem por pelo menos 3 meses (JIANG, YA. et al. 2022).

O impacto clínico da constipação está associado a um risco aumentado de má qualidade de vida, desnutrição, acidente vascular cerebral isquêmico, DRC, eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (STRID, H. et al. 2002). Em pacientes com DRC, que são tipicamente caracterizados por uma grande carga de medicamentos, comorbidades e anormalidades metabólicas, a causa da constipação é multifatorial (**Figura 1**), envolvendo muitos mecanismos fisiopatológicos complexos (ZOCCALI, C.; TRIPEPI, G.; MALLAMACI, F. 2005).

Figura 1: Fatores envolvidos na fisiopatologia da constipação na DRC.



Fonte: adaptado de SUMIDA, K. et al. 2020.

Quando o paciente se encontra no estágio mais avançado da DRC, no qual é necessário instituir o tratamento dialítico, a quantidade de urina produzida é muito pouca ou nenhuma, sendo o excesso de líquido corporal removido nos dias em que o paciente realiza HD (geralmente três vezes por semana). Os efeitos a longo prazo do ganho de peso entre as diálises são bastante nocivos, podendo levar à hipertensão arterial de difícil controle e insuficiência cardíaca. Assim, reduzir a ingestão de líquidos é essencial para controlar o ganho de peso interdialítico. Em contrapartida, a restrição hídrica contribui para o quadro de constipação intestinal (IKEE, R.; YANO, K.; TSURU, T. et al. 2019).

A constipação intestinal nos pacientes com DRC também pode ser resultado de uma dieta pobre em fibras, especialmente naqueles pacientes que realizam restrições alimentares

para o controle da hipercalemia (elevados níveis de potássio no sangue). No paciente com DRC é comum a ocorrência de desordens no metabolismo do potássio, pois, com a diminuição da função renal, a habilidade de manter as concentrações séricas de potássio dentro das taxas de normalidade é comprometida. A principal consequência da hipercalemia é a ocorrência das arritmias cardíacas, uma complicação grave e que pode ser fatal. O potássio encontra-se distribuído nos alimentos, sendo importantes fontes os alimentos de origem vegetal, como frutas, leguminosas e oleaginosas. Como esses alimentos são fontes importantes de fibras, muitas vezes sua ingestão é comprometida (CUPISTI, A. et al. 2018).

Em contrapartida, a constipação representa um impacto negativo importante no manejo da hipercalemia nessa população. O potássio é absorvido principalmente no duodeno e jejuno, sendo sua absorção intestinal de aproximadamente 90%. Na DRC os rins são incapazes de excretar a carga dietética de potássio, ocorrendo assim uma excreção fecal compensatória. Uma série de estudos de equilíbrio de potássio demonstrou que a excreção de potássio nas fezes foi 3 vezes maior em pacientes em HD em comparação com controles saudáveis, correspondendo a aproximadamente 80% do potássio dietético para alguns pacientes em HD (HAYES JR, C. P. 1967 ; MATHIALAHAN, T. et al. 2005). Assim, com o avanço da DRC, o intestino assume um papel muito importante na manutenção do equilíbrio do potássio, aumentando sua excreção (KIRSZTAJN, G. M. et al. 2014)

O desequilíbrio da microbiota intestinal, conhecido como disbiose intestinal, é outra condição presente nos pacientes com DRC, resultado da combinação de fatores como uremia (que altera o meio ambiente intestinal), a restrição dietética de alimentos ricos em fibras e o uso de diversos medicamentos (MAFRA, D.; BARROS, A.; FOUQUE, D. et al. 2013; IKEE, R.; YANO, K.; TSURU, T. et al. 2019). A disbiose intestinal na DRC é caracterizada pela expansão de espécies que produzem substâncias nocivas como as toxinas urêmicas indoxil sulfato (IS), p-cresil sulfato (p-Cs) e ácido indol 3- acético (AIA), e contração de espécies que geram metabólitos benéficos como os AGCC (acetato, propionato e butirato). Este cenário está associado à progressão da DRC, inflamação e mortalidade nos pacientes com DRC (LEKAWANVIJIT, S. et al. 2010; ROSSI, M. et al. 2015; BLACK, A. P. et al. 2018).

Toxinas urêmicas são excretadas principalmente pelos rins e, portanto, se acumulam nos pacientes com DRC à medida que a função renal se deteriora, sendo este acúmulo agravado pela constipação intestinal (SUMIDA, K.; YAMAGATA, K.; KOVESDY, C. P. 2020). A relação entre disbiose e constipação intestinal ainda não foi satisfatoriamente elucidada, mas parece ter como elo as toxinas urêmicas induzindo dismotilidade intestinal via efeitos pró inflamatórios (IKEE, R.; YANO, K.; TSURU, T. 2019). Resultados de estudos clínicos apóiam

esta hipótese. Em 43 pacientes com DRC na fase não dialítica, Ramos et al. (2020) relataram que elevados níveis séricos de p-CS foram associados à constipação intestinal. Descobertas semelhantes foram relatadas em pacientes em HD e DP (NAKABAYASHI, I. et al. 2011; PEREIRA, N. et al. 2020).

O hiperparatireoidismo secundário, uma complicação decorrente da alteração do metabolismo de cálcio e fósforo, muito comum em pacientes com DRC, também pode ocasionar constipação devido à redução na excitabilidade neuromuscular por alterados níveis de cálcio. (EBERT E. C. 2010). Já no diabetes mellitus, com a neuropatia autonômica e entérica, há maior probabilidade de motilidade colônica alterada, o que pode estar associado à prevalência potencialmente aumentada de constipação por trânsito lento em diabéticos (PIPPER, M.; SAAD, R. J. 2017).

Já entre as medicações utilizadas por essa população que possam estar associadas com constipação, destaca-se o carbonato de cálcio, que é frequentemente utilizado por pacientes em HD como quelante de fósforo (LIU, Z. et al. 2015). A constipação também pode estar relacionada ao uso de analgésicos opióides, que se ligam a receptores no intestino grosso, causando retardo na peristalse e inibição da secreção do peptídeo intestinal vasoativo, levando à formação de fezes endurecidas e secas (MÉSIA, R. et al. 2019). Os bloqueadores de cálcio também podem atuar sobre o músculo liso gastrointestinal e resultar na diminuição da força de contração muscular, fazendo com que as fezes se movam lentamente. Os anticonvulsivantes e antidepressivos, por outro lado, podem diminuir a motilidade gastrointestinal por ação no sistema nervoso central. Os diuréticos (especialmente em altas doses) podem esgotar o equilíbrio de fluidos no intestino e, alguns antiácidos, que contêm alumínio e cálcio, também podem causar constipação intestinal (KSTZUNG, B.; TREVOR, A. J. 2015).

Também, a ausência ou baixo nível de atividade física podem contribuir com o quadro de constipação intestinal. Estudos observacionais e epidemiológicos têm demonstrado que pacientes em HD apresentam baixo nível de atividade física (MALLAMACI, F.; PISANO, A.; TRIPEPI, G. 2020). A atividade física estimula os movimentos intestinais, reduzindo o tempo de trânsito colônico (MUGIE, S.; BENNINGA, M. A.; DI LORENZO, C. 2011). Além disso, atividade física pode alterar o nível de hormônios sexuais endógenos, que regulam o tempo de trânsito do cólon (CHAN, MEI-FEN et al. 2007).

Assim, a constipação na DRC é de natureza multifatorial e, portanto, seu tratamento torna-se um desafio. Efetivas opções precisam ser consideradas como parte da abordagem clínica e nutricional destes pacientes. A nutrição de precisão, visando alcançar demandas individuais, em detrimento de dietas generalistas muito restritivas, precisa ser incorporada no

tratamento dos pacientes com DRC.

1.3 Polidextrose

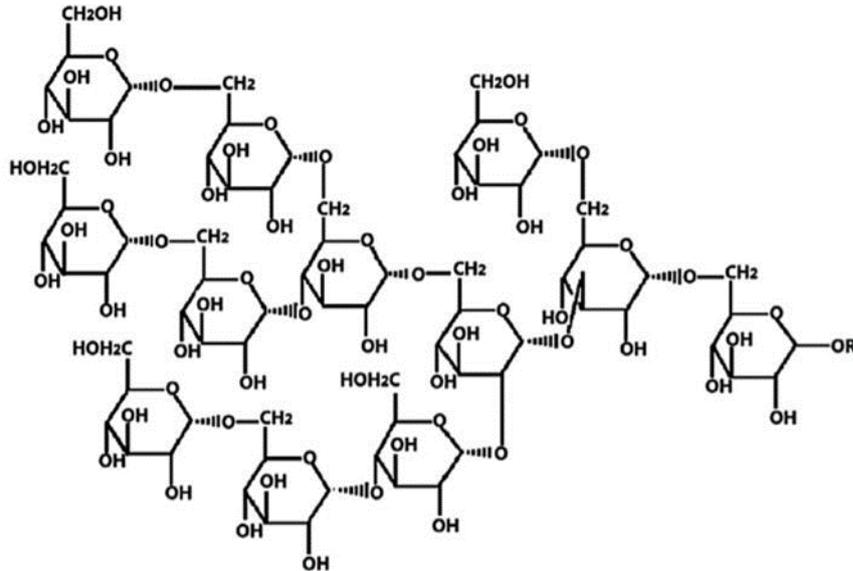
As fibras alimentares são classificadas de acordo com a fonte primária de alimento, estrutura química, solubilidade em água, viscosidade e fermentabilidade (DHINGRA, D. et al. 2012). Em geral, são carboidratos indigeríveis e não absorvidos, divididos em dois tipos de fibra alimentar: fibra insolúvel e solúvel. A fibra insolúvel é comumente encontrada como celulose, hemicelulose e alguns tipos de β -glucanas, presentes no trigo integral, grãos integrais, macarrão integral, quinoa, arroz integral, cogumelos e alguns vegetais e frutas (Sima et al. 2018). Seu principal efeito é o aumento do volume fecal. Elas não formam géis devido sua insolubilidade em água (LAHTINEN, S. J. et al. 2010). A fibra solúvel é comum como pectina, fruto-oligossacarídeos e β -glucano, encontrada na aveia, cevada, psyllium, nozes, sementes, legumes, cebola, alho, batata e arroz (SIMA, P.; VANNUCCI, L.; VETVICKA, V. et al. 2018). Esse tipo de fibra é benéfico na redução do colesterol sanguíneo e na diminuição dos níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade, interrompendo a circulação entero-hepática dos sais biliares (ESWARAN, S.; MUIR, J.; CHEY, W. et al. 2013).

Determinadas fibras solúveis e insolúveis são fermentadas no trato gastrointestinal, atuando como prebiótico, impactando as atividades metabólicas microbianas e a composição das comunidades bacterianas, com a produção de produtos finais da fermentação (SLAVIN, J. L. 1987). De acordo com as recomendações da Dietary Reference Intakes (DRIs), recomenda-se a ingestão de 14g de fibra por 1000 kcal para prevenir doenças cardiovasculares ou 25g para mulheres adultas e 38g para homens adultos (SLAVIN, J. L. 1987). As diretrizes dietéticas para pessoas com DRC muitas vezes falham em fazer qualquer recomendação sobre a ingestão de fibras. (SU, G. et al. 2002). Talvez devido às fontes de alimentos ricos em fibras também serem uma fonte de potássio, existe a preocupação de que as pessoas com DRC avançada possam estar em risco de hipercalemia se consumirem muitos alimentos vegetais.(THOMSEN, B. B. et al. 2018)

A PDX é um polímero sintético de glicose de baixa digestibilidade que pode produzir efeitos fisiológicos semelhantes aos das fibras solúveis. A estrutura química da PDX é complexa, altamente ramificada, com grau de polimerização variável e aleatório, com aproveitamento energético de 1 kcal/g. É um polissacarídeo de alto peso molecular, cerca de 2.000 daltons. A PDX é resultado da policondensação em massa de glicose e sorbitol fundida a vácuo. Usada como agente de volume e texturização e ingrediente de fibra solúvel em muitos

produtos alimentícios em todo mundo (AUERBACH, M. H. et al. 2007). É sintetizada por polimerização aleatória, formada por 12 unidades de glicose, e as moléculas são ligadas por uma combinação de α - e β -ligações 1→2, 1→3, 1→4 e 1→6. A ligação 1,6-glicosídica, a última ligação, é a mais prevalente, e a fórmula molecular é $(C_6H_{10}O_5)_n(3,15,16,76)$ (Lahtinem et al. 2010). A estrutura representativa da PDX é mostrada na **Figura 2**.

Figura 2: Estrutura representativa da polidextrose.



Fonte: BOLER, B. M. V. et al. 2011.

A configuração da PDX confere as seguintes características físico-químicas: não viscosidade e solubilidade total em água (Canfora, B. 2015) e não pode ser hidrolisada por enzimas digestivas e ácido gástrico. Por não ser digerida pelas enzimas do trato gastrointestinal, a PDX tem disponibilidade calórica reduzida em relação aos carboidratos convencionais, e suas propriedades tecnológicas favoráveis são usadas na indústria como um agente de volume semelhante à sacarose. (BURDOCK, G. A.; FLAMM, W. G. 1999)

Ao atingir o cólon, a PDX pode ser parcialmente fermentada pela microbiota intestinal (BOLER, B. M. V. et al. 2011). Desempenha assim atividade prebiótica, beneficiando o hospedeiro ao estimular o crescimento ou a atividade de determinadas espécies de bactérias no trato gastrointestinal, melhorando a saúde intestinal (BOLER, B. M. V. et al. 2011; LAHTINEN, S. J. et al. 2010).

De maneira geral, a fermentação envolve múltiplas reações e processos metabólicos de decomposição microbiana anaeróbica da matéria orgânica, produzindo energia metabolizável para o crescimento microbiano e outros produtos utilizados pelo hospedeiro. Muitos fatores

podem afetar a fermentação, incluindo a composição da microbiota, a preferência de cada microrganismo para metabolizar e a disponibilidade de outros substratos, por exemplo, proteínas não digeridas (PATNODE, M. L. et al. 2019).

A fermentação da PDX pode promover aumento do volume fecal, amolecimento das fezes, aumento das concentrações fecais de AGCC e, aumento dos táxons de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com redução de Bacteroides fecais (BELOSHAPKA, AN.; WOLFF, AK.; SWANSON, KS. 2012). Além disso, a PDX diminui o pH do cólon proporcionando benefícios ao ambiente intestinal e à saúde do hospedeiro (MAKELAINEN, H. S. et al. 2007).

1.4 Polidextrose e Constipação Intestinal

Controlar a constipação é um desafio. As recomendações incluem mudanças no estilo de vida, aumento da ingestão de água, mudanças na dieta e atividade física. Se tais intervenções falharem, uma abordagem farmacológica, como o uso de laxantes, geralmente é iniciada (DUCAN, P. et al. 2018).

A PDX tem sido considerada recentemente uma alternativa terapêutica adjuvante. Alguns estudos testaram os efeitos da suplementação de PDX na função intestinal de indivíduos constipados e tiveram resultados variáveis. No estudo de HENGST et al. (2009), 45 indivíduos saudáveis foram suplementados com 8g/dia de PDX durante oito semanas. Verificou-se que a suplementação com PDX reduziu significativamente o tempo de trânsito orofecal e melhorou a consistência das fezes em indivíduos constipados.

MAGRO et al.(2014) realizou um estudo com 47 indivíduos saudáveis com constipação crônica, de ambos os sexos e com idades entre 18 a 45 anos, suplementados com uma combinação de 3,6g de PDX + L. Acidophilus NCFM R e B. Lactis HN019 em 180ml de iogurte sem sabor com, no mínimo, 109 unidades formadoras de colônias (UFC) por cepa por porção, durante 14 dias. Observou-se diminuição significativa do tempo de trânsito orofecal, demonstrando ser uma opção para o tratamento da constipação.

No estudo realizado por RIBEIRO et al. (2011), 129 crianças saudáveis de 9 a 48 meses de vida, receberam uma fórmula à base de leite de vaca (controle) ou a mesma fórmula suplementada com uma mistura prebiótica de PDX e galactoligossacarídeos (GOS), 0,5g de cada por porção (PDX/GOS), durante 108 dias. A suplementação de PDX/GOS não provocou produção excessiva de gás ou eventos adversos, apoiando a segurança dessa mistura prebiótica. O resultado foi o amolecimento das fezes e o aumento da frequência de evacuações (3 fezes moles por dia sem quaisquer outros sintomas), o que pode ter uma aplicação importante no

tratamento e prevenção da constipação funcional.

TOPOROVSKI et al. (2021) avaliaram o efeito da mistura de 4,17g de PDX e 0,45g de frutooligossacarídeo em 77 crianças constipadas, entre 4 e 8 anos de idade, durante 45 dias. Os resultados mostraram que a mistura aumentou a frequência de evacuações a partir do 15º dia, houve uma diminuição na frequência de fezes secas tipo 1 e 2 de Bristol (68,8%, 7,8%). A proporção de crianças com sintomas de dor abdominal diminuiu de 84,2% para 2,6% ao final do estudo. A tolerabilidade foi boa e os efeitos adversos foram baixos. A limitação do estudo foi a falta de um grupo controle tratado com placebo.

Um estudo realizado por BOLER et al. (2011) avaliou os resultados fisiológicos digestivos induzidos por fibras funcionais fornecidas a homens adultos saudáveis. Vinte e um homens receberam PDX ou fibra de milho solúvel (FMS) (21g/d) ou nenhuma fibra suplementar (sem controle de fibra, SCF), por 21 dias. Foi observado que flatulência e distensão foram maiores quando os indivíduos consumiram PDX ou FMS. O peso seco fecal tendeu a ser maior, quando os indivíduos consumiram PDX em comparação com SCF. As fibras funcionais levaram a um aumento de 1,4 e 0,9g (PDX e FMS, respectivamente) na massa seca fecal por grama de ingestão de fibra suplementar. As concentrações fecais de acetato, propionato e butirato foram menores quando os indivíduos consumiram PDX em comparação com FMS e SCF.

JIE et al. (2000) realizaram um estudo envolvendo 120 indivíduos saudáveis com constipação, onde foram avaliados os efeitos da ingestão de 4g, 8g e 12g de PDX/ dia, ou placebo, por 28 dias, nos índices bioquímicos clínicos, função intestinal, peso das fezes, pH das fezes e produção de AGCC. A PDX não teve efeito significativo nos índices bioquímicos do sangue. A função intestinal (frequência e facilidade de defecação) melhorou significativamente e não houve relatos de distensão abdominal, cólicas abdominais, diarreia ou hipoglicemia. O peso fecal (úmido e seco) aumentou e o pH fecal diminuiu. A produção de AGCC aumentou com a ingestão de PDX.

Outro estudo, com o objetivo de avaliar as mudanças fisiológicas (tempo de trânsito) e clínicas (sintomas gastrointestinais) após a suplementação de PDX, envolveu 119 indivíduos com constipação crônica, suplementados com 8g e 12g de PDX por dia, durante 4 semanas. Não houve mudança significativa no tempo de trânsito intestinal, na frequência ou consistência das fezes entre os grupos (DUCAN, P. et al. 2018).

TIM et al.(2009) conduziram um estudo randomizado utilizando 20g/d de PDX em homens e mulheres saudáveis e teve como resultado o aumento do peso das fezes e na frequência de evacuações. Esse resultado pode ser explicado pois a fermentação gradual da

PDX por bactérias do cólon leva à produção sustentada de AGCCs (acetato, propionato e butirato), os quais contribuem para o alívio da constipação, diminuição do pH intestinal e inibição da fermentação putrefativa. Além disso, devido sua excelente capacidade de retenção de água, a PDX promove aumento do peso úmido da massa fecal e aumento do peristaltismo intestinal (ROYTIO, H; OUWEHAND, A. C. 2014; DO CARMO, M. et al. 2016).

Ainda são escassos os estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de PDX na função intestinal de indivíduos constipados e, a maioria envolve indivíduos saudáveis. Alguns resultados sugerem que a PDX pode atenuar os sintomas de constipação intestinal. Contudo, que seja de nosso conhecimento, apenas um estudo explorou os efeitos da PDX em pacientes com DRC. SHIMADA et al.(2015) avaliaram o hábito intestinal de pacientes japoneses em HD com a ingestão de 10g de PDX/d por 8 semanas. O estudo teve como resultado facilidade na evacuação, com a produção de fezes moles, aumento da frequência fecal, sem sintomas gastrointestinais adversos. A figura 3 apresenta as principais causas e consequências da constipação intestinal na DRC, assim como os possíveis efeitos da PDX como estratégia para atenuar os sintomas da constipação nesses indivíduos.

Figura 3: Polidextrose (PDX) como estratégia não farmacológica para atenuar os sintomas de constipação intestinal em pacientes com DRC.



Fonte: MAFRA et al., 2022.

1.5 Justificativa

Durante o tratamento dialítico, observa-se o agravamento de condições relacionadas à

disfunção renal e a constipação intestinal é uma delas. O desconforto causado pela constipação pode exercer impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo. De acordo com a Kidney Health Initiative¹, os pacientes com doença renal identificam a necessidade de aliviar sintomas como uma área-chave de pesquisa.¹

As estratégias não farmacológicas, incluindo a dieta, são consideradas o tratamento de primeira linha para a constipação devido ao seu baixo custo e menos efeitos colaterais em comparação com os medicamentos laxativo. No entanto, poucos estudos investigaram estratégias nutricionais para tratar esse sintoma em pacientes com função renal reduzida ou naqueles em terapia dialítica (LAMMERHARDT, N.; HASHEMI, P.; MISCHNICK, P. et al. 2020; RAMOS, C. et al. 2020).

Neste contexto, a PDX surge como uma alternativa de um tratamento adjuvante. Evidências sugerem potencial benefício para a prevenção e tratamento da constipação. Mais estudos clínicos precisam ser realizados nessa população. O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da suplementação com PDX a curto prazo na função intestinal e na qualidade de vida de pacientes com DRC em HD.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar os efeitos da suplementação com PDX na função intestinal de pacientes com DRC em HD.

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar a frequência de pacientes constipados;
- Avaliar, antes e após a suplementação com PDX:
 - Exames laboratoriais de rotina;
 - Concentrações plasmáticas de citocinas inflamatórias (IL-6 e TNF- α);
 - Impactos da constipação na qualidade de vida.

3. MÉTODOS

3.1 Considerações Sobre os Aspectos Éticos

A pesquisa foi realizada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 11.1), de acordo com os Comitês Locais de Ética em Pesquisa e com Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 (Conselho Nacional de Saúde), com base nas diretrizes da Declaração de Helsinque e da Associação Médica Mundial sobre pesquisar. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina/UFF, número do parecer:4.808.965 (Anexo 10.1). Esta pesquisa foi registrada no ClinicalTrials.gov sob o número NCT05336305.

3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, em que foram eleitos pacientes com DRC em HD, de ambos os sexos, da Davita Serviços de Nefrologia Cabo Frio LTDA – Cabo Frio/RJ Brasil, realizado no período de 2021 a 2022. O cálculo amostral foi realizado por meio do software G-Power 3.1, sendo o poder de teste de 80%, considerando a frequência de constipação como desfecho principal (Zhong J, 2000), nível de significância de 5% (bicaudal), tamanho do efeito de 1,49. A amostra obtida foi de 18 pacientes (9 em cada grupo). Os desfechos primários foram medidas envolvendo sintomas de constipação, avaliados por formulário, e os desfechos secundários foram biomarcadores de inflamação. A randomização foi ocultada do pesquisador e dos participantes até que as análises principais fossem concluídas.

Dados demográficos e clínicos foram obtidos por análise do prontuário do paciente e por entrevista. Todos os participantes foram previamente informados que participariam da pesquisa na qualidade de voluntários e também sobre a utilização do material biológico que foi coletado em duas ocasiões distintas (antes e após a intervenção).

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos homens e mulheres com DRC na faixa de 18 a 65 anos, em HD há pelo menos seis meses, tendo fístula arteriovenosa como acesso para diálise e em acompanhamento nutricional regular (com prescrição dietética de 25-35kcal/kg/dia e proteína de 1,0 – 1,2g de proteína/kg/dia).

Pacientes com doenças auto-imunes ou infecciosas, diabetes, câncer, HIV, mulheres

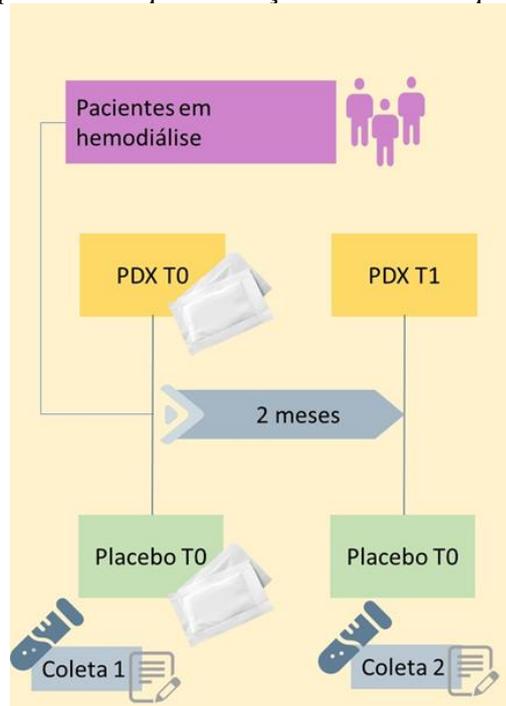
grávidas ou lactantes, pacientes em uso de drogas catabólicas ou antibióticos, medicamentos laxativos, pré, pro ou simbióticos, aqueles com cateter de acesso, pacientes com histórico sério de distúrbios gastrointestinais ou complicações como doença de Crohn, doença celíaca, síndrome do intestino irritável e diarreia crônica não foram incluídos no estudo.

3.4 Delineamento Experimental

Neste ensaio clínico, os pacientes com DRC em HD foram randomizados (2:1) em 2 grupos para receberem 2 sachês/dia contendo 6g de PDX cada um (dose total diária de 12g), ou controle (amido de milho, dose total diária de 8g), os pacientes recebiam sachês semanalmente para uso diário durante 60 dias (Figura 4). A PDX foi produzida pela farmácia de manipulação FLORIEN (São Carlos, São Paulo, Brasil), testada e inspecionada sob condições controladas e estabelecidas pelo Sistema de Qualidade da empresa. Os pacientes foram suplementados entre agosto e setembro de 2021. A PDX foi misturada com a bebida (água ou suco) no café da manhã e lanche da tarde. Nos dias de diálise, os pacientes receberam a suplementação durante a sessão de HD.

Durante o período de intervenção, os pacientes foram contatados semanalmente por telefone com intuito de estimular a adesão ao tratamento e se observar possíveis efeitos adversos ou intolerâncias. Ao final do estudo foi realizada a contagem de sachês remanescentes. Com a diferença entre os sachês oferecidos em dois meses de tratamento e os sachês que sobraram ao final, foi possível estabelecer o percentual de adesão de cada paciente.

Figura 4: Esquema de suplementação de PDX em pacientes em HD.



3.5 Diagnóstico de Constipação

O diagnóstico de constipação intestinal foi baseado nos critérios diagnósticos recomendados pelo Comitê de Trabalho Internacional (Roma IV) (Anexo 10.2), que define constipação funcional como a presença de dois dos seguintes critérios:

- Esforço durante mais de um quarto (25%) de defecações;
- Fezes duras ou volumosas (Bristol 1-2) mais do que um quarto (25%) das defecações;
- Sensação de evacuação incompleta mais de um quarto (25%) das defecações;
- Sensação de obstrução / bloqueio anorretal mais de um quarto (25%) das defecações;
- Manobras manuais para facilitar mais de um quarto (25%) das defecações;
- Menos de três evacuações espontâneas por semana.

Fezes moles raramente estão presentes sem o uso de laxantes e o paciente apresenta critérios insuficientes para o diagnóstico da síndrome do intestino irritável, embora dor abdominal e/ou distensão abdominal podem estar presentes, mas não são sintomas predominantes. Os critérios devem ter sido cumpridos nos últimos três meses, com início do sintoma pelo menos seis meses antes do diagnóstico.

A Escala de Bristol apresenta, através de imagens, os diversos tipos de consistência das fezes. O escore vai do tipo 1, fezes separadas e de aspecto ressecado, ao tipo 7, fezes aquosas. Os escore 1 e 2 são considerados indicativos de constipação; os tipos 3, 4 e 5 são indicativos de

consistência normal; e os tipos 6 e 7 diarreia (Anexo 10.3). O voluntário foi instruído a indicar qual dos escores mais representava a consistência das suas fezes. Essa escala foi apresentada ao paciente junto ao critério de Roma IV.

3.6 Avaliação dos Sintomas e Impacto da Constipação na Qualidade de Vida

Antes e após o período de intervenção foram aplicados os seguintes questionários, aplicados pelo mesmo entrevistador:

- **PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms):** O PAC-SYM é consistente, válido e responsivo à mudança, sendo um instrumento abrangente capaz de avaliar a eficácia do tratamento da constipação. Este instrumento possui 12 questões agrupadas em três domínios: sintomas abdominais, sintomas retais e sintomas fecais. Eles são pontuados em uma resposta Likert de cinco pontos com escalas que variam de 0 a 4. O valor total é obtido através da divisão do valor total atingido pelo número de questões completadas. Este valor deverá variar entre 0 e 4. Quanto menor for o valor obtido, menos incomodativo será o sintoma (Anexo 10.4) (YIANNAKOU et al. 2017).
- **PAC-QoL (Patient Assessment of Constipation Quality of Life):** Este instrumento avalia a constipação por meio da avaliação diária da saúde individual. É um instrumento composto por 28 questões que mensuram o impacto que a constipação teve na vida diária nas últimas duas semanas. O PAC-QoL é uma avaliação breve, mas abrangente, da carga da constipação no bem-estar dos pacientes, pontuada em uma escala de resposta Likert de cinco pontos, variando de 0 a 4. Essa ferramenta possui 4 domínios: desconforto físico, desconforto psicossocial, preocupações e satisfações. Escores mais altos significam maiores efeitos negativos na qualidade de vida. Estudos multinacionais demonstram que o PAC-QoL é consistente, válido e responsivo a melhorias ao longo do tempo (Anexo 10.5) (MARQUIS, P. et al. 2005).

Foi entregue um diário de funcionamento intestinal para ser preenchido durante o período de suplementação para o indivíduo avaliar e descrever aspectos de suas fezes.

3.7 Avaliação do Estado Nutricional

Devido a Pandemia da COVID-19 e as recomendações do Conselho Federal de Nutricionistas, a avaliação do estado nutricional foi realizada a partir da coleta de dados antropométricos obtidos nos prontuários dos pacientes. Foram coletadas informações a respeito

do peso corporal e estatura. O estado nutricional foi avaliado segundo o índice de massa corporal (IMC), obtido pela razão entre o peso e o quadrado da estatura, e sua classificação seguiu o proposto pela Organização Mundial de Saúde. Foi utilizada a plataforma de pesagem eletrônica da marca Detecto Scale.

3.8 Avaliação da Ingestão Alimentar

A ingestão energética, de macronutrientes e fibras foi estimada no baseline, pela técnica de Recordatório Alimentar de 24 horas (Anexo 10.6) de 3 dias (2 dias de semana e 1 dia de final de semana). A análise da ingestão energética total (kcal/kg), carboidratos, lipídios, proteínas, fósforo, potássio, sódio, cálcio, ferro, vitamina D e fibras foram estimadas por meio do software NutWin®. Os valores dietéticos foram analisados de acordo com o KDOQI, 2020.

3.9 Coleta de Sangue, Análise de Marcadores Inflamatórios e Parâmetros Bioquímicos

As amostras de sangue foram coletadas em tubos Vacutainer®, contendo ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) como anticoagulante, antes do início do procedimento dialítico e imediatamente após punção da fístula arteriovenosa. O plasma foi obtido após centrifugação a 2500 rpm por 10 minutos a 4°C e armazenado a -80°C até posterior análise.

- **Marcadores inflamatórios:**

Para dosagem de IL-6 e TNF-alfa (TNF- α) foram utilizados kits comerciais ELISA (R&D Systems® e ELABSCIENCE), conforme recomendação do fabricante.

- **Parâmetros de rotina:**

Os níveis plasmáticos dos parâmetros bioquímicos como uréia, creatinina, albumina, sódio, hematócrito, hemoglobina, ferro, ferritina, transferrina, cálcio e PTH foram analisados através de exames de rotina mensais feitos na própria clínica de hemodiálise Davita.

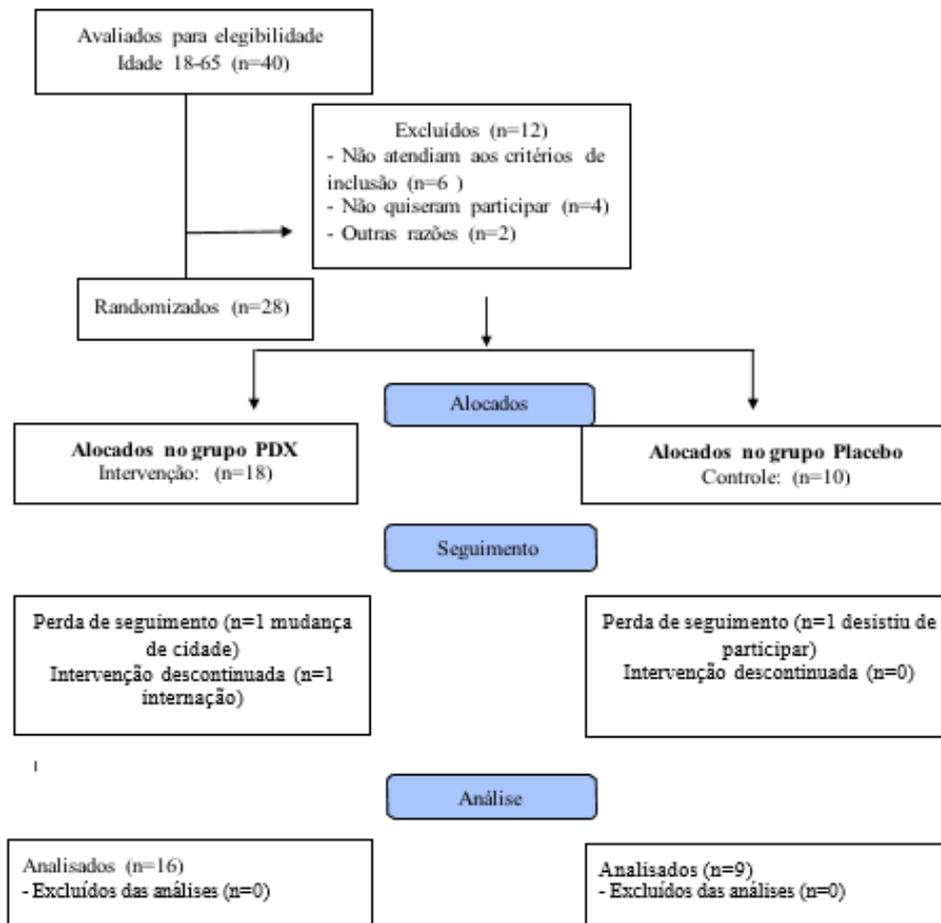
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a distribuição de normalidade das variáveis. Os resultados foram expressos como mediana (intervalo interquartil). Foi utilizado Teste-t pareado ou teste de Wilcoxon para avaliar a diferença nas variáveis de interesse em decorrência da intervenção. Os testes foram fixados com valores de confiança em 95% ($p < 0,05$) sendo considerados significativos. O método Tukey Honest Significant Difference (HSD) foi usado para corrigir os valores de p pelo número de comparações. O software R versão 4.1.1, pacotes 'lme4', 'emmeans', e suas dependências foram usados para realizar as análises estatísticas.

5. RESULTADOS

Um total de 25 pacientes completaram o estudo (**Figura 5**), sendo 16 pacientes do grupo PDX e 9 pacientes do grupo controle. A suplementação teve boa tolerabilidade e nenhum efeito adverso foi observado durante o período de suplementação com PDX.

Figura 5: Diagrama de fluxo CONSORT. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.



Em relação à medicação, apenas um paciente do grupo PDX recebeu agente hipolipemiante. O carbonato de cálcio foi prescrito em 89% dos pacientes do grupo controle e 81,2% no grupo PDX. Sevelamer foi prescrito em 22% dos pacientes no grupo controle e 56% no grupo PDX. Quatro pacientes do grupo PDX receberam calcitriol. Estimulantes da eritropoiese foram prescritos em 56% do grupo controle e em todos os pacientes do grupo PDX. O hidróxido de ferro foi prescrito em 56% do grupo controle e em 94% do grupo PDX. Não houve diferença significativa no uso de medicamentos entre os dois grupos. Não houve alteração das prescrições durante o estudo.

A Tabela 1 mostra as características gerais dos grupos PDX e controle no baseline. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupo. No grupo PDX 6,25% dos pacientes apresentavam desnutrição, 37,5% estavam eutróficos, 12,5% apresentavam sobrepeso e 43,75% eram obesos de acordo com o IMC. Já no grupo controle, 11,1% dos pacientes eram eutróficos, 55,6% sobrepeso e 33,3% obesos, também segundo o IMC. Em relação à etiologia da DRC, em ambos os grupos a nefrosclerose hipertensiva configurou-se como a principal causa da doença.

Tabela 1: Características gerais dos grupos controle e PDX no baseline.

| Variáveis | Total | Controle (n=9) | PDX (n=16) | p valor |
|--------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Gênero (F/M) n,% | 15 (60%)/10 (40%) | 6 (66,7%)/3 (33,3%) | 9 (56,2%)/7 (43,8%) | 0,932 |
| Idade (anos) | 46,0 (15,0) | 44,0 (6,0) | 48,5 (15,5) | 0,444 |
| Tempo em HD (meses) | 48,0 (96,0) | 36,0 (22,0) | 66,0 (109,5) | 0,140 |
| IMC (Kg/m ²) | 27,3 (7,8) | 27,8 (5,5) | 26,9 (12,37) | 0,865 |
| Etiologia | | | | |
| HAS (%) | 20,0 (80,0) | 8,0 (88,9) | 12,0 (75,0) | - |
| Rejeição (%) | 1,0 (4,0) | 0,0 (0,0) | 1,0 (6,2) | - |
| Rins Policísticos (%) | 1,0 (4,0) | 1,0 (11,1) | 0,0 (0,0) | - |
| Outras (%) | 1,0 (4,0) | 0,0 (0,0) | 1,0 (6,2) | - |
| Indeterminada (%) | 2,0 (8,0) | 0,0 (0,0) | 2,0 (12,5) | - |

Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil). Valor de p está refletindo as diferenças das variáveis entre os grupos intervenção e controle; F: feminino; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HD: hemodiálise; IMC: índice de massa corporal; M: masculino.

Como se pode observar na tabela 2, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos dados de ingestão alimentar e aos parâmetros bioquímicos no baseline. Tanto os homens quanto as mulheres, de ambos os grupos, apresentaram ingestão de fibras inferior à recomendação.

Tabela 2: Variáveis bioquímicas, ingestão alimentar e marcadores inflamatórios dos grupos controle e PDX no baseline.

| Variáveis | Total | Controle (n=9) | PDX (n=16) | p valor |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|---------|
| Bioquímicas | | | | |
| P (mg/dL) | 4,8 (2,5) | 5,9 (3,6) | 4,6 (1,6) | 0,054 |
| K (mEq/L) | 4,9 (0,9) | 4,8 (0,5) | 5,1 (0,9) | 0,411 |
| Na (mEq/L) | 139,0 (3) | 139,0 (4) | 138,5 (3,0) | 0,730 |
| Ur (mg/dL) | 37,7 (33,1) | 37,7 (41,0) | 38,4 (29,0) | 0,610 |
| Alb (g/dL) | 4,0 (0,3) | 4,0 (0,2) | 4,0 (0,2) | 0,668 |
| Ht (g/L) | 32,9 (6,1) | 32,8 (5,5) | 32,9 (6,1) | 0,651 |
| Hb (g/L) | 10,6 (1,5) | 10,6 (1,4) | 10,5 (1,7) | 0,630 |
| Fe (mg/dL) | 61,0 (32,0) | 60,0 (28,0) | 62,0 (37,7) | 0,712 |
| Ferritina (mg/dL) | 279,6 (741,4) | 162,6 (204,2) | 730,0 (884,1) | 0,057 |
| SatTransf (mg/dL) | 23,0 (19,0) | 21,0 (8,0) | 25,5 (24,5) | 0,462 |
| Transf (mg/dL) | 231,0 (53,0) | 236,0 (49,0) | 222,5 (61,5) | 0,282 |
| Ca(mmol/L) | 8,5 (1,1) | 8,4 (1,3) | 8,85 (1,0) | 0,306 |
| PTH (pg/mL) | 424,3 (600,1) | 440,8 (565,4) | 399,1 (571,3) | 0,329 |
| Ingestão alimentar | | | | |
| Kcal/kg | 25,6 (11,1) | 21,9 (11,6) | 27,1 (9,6) | 0,223 |
| Carboidrato(g) | 239,8 (73,3) | 198,4 (111,8) | 250,9 (54,7) | 0,515 |
| Proteína (g) | 92,1 (38,5) | 82,6 (30,1) | 110,3 (38,4) | 0,183 |
| Ptn/kg | 1,21 (0,5) | 1,01 (0,4) | 1,3 (0,6) | 0,121 |
| Lipídeos (g) | 70,3 (23,3) | 72,8 (22,6) | 64,95 (25,6) | 0,671 |
| Fósforo (mg) | 1029,8 (547,0) | 912,3 (176,3) | 1155,2 (456,5) | 0,269 |
| Potássio (mg) | 2645,7 (946,3) | 2389,7 (617,0) | 2777,6 (952,9) | 0,095 |
| Sódio (mg) | 1500,8 (654,2) | 1697,5 (1245,5) | 1488,7 (703,8) | 0,203 |
| Vitamina D(mcg) | 0,6 (0,4) | 0,6 (0,3) | 0,65 (0,3) | 0,475 |
| Cálcio(mg) | 432,5 (289,9) | 432,5 (297,6) | 427,9 (259,5) | 0,713 |
| Ferro(mg) | 14,7 (4,5) | 13,6 (9,8) | 14,7 (3,2) | 0,590 |
| Fibras(g) | 27,3 (12,9) | 27,5 (14,8) | 26,8 (11,7) | 0,843 |
| Homens (g) | 27,5 (2,9) | 28,7 (1,5) | 27,3 (3,9) | 0,980 |
| Mulheres (g) | 15,1 (11,0) | 13,9 (2,2) | 21,9 (17,4) | 0,128 |
| Marcadores Inflamatórios | | | | |
| TNF- α (pg/ml) | 124,5 (67,9) | 125,3 (16,4) | 103,2 (79,4) | 0,600 |
| IL-6 (pg/ml) | 83,9 (40,1) | 84,2 (12,3) | 73,0 (68,0) | 0,947 |

Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil), Valor de p está refletindo as diferenças das variáveis entre os grupos intervenção e controle; k: potássio; Na: sódio; Ur: uréia; Alb: albumina; Ht: hematócrito; Hb: hemoglobina; SatTransf: saturação de transferrina; Transf: transferrina; Ca: cálcio; PTH: paratormônio; Ptn: proteína; Kcal: quilocaloria; TNfa: fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina-6.

Segundo os critérios de ROMA IV, 56,2% dos pacientes do grupo controle e 55,5% no

grupo PDX foram diagnosticados com constipação intestinal. Na tabela 3 são apresentadas variáveis do baseline referentes à avaliação da função intestinal. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle. De acordo com os resultados da Escala de Bristol, 22,2% dos pacientes do grupo controle e 18,8% dos pacientes do grupo PDX relataram fezes com aspecto de constipação (tipo 2) no baseline e foi observado que em ambos os grupos houve prevalência de fezes tipo 3 e 4, considerados de consistência normal. Apesar disso, a maioria dos indivíduos dos dois grupos relatou esforço na evacuação.

Tabela 3: Variáveis do diário de funcionamento intestinal, avaliação dos sintomas da constipação e impacto na qualidade de vida dos grupos controle e PDX no baseline.

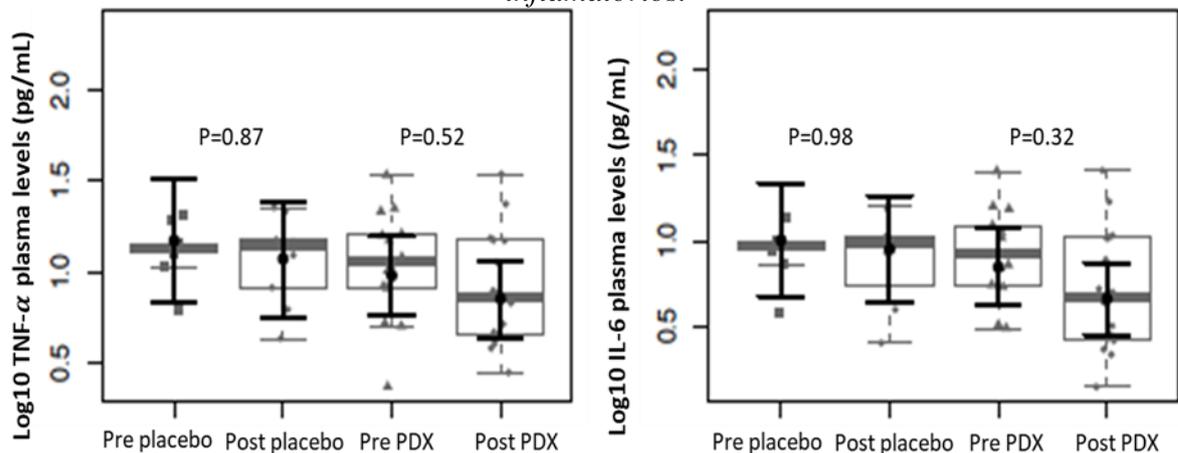
| Variáveis | Total | Controle(n=9) | PDX (n=16) | p valor |
|-----------------------------|------------|---------------|--------------|---------|
| Escala de Bristol | | | | |
| 2 | 5,0 (20%) | 2,0 (22,2%) | 3,0 (18,8%) | 0,976 |
| 3 | 17,0 (68%) | 6,0 (66,7%) | 11,0 (68,8%) | |
| 4 | 3,0 (12%) | 1,0 (11,1%) | 2,0 (12,5%) | |
| Esforço na Evacuação | | | | |
| Não | 8,0 (32%) | 3,0 (33,3%) | 5,0 (31,2%) | 1,000 |
| Sim | 17,0 (68%) | 6,0 (66,7%) | 11,0 (68,8%) | |
| Dor, desconforto | | | | |
| Não | 14,0 (56%) | 6,0 (66,7%) | 8,0 (50%) | 0,699 |
| Sim | 11,0 (44%) | 3,0 (33,3%) | 8,0 (50%) | |
| PAC-SYM | | | | |
| PAC-SYSint.Abd | 1 (0,7) | 1 (0,7) | 1 (0,75) | 0,977 |
| PAC-SYSint. Retais | 0,3 (0,3) | 0 (0,3) | 0,3 (0,3) | 0,339 |
| PAC-SY Sint. Fecais | 1,2 (0,8) | 1,2 (0,4) | 1,2 (0,85) | 0,689 |
| PAC-QoL | | | | |
| PAC-QoL Desc.Fís. | 0,5 (0,2) | 0,7 (0,2) | 0,5 (0,2) | 0,599 |
| PAC-QoL Desc.Psic | 0,5 (0,4) | 0,5 (0) | 0,65 (0,42) | 0,819 |
| PAC-QoL Preoc. | | | | |
| Desc. | 0,9 (0,4) | 1,0 (0,1) | 0,7 (0,75) | 0,330 |
| PAC-QoL Satisf | 1,2 (0,7) | 1,5 (0,5) | 1,2 (0,82) | 0,909 |

Resultados expressos como mediana (intervalo interquartil). Valor de p está refletindo as diferenças das variáveis entre os grupos intervenção e controle. PAC-SYM: avaliação dos sintomas de constipação do paciente; PAC-QoL: avaliação da qualidade de vida na constipação; PAC-SYMSint.Abd: sintomas abdominais; PAC-SYMSint.Retali: sintomas retais; PAC-SYMSint.Fecais: sintomas fecais; PAC-QoL Desc.Fís.: desconforto físico; PAC-QoL Desc.Psic: desconforto psicossocial; PAC-QoL Preoc. preocupações e desconfortos; PAC-QoL Satisf: satisfação.

Não foram observadas alterações significativas após o período de intervenção em

relação às variáveis bioquímicas e de ingestão alimentar. Também não houve mudança significativa nos marcadores de inflamação após dois meses de suplementação com PDX (**Figura 6**).

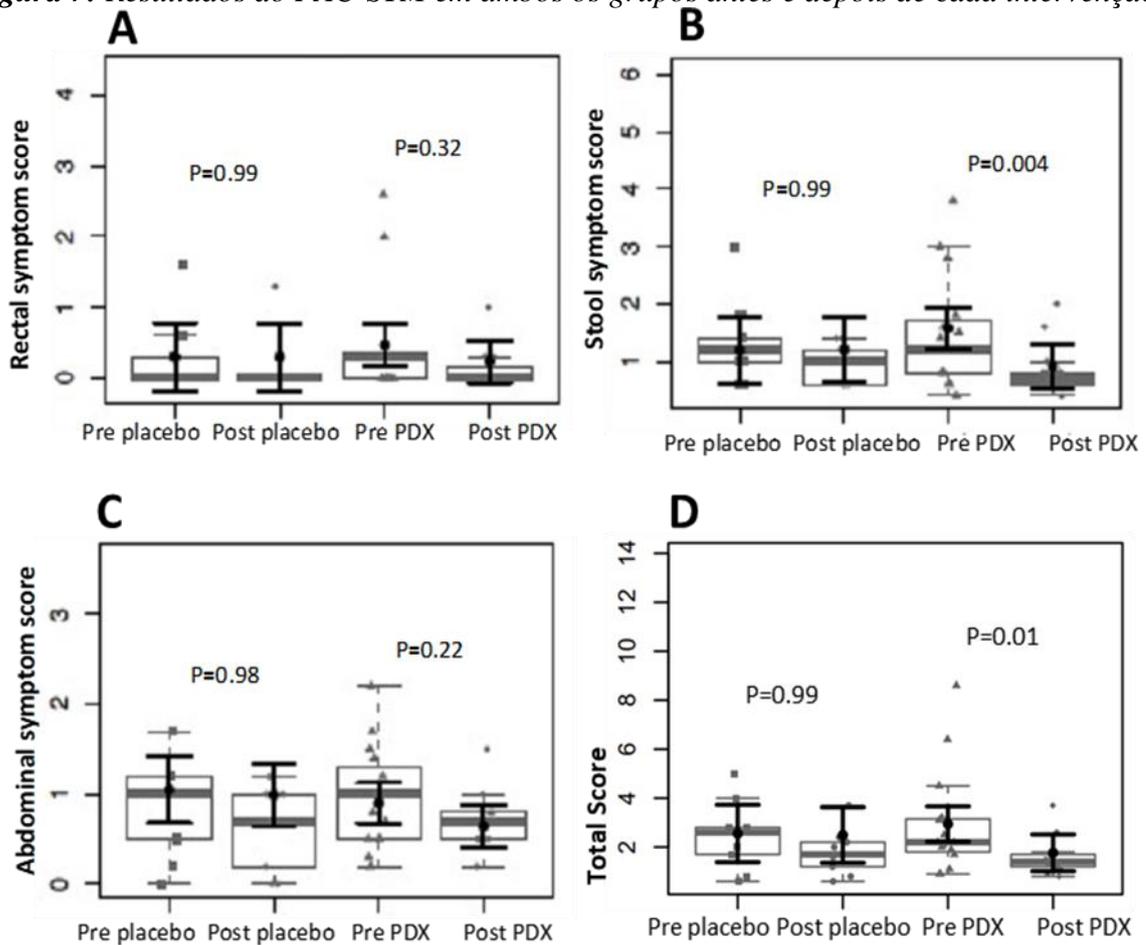
Figura 6: Efeitos da suplementação de PDX nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.



Não houve evidência de diferenças nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 após 2 meses de intervenção em ambos os grupos. O círculo representa o efeito marginal médio esperado para cada grupo, estimado a partir de modelos lineares de efeitos fixos. Os efeitos fixos nos modelos foram o grupo de intervenção, o tempo e sua interação, enquanto o efeito aleatório foi o paciente, e os fatores de confusão foram sexo e idade no baseline. As barras horizontais pretas representam os intervalos de confiança de 95% dos efeitos marginais médios esperados por grupo. Os valores de p foram corrigidos para o número de contrastes/comparações dois a dois usando o método Tukey Honest Significant Difference (HSD).

Antes da intervenção, o escore total do PAC-SYM foi de 2,5 (1,3-3,7) para o grupo placebo e 2,9 (2,2-3,6) para PDX, não havendo diferença entre os grupos. Os resultados das subescalas do PAC-SYM estão representados na **figura 7**. A subescala de pontuação de sintomas fecais (B) ($p=0,004$) e a pontuação total (D) ($p=0,01$) mostraram diferença significativa após a intervenção com PDX. Houve melhora após o uso do PDX, onde os sintomas passaram a ser menos incômodos.

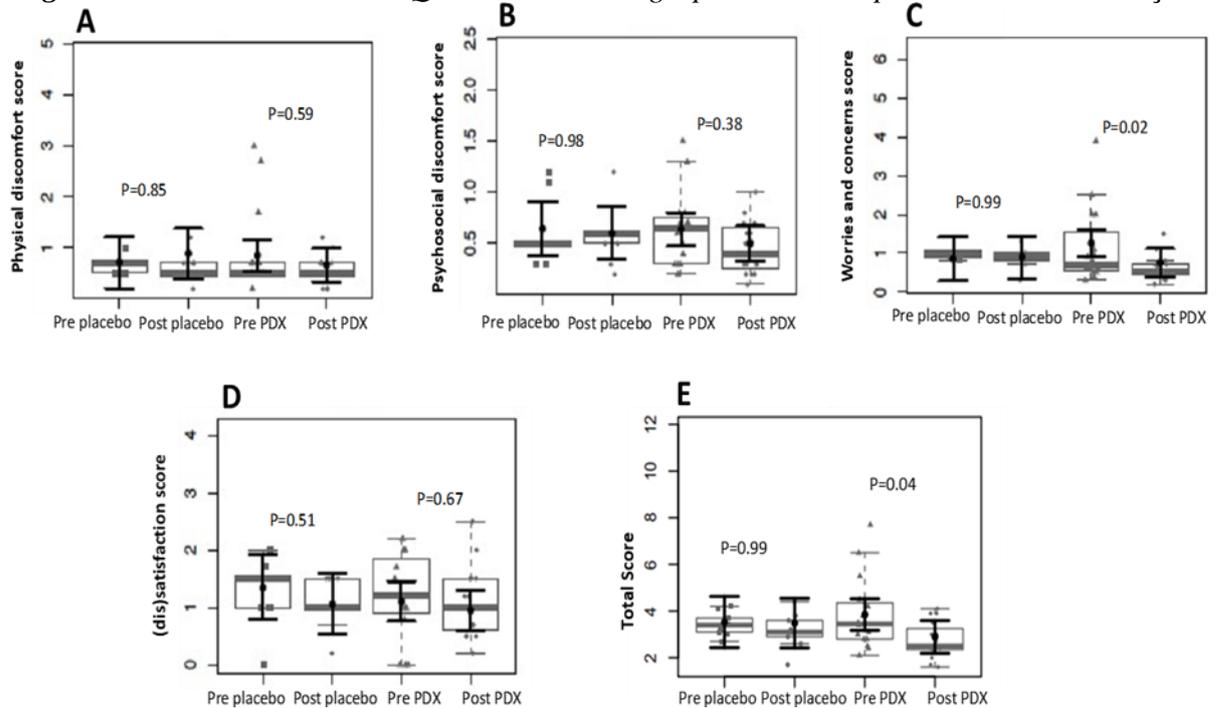
Figura 7: Resultados do PAC-SYM em ambos os grupos antes e depois de cada intervenção.



As distribuições de amostragem de dados são representadas em box plots e strip plots (em cinza). O círculo central (preto) representa o efeito marginal médio esperado para cada grupo estimado a partir de modelos lineares de efeitos fixos. Os efeitos fixos nos modelos foram o grupo de intervenção, o tempo e sua interação, enquanto o efeito aleatório foi o paciente, e os fatores de conclusão foram idade, sexo, tempo de hemodiálise, IMC e recordatório alimentar de 24 horas em 3 dias variáveis na linha de base. As barras horizontais pretas representam os intervalos de confiança de 95% dos efeitos marginais médios esperados por grupo. Os valores de p foram corrigidos para o número de contrastes/comparações dois por dois pelo método Tukey Honest Significant Difference (HSD).

Os resultados do PAC-QoL são apresentados na **figura 8**. Antes da intervenção, o escore total do PAC-QoL foi de 3,5 (2,4-4,6) para o grupo placebo e 3,8 (3,1-4,5) para PDX, não havendo diferença entre os grupos. Observou-se redução significativa na subescala preocupações e desconfortos associadas (C) ($p=0,02$) e no escore total (E) ($p=0,04$) no grupo PDX. No entanto, não houve evidência de diferenças nas subescalas física (A), psicossocial (B) e satisfação (D) após dois meses de intervenção em ambos os grupos.

Figura 8: Resultados do PAC-QoL em ambos os grupos antes e depois de cada intervenção.



As distribuições de amostragem de dados são representadas em box plots e strip plots (em cinza). O círculo central (preto) representa o efeito marginal médio esperado para cada grupo estimado a partir de modelos lineares de efeitos fixos. As barras horizontais pretas representam os intervalos de confiança de 95% dos efeitos marginais médios esperados por grupo. Os efeitos fixos nos modelos foram o grupo de intervenção, o tempo e sua interação, enquanto o efeito aleatório foi o paciente, e os fatores de conclusão foram idade, sexo, tempo de hemodiálise, IMC e recordatório alimentar de 24 horas em 3 dias variáveis na linha de base. As barras horizontais pretas representam os intervalos de confiança de 95% dos efeitos marginais médios esperados por grupo. Os valores de p foram corrigidos para o número de contrastes/comparações dois por dois pelo método Tukey Honest Significant Difference (HSD).

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, foi investigado se a intervenção de curto prazo com PDX poderia impactar na função intestinal, qualidade de vida e marcadores inflamatórios em pacientes em HD. Na amostra estudada, 55% dos pacientes foram diagnosticados com constipação intestinal. Observou-se que 12g/dia de PDX por dois meses melhorou o domínio PAC-SYM- sintomas fecais e o domínio PAC-QoL-preocupações. Ambas as ferramentas mostraram melhora na constipação e na qualidade de vida de pacientes com DRC em HD. Não observou-se mudanças significativas após o período de intervenção nos marcadores de inflamação.

Como esperado, a maioria dos pacientes foi diagnosticada com constipação intestinal. De fato, uma revisão sistemática envolvendo 30 estudos observacionais, com um total de 3.804 pacientes em HD e 1.507 em DP, mostrou que a constipação gera uma carga significativa de sintomas no paciente na população em diálise, com prevalência variando de 1,6% a 71,7% entre pacientes em HD e 14,2% a 90,3% entre pacientes em DP (ZUVELA, J.; TRIMINGHAM, C. et al. 2018). Como a constipação intestinal é comum e não é considerada uma queixa grave, muitas vezes é negligenciada por indivíduos e profissionais de saúde.

A constipação intestinal pode gerar sintomas físicos desagradáveis e afetar a saúde mental, resultando em má qualidade de vida (SUN, S.; DIBONAVENTURA, M.; PURAYIDATHIL, F.; WAGNER, JS. et al. 2011). ZHANG et al. (2013) avaliando a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes em diálise observou que pacientes com constipação apresentavam escores de saúde física e mental mais baixos do que aqueles sem constipação. Para pessoas em DP, a constipação está associada à falha da técnica devido à migração do cateter peritoneal, mau funcionamento ou peritonite (GOKAL, R. et al.1998). Em pessoas submetidas à HD, a constipação tem sido associada à redução da qualidade de vida e como fator contribuinte para a desnutrição (HUNG, SZU-CHUM et al. 2000).

Dado o potencial impacto negativo da constipação em pacientes com DRC, seu manejo é necessário. O aumento da ingestão de fibras é uma estratégia clássica comumente indicada nessas situações. Os pacientes avaliados neste estudo mostraram ingestão diária de fibras dietéticas inferior às recomendações, indo ao encontro do que já foi demonstrado em outros estudos. BOSSOLA M. et al., (2013) avaliaram a ingestão diária de fibras na dieta em 128 pacientes em HD e encontraram uma média de $11,8 \pm 6,1$ g/d. KALANTAR-ZADEH K. Et al., (2002) também mostraram ingestão aquém do recomendado em 102 em HD que ingeriam em média 12 ± 6 g/d. Assim, no presente estudo, a suplementação com PDX é proposta como uma opção para aumentar o aporte diário de fibras para estes pacientes.

Foi realizada randomização 2:1 para permitir que mais indivíduos fossem expostos à intervenção e para mitigar a possível desistência de pacientes. Vale ressaltar que a PDX não é uma nova substância em teste. Outros estudos já demonstraram seus benefícios e segurança (BOLER et al. 2011; ROYTIO, H.; OUWEHAND, A. C. 2014; DO CARMO, M. et al. 2016).

Apesar da randomização 2:1 aumentar a chance de um participante pertencer ao grupo PDX, obtivemos grupos comparáveis quanto aos fatores de confusão, uma vez que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no baseline, não diminuindo a confiança dos resultados obtidos.

Grande parte dos estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de PDX na constipação intestinal envolveu indivíduos saudáveis, demonstrando resultados favoráveis (JIE, ZHONG et al. 2000; HENGEST, C. et al. 2009; IBARRA, A. et al. 2019). No estudo de JIE et al., (2018), foi demonstrado que 12g/d de PDX por 28 dias melhorou a frequência e a facilidade de defecação, aumentou o peso fecal e a produção de AGCC e diminuiu o pH fecal em indivíduos sem doenças (JIE et al. 2018). Outro estudo mostrou que 8g/d de PDX por oito semanas encurtou o tempo de trânsito orofecal e reduziu o pH em indivíduos saudáveis com constipação. No entanto, não foram observados efeitos no peso das fezes, nas concentrações de AGCC ou no conteúdo fecal de *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis* (HENGEST, C. et al. 2009). Ibarra et al. (2019) mostrou que 12g/d de PDX durante 2 semanas aumentou significativamente a frequência das fezes em mais de duas evacuações/semana em adultos constipados em comparação com um placebo.

Apenas um estudo relatou efeitos de PDX em pacientes com DRC. SHIMADA et al., (2015) conduziram um estudo randomizado, controlado por placebo envolvendo 29 pacientes japoneses em HD suplementados com 10g de PDX por oito semanas. A intervenção melhorou a função intestinal, aumentando a frequência das fezes (3 a 7 vezes por semana) sem induzir sintomas gastrointestinais adversos.

No presente estudo observou-se que a suplementação de PDX impactou positivamente os escores totais de PAC-SYM e PAC-QoL. O PAC-SYM revelou que dentro do subdomínio dos sintomas fecais, o grupo PDX melhorou significativamente após dois meses de intervenção. Em relação ao PAC-QoL, observou-se redução significativa na subescala de preocupações associadas à constipação. Esses resultados sugerem que a PDX pode ser uma opção terapêutica para melhorar sintomas e qualidade de vida dos pacientes em HD. Em um estudo envolvendo adultos com constipação, a suplementação com 8 e 12g de PDX também mostrou efeitos positivos no PAC-SYM e PAC-QoL (IBARRA, A. et al. 2019). Distúrbios na motilidade intestinal e constipação afetam a qualidade de vida e podem estar associados a quadros de

depressão em pacientes em HD. A suplementação com PDX pode atenuar esses sintomas.

Sabe-se que os biomarcadores inflamatórios TNF- α e IL-6 estão elevados em pacientes com DRC. Estudos mostram que a alta ingestão de fibras alimentares está associada a níveis séricos mais baixos de marcadores inflamatórios e risco reduzido de doença cardiovascular (XIE, L-M. et al., 2015; FU, L. et al. 2022). A fibra dietética aumenta a produção de fezes, facilitando a excreção de toxinas urêmicas do cólon, reduzindo o tempo de exposição a esses compostos pro-inflamatórios (SUARES, N. C.; FORD, A. C. 2011). Além disso, as fibras não digeríveis conferem menor índice inflamatório à dieta (CAVICCHIA, PHILIP P. et al. 2009).

Um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo mostrou que após 6 semanas de suplementação com 10 g e 20 g/d de fibra solúvel ocorreu redução significativa dos níveis de TNF- α , IL-6, IL-8 e PCR em pacientes em HD (XIE, L-M. et al., 2015). A suplementação com amido resistente em pacientes com DRC em HD foi associada com menor produção de toxinas urêmicas e redução da inflamação (ESGALHO, M. et al. 2017). Além disso, esta suplementação aumentou a proporção de bactérias produtoras de AGCC na microbiota intestinal destes pacientes (KEMP, J. A. et al. 2021).

A fermentação lenta de PDX foi demonstrada em estudos de intervenção dietética humana. No trato gastrointestinal a PDX atua como fibra solúvel. Ela escapa da digestão no intestino delgado e está disponível para fermentação no intestino grosso. No cólon, a PDX é gradualmente fermentada pela microbiota em AGCC, como acetato, propionato e butirato, e pequenas quantidades de gases (RÖYTIÖ, H.; OUWEHAND, A. et al. 2014). O butirato é conhecido por melhorar a função da barreira intestinal, atenuar a translocação bacteriana e suprimir a inflamação colônica (MORRISON, D. J.; PRESTON, T. 2016). Seu importante papel anti-inflamatório e na manutenção da barreira epitelial intestinal, está relacionado ao aumentando da produção de mucina e proteínas tight junction (MORRISON, D. J.; PRESTON, T. 2016; CANANI, R. B. et al. 2011). Além disso, o butirato demonstrou promover motilidade intestinal, contribuindo para melhora da constipação relacionada à DRC (CANANI, R. B. et al. 2011; RIOS-COVIÁN, D. et al. 2016). No entanto, no presente estudo, não houve diferença nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 após o período de intervenção.

Em relação aos medicamentos utilizados pelos participantes deste estudo, aglutinante de fosfato, Sevelamer, foi prescrito em 22% dos pacientes no grupo controle e 56% no grupo PDX. Foi relatado que metabólicos derivados da fermentação de proteínas (fenóis e indóis) e da fermentação de fibras dietéticas pela microbiota (AGCC) se ligam com Sevelamer (LIN, C. et al. 2017). Vale destacar também que o hidróxido de ferro foi prescrito em 56% do grupo controle e em 94% do grupo PDX, porém vale ressaltar que não houveram diferenças

significativas no baseline.

Suplementos orais de ferro podem inibir o crescimento de bactérias comensais simbióticas, afetar os genes bacterianos envolvidos na produção de AGCC e induzir ou agravar a inflamação intestinal (HOFMANOVÁ, J. et al. 2014). Assim, o balanço de ferro no intestino é um fator que pode afetar a microbiota intestinal, seus metabólitos e seus efeitos locais e sistêmicos (LÖNNERDAL, B. 2017).

Neste estudo observou-se também altos níveis de ferritina no grupo PDX em relação ao grupo controle. O grupo PDX também é o grupo com maior tempo em diálise se comparado ao controle (apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa). A inflamação crônica presente em pacientes com DRC pode impactar negativamente a absorção de suplementos orais de ferro devido ao aumento de hepcidina, reduzindo a absorção de ferro no duodeno e bloqueando sua transferência dos enterócitos para a circulação sanguínea. Consequentemente, concentrações mais altas de ferro disponível na luz intestinal podem agravar a disbiose e causar dano tecidual pela ação de radicais tóxicos (WEISS, G. 2015). Sabe-se que a inflamação intestinal desempenha um papel importante na dismotilidade intestinal (OHAMA, T. et al. 2007).

7. LIMITAÇÕES

As limitações do estudo incluem o uso de aglutinantes de fósforo e suplementos de cálcio e ferro; viés de memória em relação ao auto-relato a respeito da consistência das fezes; nem todos os indivíduos da amostra apresentavam constipação. Finalmente, não temos certeza se a dose e a duração da suplementação devem ser maiores.

CONCLUSÃO

Poucos estudos exploram os aspectos relacionados à constipação intestinal na DRC. Os resultados do presente estudo sugerem que a suplementação de 12g de PDX durante 60 dias pode ter resultados favoráveis na constipação e na qualidade de vida de pacientes renais crônicos em HD. Apesar disso, novos estudos precisam ser realizados devido a complexidade do assunto.

REFERÊNCIAS

AMMIRATI, ADRIANO LUIZ. **Chronic kidney disease**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 66, p. s03-s09, 2020.

ASTBURY, NERYS M. et al. **Snacks containing whey protein and polydextrose induce a sustained reduction in daily energy intake over 2 wk under free-living conditions**. The American journal of clinical nutrition, v. 99, n. 5, p. 1131-1140, 2014.

AUERBACH, MICHAEL H. et al. **Caloric availability of polydextrose**. Nutrition reviews, v. 65, n. 12, p. 544-549, 2007.

BELOSHAPKA AN, WOLFF AK, SWANSON KS. **Effects of feeding polydextrose on faecal characteristics, microbiota and fermentative end products in healthy adult dogs**. Br J Nutr, 2012 Aug; 108(4):638-44.

BHARUCHA AE, PEMBERTON JH, LOCKE GR, **3ª revisão técnica da American Gastroenterological Association sobre constipação**, Gastroenterologia, 2013; 144 :218-238.

BLACK, ANA PAULA et al. **Does low-protein diet influence the uremic toxin serum levels from the gut microbiota in nondialysis chronic kidney disease patients?** Journal of Renal Nutrition, v. 28, n. 3, p. 208-214, 2018.

BOLER, BRITTANY M. VESTER et al. **Digestive physiological outcomes related to polydextrose and soluble maize fiber consumption by healthy adult men**. British Journal of Nutrition, v. 106, n. 12, p. 1864-1871, 2011.

BURDOCK, G. A.; FLAMM, W. G. **A review of the studies of the safety of polydextrose in food**. Food and Chemical Toxicology, v. 37, n. 2-3, p. 233-264, 1999.

CANANI, ROBERTO BERNI et al. **Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases**. World journal of gastroenterology: WJG, v. 17, n. 12, p. 1519,2011.

CANFORA EE, BLAAK EE. **The role of polydextrose in body weight control and glucose regulation**. Curr Opin Clin NutrMetab Care, 2015 Jul; 18(4):395-400.

CANO, ALICIA E. et al. **Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis**. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, v. 102, n. 9, p. 1990-1997, 2007.

CAVICCHIA, PHILIP P. 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.

CHAN, MEI-FEN et al. **Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer–Norfolk Population Study**. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, v. 16, n. 5, p. 900-905,

2007.

CHANG JY, LOCKE GR, MCNALLY MA, HALDER SL, SCHLECK CD, ZINSMEISTER AR, et al. **Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community.** *Am J Gastroenterol.* 2010;105:822–32.

COFFIN, CARLA S.; SHAFFER, ELDON A. **The hot air and cold facts of dietary fiber.** *Canadian journal of gastroenterology*, v. 20, n. 4, p. 255-256, 2006.

COSTABILE, ADELE et al. **Impact of polydextrose on the fecal microbiota: a double-blind, crossover, placebo-controlled feeding study in healthy human subjects.** *British Journal of Nutrition*, v. 108, n. 3, p. 471-481, 2012.

CUPISTI, ADAMASCO et al. **Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalemia in patients with decreased kidney function.** *Nutrients*, v. 10, n. 3, p. 261, 2018.

CRAIG, SA S. et al. **Polydextrose as soluble fiber: physiological and analytical aspects.** *Cereal Foods World*, v. 43, n. 5, p. 370-376, 1998.

DENNISON, CHERYL et al. **The health-related quality of life and economic burden of constipation.** *Pharmacoeconomics*, v. 23, n. 5, p. 461-476, 2005.

DE SCHRYVER, ANNEKE M. et al. **Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation.** *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 40, n. 4, p. 422-429, 2005.

DHINGRA, DEVINDER et al. **Dietary fiber in foods: a review.** *Journal of food science and technology*, v. 49, n. 3, p. 255-266, 2012.

DO CARMO, MARIANE MOREIRA RAMIRO et al. **Polydextrose: Physiological function, and effects on health.** *Nutrients*, v. 8, n. 9, p. 553, 2016.

DOMINGO, JUAN J. SEBASTIÁN. **The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice.** *Medicina clinica*, v. 148, n. 10, p. 464-468, 2017.

DUNCAN, PETER I. et al. **Short-term daily intake of polydextrose fiber does not shorten intestinal transit time in constipated adults: A randomized controlled trial.** *Nutrients*, v. 10, n. 7, p. 920, 2018.

EBERT, Ellen C. **The parathyroids and the gut.** *Journal of clinical gastroenterology*, v. 44, n. 7, p. 479-482, 2010.

ERACODA WORKING GROUP DUIVENVOORDEN RAPHAËL FRANSSEN CASPER FM HEMMELDER MARC H [HTTP://ORCID.ORG/0000-0002-4935-9765](http://orcid.org/0000-0002-4935-9765) HILBRANDS LUUK B JAGER KITTY J NOORDZIJ MARLIES VART PRIYA GANSEVOORT RON T. **Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA- EDTA.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 36, n. 1, p. 87-94, 2021.

ESGALHADO, MARTA et al. **Short-chain fatty acids: A link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease.** *Future microbiology*, v. 12, n. 15, p. 1413-1425, 2017.

ESWARAN, SHANTI; MUIR, JANE; CHEY, WILLIAM D. **Fiber and functional gastrointestinal disorders**. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, v. 108, n. 5, p. 718-727, 2013.

FAVA, FRANCESCA et al. **Effect of polydextrose on intestinal microbes and immune functions in pigs**. *British journal of nutrition*, v. 98, n. 1, p. 123-133, 2007.

FOREMAN, KYLE J. et al. **Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories**. *The Lancet*, v. 392, n. 10159, p. 2052-2090, 2018.

FRANK, L. et al. **Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire**. *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 34, n. 9, p. 870-877, 19.

FRIEDRICH, B. et al. **Acute effects of hemodialysis on cytokine transcription profiles: evidence for C-reactive protein-dependency of mediator induction**. *Kidney international*, v. 70, n. 12, p. 2124-2130, 2006.

FU, LINGMENG et al. **Associations between dietary fiber intake and cardiovascular risk factors: An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials**. *Frontiers in Nutrition*,

GAVIRIA, SIMÓN et al. **Epidemiología del síndrome coronario agudo**. *Medicina UPB*, v. 39, n. 1, p. 49-56, 2020.

GUERIN A, MODY R, FOK B, LASCH KL, ZHOU Z, WU EQ, et al. **Risk of developing colorectal cancer and benign colorectal neoplasm in patients with chronic constipation**. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:83–92.

CHERCHIGLIA, MARIANGELA LEAL et al. **Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004**. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, n. 4, p. 639-649, 2010.

GOKAL, Ram et al. **Peritoneal Catheters and Exit-Site Practices toward Optimum Peritoneal Access: 1998 Update: (Official Report from the International Society for Peritoneal Dialysis)**. *Peritoneal Dialysis International*, v. 18, n. 1, p. 11-33, 1998.

HAYES JR, C. P. **An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure**. *Trans Assoc Am Physicians*, v. 80, p. 207-216, 1967.

HENGST, CHRISTIN et al. **Effects of polydextrose supplementation on different faecal parameters in healthy volunteers**. *International journal of food sciences and nutrition*, v. 60, n. sup5, p. 96-105, 2009.

HIJOVÁ, EMÍLIA; BERTKOVÁ, IZABELA; ŠTOFILOVÁ, JANA. **Dietary fiber as prebiotics in nutrition**. *Central European journal of public health*, v. 27, n. 3, p. 251-255, 2019.

HOFMANOVÁ, JIŘINA et al. **Interaction of dietary fatty acids with tumor necrosis**

factor family cytokines during colon inflammation and cancer. *Mediators of Inflammation*, v. 2014, 2014.

HUNG, SZU-CHUN et al. **A malnourished hemodialysis patient—a diagnostic surprise.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 15, n. 2, p. 254-256, 2000.

IBARRA, ALVIN et al. **Efficacy of polydextrose supplementation on colonic transit time, bowel movements, and gastrointestinal symptoms in adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.** *IBARRA, Alvin et al. Effects of polydextrose on different levels of energy intake. A systematic review and meta-analysis.* *Appetite*, v. 87, p. 30-37, 2015. *acebo-controlled trial.* *Nutrients*, v. 11, n. 2, p. 439, 2019.

IKEE, RYOTA; YANO, KAZUHIRO; TSURU, TOMOMI. **Constipation in chronic kidney disease: It is time to reconsider.** *Renal Replacement Therapy*, v. 5, n. 1, p. 1-10, 2019.

JIANG, Ya et al. **Clinical value of positive BET and pelvic floor dyssynergia in Chinese patients with functional defecation disorder.** *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, p. 1-8, 2022

JIE, ZHONG et al. **Studies on the effects of polydextrose intake on physiologic functions in Chinese people.** *The American journal of clinical nutrition*, v. 72, n. 6, p. 1503-1509, 2000.

LAHTINEN, SAMPO J. et al. **Effect of molecule branching and glycoside linkage on the degradation of polydextrose by gut microbiota.** *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, v. 74, n. 10, p. 2016-2021, 2010.

LÄMMERHARDT, NICO; HASHEMI, PAYAM; MISCHNICK, PETRA. **Comprehensive structural analysis of a set of various branched glucans by standard methylation analysis, ¹H NMR spectroscopy, ESI-mass spectrometry, and capillary electrophoresis.** *Carbohydrate research*, v. 489, p. 107933, 2020.

LEKAWANVIJIT, SUREE et al. **Does indoxyl sulfate, a uremic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes?.** *European heart journal*, v. 31, n. 14, p. 1771-1779, 2010.

LEVEY, A. S. et al. **Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes.** *Kidney international*, v. 72, n. 3, p. 247-259, 2007.

LEVIN, ADEERA et al. **Doença Renal: Melhorando os Resultados Globais (KDIGO) Grupo de Trabalho de DRC. Diretriz de prática clínica KDIGO 2012 para avaliação e manejo da doença renal crônica.** *Suplementos renais internacionais*, v. 3, n. 1, p. 1-150, 2012.

EVEY, ANDREW S. et al. **K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.** *American Journal of Kidney Diseases*, v. 39, n. 2 SUPPL. 1, p. i-ii+ S1-S266, 2002.

LIN, CHENG-JUI et al. **Effects of sevelamer hydrochloride on uremic toxins serum indoxyl sulfate and P-cresyl sulfate in hemodialysis patients.** *Journal of Clinical Medicine*

Research, v. 9, n. 9, p. 765, 2017.

LONGSTRETH GF, THOMPSON WG, CHEY WD, HOUGHTON LA, Mearin F, Spiller RC, **Distúrbios funcionais do intestino**, Gastroenterologia, 2006; 130:1480-1491.

LÖNNERDAL, Bo. **Excess iron intake as a factor in growth, infections, and development of infants and young children**. The American journal of clinical nutrition, v. 106, n. suppl_6, p. 1681S-1687S, 2017.

LIU, ZHUANGZHU et al. **Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease**. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 9, 2015.

KATARIA, ANGLINA; TRASANDE, LEONARDO; TRACHTMAN, HOWARD. **The effects of environmental chemicals on renal function**. Nature Reviews Nephrology, v. 11, n. 10, p. 610- 625, 2015.

KATZUNG, BERTRAM G.; TREVOR, ANTHONY J. **Farmacologia Básica e Clínica-13**. McGraw Hill Brasil, 2017.

KEMP, Julie Ann et al. **The Impact of Enriched Resistant Starch Type-2 Cookies on the Gut Microbiome in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial**. Molecular Nutrition & Food Research, v. 65, n. 19, p. 2100374, 2021.

KING, DANA E.; EGAN, BRENT M.; GEESEY, MARK E. **Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein**. The American journal of cardiology, v. 92, n. 11, p. 1335- 1339, 2003.

KIRSZTAJN, GIANNA MASTROIANNI et al. **Fast reading of the KDIGO 2012: guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice**. Brazilian Journal of Nephrology, v. 36, p. 63-73, 2014.

KIDNEY DISEASE: **Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group**. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl) 2013;3:1-150.

IKIZLER, T. Alp et al. **KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update**. American Journal of Kidney Diseases, v. 76, n. 3, p. S1-S107, 2020.

MAFRA, DENISE; BARROS, AMANDA F.; FOUQUE, DENIS. **Dietary protein metabolism by gut microbiota and its consequences for chronic kidney disease patients**. Future microbiology, v. 8, n. 10, p. 1317-1323, 2013.

MAFRA, DENISE et al. **May polydextrose potentially improve gut health in patients with chronic kidney disease?**. Clinical Nutrition ESPEN, 2022.

MAGRO, DANIELA OLIVEIRA et al. **Effect of yogurt containing polydextrose, Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation**. Nutrition journal, v. 13, n. 1, p. 1-5, 2014.

MALLAMACI, FRANCESCA; PISANO, ANNA; TRIPEPI, GIOVANNI. **Physical activity in chronic kidney disease and the exercise Introduction To Enhance trial.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 35, n. Supplement_2, p. ii18-ii22, 2020.

MÄKELÄINEN, H. S. et al. **The effects of polydextrose and xylitol on microbial community and activity in a 4-stage colon simulator.** *Journal of Food Science*, v. 72, n. 5, p. M153-M159, 2007.

MATHIALAHAN, T. et al. **Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease.** *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, v. 206, n. 1, p. 46-51, 2005.

MARQUIS, PATRICK et al. **Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire.** *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 40, n. 5, p. 540-551, 2005.

MCRORIE, JOHNSON W;CHEY, WILLIAM D. **Fermented fiber supplements are no better than placebo for a laxative effect.** *Digestive diseases and sciences*, v. 61, n. 11, p. 3140-312016.

MESÍA, RICARD et al. **Opioid-induced constipation in oncological patients: new strategies management.** *Current Treatment Options in Oncology*, v. 20, n. 12, p. 1-14, 2019.

MORRISON, DOUGLAS J.; PRESTON, TOM. **Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism.** *Gut microbes*, v. 7, n. 3, p. 189-200, 2016.

MUGIE, SUZANNE M.; BENNINGA, MARC A.; DI LORENZO, CARLO. **Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review.** *Best practice & research Clinical gastroenterology*, v. 25, n. 1, p. 3-18, 2011.

MÜLLER-LISSNER, STEFAN A. et al. **Myths and misconceptions about chronic constipation.** *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, v. 100, n. 1, p. 232-242, 2005.

MURTAGH, FLISS EM; ADDINGTON-HALL, JULIA; HIGGINSON, IRENE J. **The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review.** *Advances in chronic kidney disease*, v. 14, n. 1, p. 82-99, 2007.

MUSSATTO, SOLANGE I.; MANCILHA, ISMAEL M. **Non-digestible oligosaccharides: A review.** *Carbohydrate polymers*, v. 68, n. 3, p. 587-597, 2007.

NAKABAYASHI, IWAO et al. **Effects of symbiotic treatment on serum level of p-cresol in hemodialysis patients: a preliminary study.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 26, n. 3, p. 1094-1098, 2011.

NEVES, PRECIL DIEGO MIRANDA DE MENEZES et al. **Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade.** *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 42, p. 191-200, 2020.

NEIRYNCK, NATHALIE et al. **Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 predict outcomes in advanced chronic Kidney disease: a prospective cohort study.** PloS one, v. 10, n. 3, p. e0122-73, 2015.

OHAMA, TAKASHI et al. **Intestinal inflammation downregulates smooth muscle CPI-17 through induction of TNF- α and causes motility disorders.** American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology, v. 292, n. 5, p. G1429-G1438, 2007.

PATNODE, MICHAEL L. et al. **Interspecies competition impacts targeted manipulation of human gut bacteria by fiber-derived glycans.** Cell, v. 179, n. 1, p. 59-73. e13, 2019.

PEREIRA, NATALIA BARROS FERREIRA et al. **Influence of bowel habits on gut-derived toxins in peritoneal dialysis patients.** Journal of Nephrology, v. 33, n. 5, p. 1049-1057, 2020.

PIPER, MARC S.; SAAD, RICHARD J. **Diabetes mellitus and the colon.** Current treatment options in gastroenterology, v. 15, n. 4, p. 460-474, 2017.

RAMOS, CHRISTIANE ISHIKAWA et al. **Bowel habits and the association with uremic toxins in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients.** Journal of Renal Nutrition, v. 30, n. 1, p. 31-35, 2020.

RAPA, SHARA FRANCESCA et al. **Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease - potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites.** International journal of molecular sciences, v. 21, n. 1, p. 263, 2019.

RIBEIRO, TEREZA CM et al. **Stool pattern changes in toddlers consuming a follow-on formula supplemented with polydextrose and galactooligosaccharides.** Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 54, n. 2, p. 288-290, 2012.

RICCARDI, GABRIELE; RIVELLESE, ANGELA A. **Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients.** Diabetes care, v. 14, n. 12, p. 1115- 1125, 1991.

RÍOS-COVIÀN, DAVID et al. **Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health.** Frontiers in microbiology, v. 7, p. 185,2016.

ROSE, DEVIN J. et al. **Influence of dietary fiber on inflammatory bowel disease and colon cancer: importance of fermentation pattern.** Nutrition reviews, v. 65, n. 2, p. 51-62, 2007.

ROSSI, M. et al. **Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients.** Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 25, n. 9, p. 860-865, 2015.

RÖYTIÖ, H.; OUWEHAND, A. C. **The fermentation of polydextrose in the large intestine and its beneficial effects.** Beneficial microbes, v. 5, n. 3, p. 305-313, 2014.

SAEED, FAHAD et al. **Stercoral ulcer as a cause of lower gastrointestinal (LGI) bleeding**

in chronic hemodialysis patients. *Clinical nephrology*, v. 77, n. 1, p. 75-78, 2012.

SALMOIRAGO-BLOTCHER, Elena et al. **Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women.** *The American journal of medicine*, v. 124, n. 8, p. 714-723, 2011.

SARNAV, M. J.; LEVEY, A. S. **Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease:** a statement from the American Heart Councils in kidney and cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research. *Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention/MJ Sarnav, AS Levey, Schoolwerth [et al.]//Circulation*, v. 108, p. 2154-2169, 2003.

SLAVIN, JOANNE L. **Dietary fiber:** classification, chemical analyses, and food sources. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 87, n. 9, p. 1164-1171, 1987.

STEEMBURGO, T. et al. **Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes.** *European journal of clinical nutrition*, v. 63, n. 1, p. 127-133, 2009.

SIMA, PETR; VANNUCCI, LUCA; VETVICKA, VACLAV. **β -glucans and cholesterol.** *International journal of molecular medicine*, v. 41, n. 4, p. 1799-1808, 2018.

SHIMADA, MIKIKO et al. **Effect of polydextrose intake on constipation in Japanese dialysis patients:** A triple-blind, randomized, controlled trial. *Journal of nutritional science and vitaminology*, v. 61, n. 4, p. 345-353, 2015.

STRID, HANS et al. **The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 17, n. 8, p. 1434-1439, 2002.

SUARES, N. C.; FORD, A. C. **Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation.** *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 33, n. 8, p. 895- 901, 2011.

SUMIDA, KEIICHI; YAMAGATA, KUNIHIRO; KOVESDY, Csaba P. **Constipation in CKD.** *Kidney International Reports*, v. 5, n. 2, p. 121-134, 2020.

SUN S, DIBONAVENTURA M, PURAYIDATHIL F, WAGNER JS, DABBOUS O, MODY R. **Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and health care resource use:** An analysis of the national health and wellness survey. *Dig Dis Sci.* 2011;56: 2688–2695.

SU, GUOBIN et al. **Fiber intake and health in people with chronic kidney disease.** *Clinical Kidney Journal*, v. 15, n. 2, p. 213-225, 2022.

TARAZ, MOHAMMAD; TARAZ, SAEIDEH; DASHTI-KHAVIDAKI, SIMIN. **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, n. 1, p. 11-22, 2015.

TIMM, DEREK A. et al. **Polydextrose and soluble corn fiber increase five-day fecal wet weight in healthy men and women.** *The Journal of nutrition*, v. 143, n. 4, p. 473-478, 2013.

TOPOROVSKI, MAURO SÉRGIO et al. **Effect of polydextrose/fructooligosaccharide mixture on constipation symptoms in children aged 4 to 8 years.** *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1634, 2021.

TURKOSKI, BEATRICE B. et al. **“I Can't Poop”:** Medication-Induced Constipation. *Orthopedic Nursing*, v. 37, n. 3, p. 192-196, 2018.

THOMSEN, REIMAR W. et al. **Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease:** occurrence, risk factors and clinical outcomes—a Danish population-based cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 33, n. 9, p. 1610-1620, 2018.

UEKI, TETSUYA; NAKASHIMA, MIKIRO. **Relationship between constipation and medication.** *Journal of UOEH*, v. 41, n. 2, p. 145-151, 2019.

UNIVERSIDADE DE ESTADO DE CAMPINAS - UNICAMP, **Tabela de composição de alimentos brasileiros - TACO**, 4,Ed,rev., e amplo, Campinas: UNICAMP / NEPA, 2011, 161 p, Disponível em:

<<http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?Ativo=tabela>>, Acesso em: 19 de março de 2022

ZHANG, JISHENG et al. **Health-related quality of life in dialysis patients with constipation:** a cross-sectional study. *Patient preference and adherence*, p. 589-594, 2013.

ZOCCALI, CARMINE; TRIPEPI, GIOVANNI; MALLAMACI, FRANCESCA. **Predictors of cardiovascular death in ESRD.** In: *Seminars in nephrology*. WB Saunders, 2005. p. 358-362. ZUVELA J, TRIMINGHAM C, LE LEU R, FAULL R, CLAYTON P, JESUDASON S et al. **Gastrointestinal symptoms in patients receiving dialysis: A systematic review.** *Nephrology (Carlton)* 2018; 23: 718–727

WANG, HAISONG; SHI, YONGHUI; LE, GUOWEI. **Rapid microwave-assisted synthesis of polydextrose and identification of structure and function.** *Carbohydrate polymers*, v. 113, p. 225-230, 2014.

WEICKERT, MARTIN O.; PFEIFFER, ANDREAS FH. **Impact of dietary fiber consumption on insulin resistance and the prevention of type 2 diabetes.** *The Journal of nutrition*, v. 148, n. 1, p. 7-12, 2018.

WEISS, GUENTER. **Dietary iron supplementation:** a proinflammatory attack on the intestine?. *Gut*, v. 64, n. 5, p. 696-697, 2015.

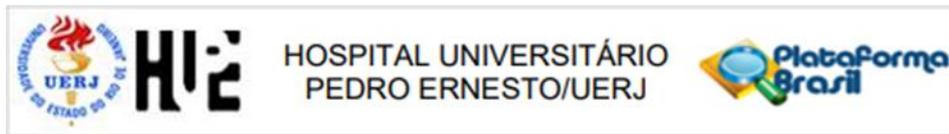
WEISSTAUB, ADRIANA R. et al. **Polydextrose enhances calcium absorption and bone retention in ovariectomized rats.** *International journal of food science*, v. 2013, 2013.

YASUDA, GEN et al. **Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients.** *American journal of kidney diseases*, v. 39, n. 6, p. 1292-1299, 2002.

YIANNAKOU, YAN et al. **A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation.** The American journal of gastroenterology, v. 110, n. 5, p. 741, 2015.

ANEXOS

Anexo A - Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM POLIDEXTROSE NA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

Pesquisador: Natália Alvarenga Borges

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47567921.4.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.872.400

Apresentação do Projeto:

Continuação do Parecer: 4.808.965

Objetivo da Pesquisa:

Continuação do Parecer: 4.808.965

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Continuação do Parecer: 4.808.965

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

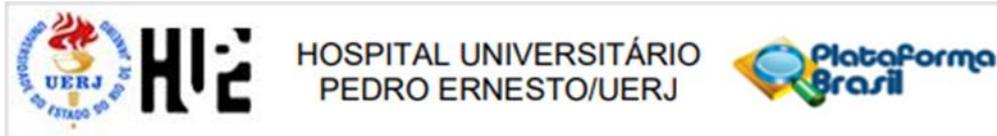
Continuação do Parecer: 4.808.965

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, datado e assinado
- 2) Projeto de Pesquisa: Adequado
- 3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: adequado/apresentado

Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-6253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.872.400

- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado
- 5) Cronograma: Adequado
- 6) Documentos pertinentes à inclusão do HUPE: Adequado
- 7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: anexados e conforme as normas.

Os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética e tendo sido avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos na pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em consonância com a resolução CNS 466/12 e a Norma Operacional CNS 001/13, o CEP recomenda ao O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1755865.pdf | 04/07/2021 10:21:15 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_2.pdf | 04/07/2021 10:15:41 | Natália Alvarenga Borges | Aceito |
| Outros | Respostasaospareceristas__.pdf | 04/07/2021 10:14:02 | Natália Alvarenga Borges | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto_assinada.pdf | 21/05/2021 | Natália Alvarenga | Aceito |

Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.872.400

| | | | | |
|---|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|--------|
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto_assinada.pdf | 12:16:25 | Borges | Aceito |
| Outros | Anuencia2.pdf | 20/05/2021 18:45:52 | Natália Alvarenga Borges | Aceito |
| Outros | Anuencia1.pdf | 20/05/2021 18:45:35 | Natália Alvarenga Borges | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_detalhado.pdf | 20/05/2021 18:41:37 | Natália Alvarenga Borges | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Julho de 2021

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador(a))

Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br

Anexo B - Critérios de Roma IV

Nome:

Data:

Critérios de ROMA IV

Responda a essas perguntas sobre como funciona o seu intestino nos últimos seis meses, sem o auxílio de medicamentos ou fitoterápicos.

1. Realiza esforço excessivo para fazer coco com pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz?

sim não

2. Em pelo menos uma de quatro vezes que você faz coco apresenta fezes endurecidas ou ressecadas (Tipo 1 e 2 Bristol)?

sim não

3. Apresenta sensação de defecação incompleta em pelo menos uma de quatro vezes que você fez coco?

sim não

4. Sensação de bloqueio ou obstrução anorretal pelo menos em uma a cada quatro vezes que você faz coco?

sim não

5. Realiza manobra manual em pelo menos uma de cada quatro vezes que você faz coco?

sim não

6. Com que frequência você faz coco?

(ao menos 3 vezes por semana) Menos de uma vez por semana uma vez por semana

Menos de 3 vezes por semana Mais de quatro vezes por semana

7. Você eventualmente apresenta fezes líquidas sem auxílio de laxantes?

sim não Raramente

Anexo C - Diário de funcionamento intestinal

| | Data: | | Data: | | Data: | | Data: | | Data: | | Data: | | Data: | | Data: | |
|-----------------------------------|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| | Horário: | | Horário: | | Horário: | | Horário: | | Horário: | | Horário: | | Horário: | | Horário: | |
| | Sim | Não |
| Evacou? | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dor ou desconforto | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Esforço para evacuar? | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Realizou massagem abdominal? | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Realizou estímulo digital? | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Usou medicações? (laxantes) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tipo de Fezes (Escala de Bristol) | | | | | | | | | | | | | | | | |

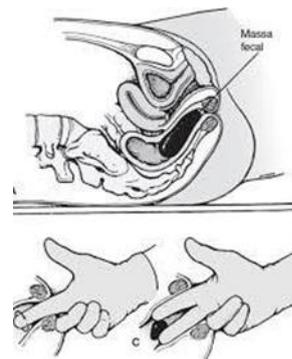
Manobras Facilitadoras

Estímulo Retal

Massagem Abdominal

ESCALA DE FEZES DE BRISTOL

| | | |
|---|---------------|--|
|  | TIPO 1 | Fezes "em bolinha", duras e separadas. É preciso fazer força para as fezes passarem. |
|  | TIPO 2 | Fezes moldadas, mas duras e com bolas agrupadas que podem se soltar. É preciso fazer força para as fezes passarem. |
|  | TIPO 3 | Fezes moldadas, em forma de salsicha e com algumas rachaduras na superfície. |
|  | TIPO 4 | Fezes moldadas, compridas, em forma de salsicha e com superfície lisa. Fáceis de evacuar. |
|  | TIPO 5 | Fezes não moldadas, em pedaços e moles. Fáceis de evacuar. |
|  | TIPO 6 | Fezes pastosas ou semi-líquidas, com alguns pedaços moles misturados. |
|  | TIPO 7 | Fezes líquidas, sem pedaços sólidos. |



Anexo D - Questionário PAC-SYM

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DE CONSTIPAÇÃO

Este questionário pergunta sobre sua constipação nas últimas 2 semanas, responda a cada pergunta de acordo com seus sintomas com a maior precisão possível, não há respostas certas ou erradas. Por favor, marque a caixa que melhor representa a gravidade dos seus sintomas.

Em uma escala de 0 a 4, qual foi a gravidade de cada um desses sintomas nas últimas 2 semanas?

| Sintomas Abdominais | Ausente 0 | Suave 1 | Moderado 2 | Forte 3 | Muito forte 4 |
|-----------------------|--------------|------------|---------------|------------|------------------|
| Desconforto abdominal | | | | | |
| Dor abdominal | | | | | |
| Inchaço abdominal | | | | | |
| Cólica estomacal | | | | | |

| Sintomas Retais | Ausente 0 | Suave 1 | Moderado 2 | Forte 3 | Muito forte 4 |
|---|--------------|------------|---------------|------------|------------------|
| Evacuações intestinais dolorosas | | | | | |
| Queima retal durante ou após evacuação | | | | | |
| Sangramento retal ou lacrimejamento durante ou após uma evacuação | | | | | |

| Sintomas Fecais | Ausente 0 | Suave 1 | Moderado 2 | Forte 3 | Muito forte 4 |
|--|--------------|------------|---------------|------------|------------------|
| Movimento intestinal incompleto, como se você não "terminasse" | | | | | |
| Evacuações intestinais que foram muito difíceis | | | | | |
| Evacuações intestinais muito pequenas | | | | | |
| Esfroço ou apertar para tentar evacuar | | | | | |
| Sentir que precisa evacuar, mas não consegue (alarme falso) | | | | | |

Anexo E - Questionário PAC-QOL

AVALIAÇÃO DA CONSTIPAÇÃO DO PACIENTE

As perguntas a seguir são projetadas para medir o impacto que a constipação teve em sua vida diáriadurante as últimas 2 semanas, Para cada pergunta, marque uma caixa.

| As perguntas a seguir referem-se aos seus sintomas relacionados à constipação, Durante as últimas duas semanas, até que ponto ou intensidade você: | Nem um pouco 0 | Um pouco 1 | Moderadamente 2 | Bastante 3 | Extremamente 4 |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1, você se sentiu inchado a ponto de estourar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2, você se sentiu pesado por causa de sua constipação? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| As próximas perguntas são sobre como a constipação afeta sua vida diária, Durante as últimas duas semanas, quanto tempo você: | Nenhum momento 0 | Um pouco 1 | Algum momento 2 | A maioria do tempo 3 | A todo momento 4 |
|---|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| 3, sentiu algum desconforto físico? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4, você sentiu necessidade de fazer estímulo retal, mas não conseguiu? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5, sentiu vergonha de estar com outras pessoas? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6, comeu cada vez menos por não conseguir evacuar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| As próximas perguntas são sobre como a constipação afeta sua vida diária, Durante as últimas duas semanas, até que ponto ou intensidade você: | Nem um pouco 0 | Um pouco 1 | Moderadamente 2 | Bastante 3 | Extremamente 4 |
|---|---------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|
| | | | | | |

| | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 7, teve que ter cuidado com o que come? | <input type="checkbox"/> |
| 8, teve um apetite diminuído? | <input type="checkbox"/> |
| 9, tem se preocupado em não poder escolher o que come (por exemplo, na casa de um amigo)? | <input type="checkbox"/> |
| 10, se sentiu constrangido por ficar tanto tempo no banheiro quando estava fora de casa? | <input type="checkbox"/> |
| 11, se sentiu constrangido por ter que ir ao banheiro com tanta frequência quando estava fora de casa? | <input type="checkbox"/> |
| 12, tem se preocupado em ter que mudar sua rotina diária (por exemplo, viajar, estar longe de casa)? | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | |
|--|----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| As próximas perguntas são sobre seus sentimentos relacionados à constipação, Durante as últimas duas semanas, quanto tempo você: | Nenhum momento 0 | Um pouco 1 | Algum momento 2 | A maioria do tempo 3 | A todo momento 4 |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| As próximas perguntas são sobre seus sentimentos relacionados à constipação, Durante as últimas duas semanas, até que ponto ou intensidade você: | Nem um pouco 0 | Um pouco 1 | Moderadamente 2 | Bastante 3 | Extremamente 4 |
| 19, tem se preocupado em não saber quando poderá defecar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20, tem se preocupado em não conseguir defecar quando precisar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21, tem se incomodado cada vez mais por não conseguir defecar? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| As próximas perguntas são sobre sua vida com constipação, Durante as últimas duas semanas, quanto tempo você: | Nem um pouco 0 | Um pouco 1 | Moderadamente 2 | Bastante 3 | Extremamente 4 |
|---|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 22, tem medo de que sua condição piore? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23, sentiu que seu corpo não estava funcionando corretamente? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24, teve menos movimentos intestinais do que gostaria? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

| As próximas perguntas são sobre seu grau de satisfação em relação à constipação, Durante as últimas duas semanas, até que ponto ou intensidade você esteve: | Nem um pouco 0 | Um pouco 1 | Moderadamente 2 | Bastante 3 | Extremamente 4 |
|---|---------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 25, satisfeito com a frequência com que defeca? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26, satisfeito com a regularidade com que defeca? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27, satisfeito com o funcionamento do seu intestino? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28, satisfeito com seu tratamento? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Anexo F - Recordatório Alimentar de 24h

Recordatório 24h

Nome:

Dia da semana:

Desjejum

Colação

Almoço

Lanche

Jantar

Ceia

APÊNDICES

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa denominada “Efeitos da suplementação com polidextrose na constipação intestinal de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise”, realizada no âmbito do Programa de Pós-Graduação em alimentação, nutrição e saúde (UERJ)/Instituto de Nutrição e que diz respeito a uma dissertação de mestrado, 1, OBJETIVO: Este projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar os efeitos de um suplemento alimentar chamado polidextrose (PDX) sobre a constipação intestinal (prisão de ventre) e inflamação de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, condições que estão presentes em muitos pacientes devido à Doença Renal Crônica, comprometendo assim sua qualidade de vida, Os resultados deste estudo podem contribuir para o embasamento científico de condutas que contribuam para a melhora dessas condições, 2, PROCEDIMENTOS: Os participantes serão sorteados para o grupo PDX ou grupo controle, Aqueles que forem sorteados para o grupo PDX receberão 2 sachês/d contendo 6g de PDX cada (dose total diária de 12g) para uso diário durante quatro semanas, Os participantes do grupo controle receberão 2 sachês/d contendo 6g de amido de milho cada (12g/d) para uso diário durante quatro semanas, A presença do grupo controle é importante para verificarmos se o uso do suplemento de PDX é capaz de promover benefícios significativos comparados aos participantes que não utilizaram tal suplemento, Amostras de sangue serão coletadas dos participantes na Clínica DaVita Serviços de Nefrologia Cabo Frio LTDA, seguindo os mesmo procedimentos realizados na coleta de sangue de rotina da clínica, Será necessário realizar essa coleta de sangue duas vezes, uma vez antes da suplementação e uma vez após o período de suplementação, Em cada coleta, serão extraídos 6 tubos de sangue (30 ml), As amostras serão coletadas no período da manhã, após jejum de 8 horas, Serão avaliados no sangue os marcadores que medem inflamação, Além disso, será solicitado ao senhor (a) que responda alguns questionários que possuem perguntas sobre sintomas de constipação intestinal, frequência e aspectos das suas fezes e qualidade de vida, Tais informações serão registradas por escrito pela nutricionista que estiver entrevistando o senhor (a), Avaliaremos também, seus hábitos alimentares e seu estado nutricional, procedimentos que já são realizados como rotina na clínica DaVita, A avaliação do estado nutricional, como medir seu peso e dobras cutâneas, e o recordatório alimentar, que consiste em perguntas sobre sua alimentação, são procedimentos rotineiros aos quais o (a) senhor (a) já está familiarizado (a), 3, POTENCIAIS RISCOS E BENEFÍCIOS: Toda pesquisa oferece algum tipo de risco, Nesta pesquisa, o risco pode ser avaliado como baixo, A coleta de sangue pode acarretar dor e desconforto, no entanto todas as

medidas necessárias serão adotadas para minimizar estes riscos, A coleta será realizada em um ambiente seguro, por profissional treinado e experiente, No presente estudo, como estaremos semanalmente em contato com o (a) senhor (a), se houver algum relato de desconforto associado ao uso da PDX, como por exemplo distensão abdominal, ou qualquer outro efeito colateral, a sua suplementação será imediatamente suspensa e será oferecido atendimento médico e nutricional, Essa pesquisa contribuirá fornecendo evidências científicas para posteriores condutas com relação a este suplemento no tratamento de pacientes com Doença Renal Crônica. 4.GARANTIA DE SIGILO: os dados da pesquisa serão publicados/divulgados em livros e revistas científicas, Asseguramos que a sua privacidade será respeitada e o seu nome ou qualquer informação que possa, de alguma forma, o (a) identificar, será mantida em sigilo, O (a) pesquisador (a) responsável se compromete a manter os dados da pesquisa em arquivo, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa, 5, LIBERDADE DE RECUSA: a sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória, Você poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, Se desejar sair da pesquisa você não sofrerá qualquer prejuízo, 6, CUSTOS E REMUNERAÇÃO: a participação neste estudo não terá custos adicionais para você, Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido a sua participação no estudo, 7, ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES: você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o(a) pesquisador(a), Caso você concorde em participar, as páginas serão rubricadas e a última página será assinada por você e pelo(a) pesquisador(a), O(a) pesquisador(a) garante a você livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, Você poderá ter acesso às pesquisadoras Natália Alvarenga Borges e Elaine Aparecida Guilherme Sahiun pelos telefones (21) 982310313 (Natália) e (22) 981001658 (Elaine) ou e-mails nat_borges_@hotmail.com ou elainesnutri@gmail.com, ou à Clínica DaVita através do telefone (22) 26453261, em casos de intercorrências durante o estudo, Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA, AV, VINTE E OITO DE SETEMBRO, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala 28, prédio anexo ao Hospital Universitário Pedro Ernesto, Telefone: 21 2868-8253 - E-mail,: cep@hupe.uerj.br, Atendimento ao público de segunda-feira a sexta-feira das 13:00- 16:00h.

CONSENTIMENTO

Eu, _____ li e concordo em participar da pesquisa,

Assinatura do(a) participante

Data: / /

Eu, _____ obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do(a) participante da pesquisa,

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Data: / /

Apêndice B - Artigo Original Aceito Para Publicação

> *J Ren Nutr.* 2023 Jun 14;S1051-2276(23)00100-0. doi: 10.1053/j.jrn.2023.06.008.

Online ahead of print.

Effects of Polydextrose Supplementation on Intestinal Function in Hemodialysis Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Natalia Alvarenga Borges ¹, Elaine Sahiun ¹, Marcelo Ribeiro-Alves ², Bruna Regis ³, Denise Mafra ⁴

Affiliations + expand

PMID: 37321430 DOI: 10.1053/j.jrn.2023.06.008

Abstract

Objectives: Intestinal constipation is a frequent complication in hemodialysis (HD) patients. Polydextrose (PDX), a nondigestible oligosaccharide, has been reported as a fermentable fiber with potential benefits. This study aimed to investigate the possible influence of PDX supplementation on intestinal function in HD patients.

Methods: This randomized, double-blind, placebo-controlled trial included 28 patients who received daily oral supplementation with 12 g of PDX or placebo (corn starch) for 2 months. ROME IV criteria were used to define constipation and questionnaires were applied to patient assessment of constipation symptoms (PAC-SYM) and their impact on the patient assessment of constipation quality of life. The Bristol scale was used to assess stool consistency. Commercial Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay kits were used to evaluate the interleukin-6 and tumor necrosis factor- α plasma levels.

Results: 25 patients completed the study; 16 in the PDX group [7 females, 48.5 years (IQR = 15.5)] and 9 in the control group [3 females, 44.0 years (IQR = 6.0)]. According to ROME IV criteria, 55% of patients were diagnosed with constipation. PAC-SYM faecal symptoms domain was reduced after 2 months of PDX supplementation ($P = .004$). We also observed a significant reduction in the PAC-QoL-concerns domain ($P = .02$). The average values for PAC-SYM and patient assessment of constipation quality of lifewere reduced significantly after intervention with PDX. There were no significant changes after the intervention period concerning biochemical variables, food intake, and inflammation markers. No adverse effects were observed during the supplementation period.

Conclusions: The results of the present study suggest that short-term PDX supplementation may have favourable results on intestinal function and the quality of life of chronic kidney disease patients in HD.

Keywords: chronic kidney disease; constipation; hemodialysis; nutrition; polydextrose.

Copyright © 2023 National Kidney Foundation, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Apêndice C - Artigo de Revisão Publicado

Review > Clin Nutr ESPEN. 2022 Oct;51:7-16. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.08.025.

Epub 2022 Aug 24.

May polydextrose potentially improve gut health in patients with chronic kidney disease?

D Mafra ¹, B A Baptista ², E Sahiun ³, S Abuznada ⁴, V O Leal ⁵, N A Borges ³

Affiliations + expand

PMID: 36184250 DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.08.025

Abstract

Polydextrose (PDX) is a non-digestible oligosaccharide with a complex structure widely used in the food industry. Studies have shown many health benefits of polydextrose, including modulating the gut microbiota, improving the immune system, altering the lipid profile, and stimulating bowel function. Patients with chronic kidney disease (CKD) report gut dysbiosis, inflammation, dyslipidemia and constipation. These are major concerns that affect the quality of life. In this context, PDX can promote beneficial effects. However, little is known about PDX in CKD. This review discusses the possible beneficial effects of PDX on gut health for patients with CKD, particularly its impact on constipation.

Keywords: Chronic kidney disease; Constipation; Dietary fibre; Polydextrose.

Copyright © 2022 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.