

Deslocamento do vetor da impedância bioelétrica após intervenção com proteínas do soro do leite, vitamina C e vitamina E em pacientes em hemodiálise: ensaio clínico piloto randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

Displacement of bioelectrical impedance vector analysis after an intervention with whey protein, vitamin C and vitamin E in patients on haemodialysis: a pilot, double-blind randomized controlled clinical trial

DOI: 10.37111/braspenj.2025.40.2.19

Angela Teodósio da Silva¹
 Roberta Pieri Machado¹
 Jhonatan Costa¹
 Mayara Lopes Martins¹
 Patrícia de Fragas Hinnig¹
 Edson Luiz da Silva²
 Elisabeth Wazlawik¹

Unitermos:

Dialise renal. Terapia nutricional. Impedância bioelétrica. Análise vetorial da impedância bioelétrica. Avaliação nutricional.

Keywords:

Renal dialysis. Nutrition therapy. Bioelectrical impedance. Bioelectrical impedance vector analysis. Nutrition assessment.

Endereço para correspondência:

Elisabeth Wazlawik
 Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Campus Universitário – Trindade Florianópolis – Santa Catarina – Brasil – 88040-970.
 E-mail: e.wazlawik@ufsc.br

Submissão:

6 de junho de 2025

Aceito para publicação:

17 de dezembro de 2025

Data da publicação:

9 de janeiro de 2026

RESUMO

Introdução: A avaliação nutricional é fundamental para monitorar o estado nutricional de pacientes em hemodiálise (HD). A análise vetorial da impedância bioelétrica (BIVA) combina a avaliação de aspectos da massa e saúde celular e da hidratação. O objetivo foi verificar os efeitos de um protocolo de suplementação nutricional na BIVA, em pacientes em HD. **Método:** O protocolo do estudo foi previamente inscrito no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: suplementação, que recebeu 20 g de proteínas do soro do leite, 250 mg de vitamina C e 600 UI de vitamina E e placebo que recebeu 20 g de farinha de arroz e cápsulas de celulose microcristalina. Os dois grupos receberam as intervenções imediatamente após a sessão de HD, 3 vezes por semana, durante 8 semanas. **Resultados:** Dentre os 29 pacientes incluídos houve seis perdas e finalizaram o estudo 15 mulheres e 8 homens, com idade média de $54,3 \pm 13,1$ anos. Após a intervenção, o vetor médio da BIVA do grupo suplementado foi deslocado para região central dentro da elipse de 50% e o vetor médio do grupo placebo foi deslocado da elipse de 95% para a elipse de 75%. Houve aumento significativo ao longo do tempo nos desfechos massa de gordura (kg) ($p=0,020$), % de massa de gordura ($p=0,034$), reatância (X_c) ($p=0,008$), X_c/altura ($p=0,014$), resistência (R) ($p=0,040$) e impedância (Z) ($p=0,037$), independente do tratamento (grupo suplementado ou placebo). Não foi observado efeito significativo do tratamento e da interação entre o tratamento e tempo. Houve uma diferença significativa nos desfechos X_c ($p=0,039$) e X_c/altura ($p=0,046$) entre os grupos suplementado e placebo, independente do tempo. **Conclusão:** Houve deslocamento dos vetores da BIVA nos dois grupos de intervenção, sugerindo a detecção de alterações positivas na massa celular corporal e na hidratação.

ABSTRACT

Introduction: Nutritional assessments are fundamental for monitoring nutritional status in haemodialysis (HD) patients. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) combines the evaluation of aspects of mass and cellular health and hydration. The present study aimed to verify the effects of a nutritional supplementation protocol on BIVA in HD patients. **Method:** The study protocol was previously registered in the Brazilian Clinical Trials Registry. This was a double-blind randomised, controlled clinical trial. Patients were randomised into two groups: the supplementation group received 20 g of whey protein, 250 mg of vitamin C, and 600 IU of vitamin E. The placebo group received 20 g of rice flour and microcrystalline cellulose capsules. Both groups received the interventions immediately after the HD, 3 times a week, for 8 weeks. BIA evaluation was carried out at the beginning of the study and after 8 weeks. **Results:** Initially, 29 patients were included. However, there were six losses, so 15 women and 8 men completed the study, with an average age of 54.3 ± 13.1 years. After the intervention, the mean vector of the BIVA in the supplementation group shifted to the central region within the 50% ellipse and the mean vector of the placebo group shifted from the 95% to the 75% ellipse. Regardless of the intervention, there were significant increases over time in the outcomes fat mass (kg) ($p=0.020$), % fat mass ($p=0.034$), X_c ($p=0.008$), X_c/H ($p=0.014$), R ($p=0.040$), and Z ($p=0.037$). In addition, regardless of time, significant differences were observed in the outcomes X_c ($p=0.039$) and X_c/H ($p=0.046$) between the supplemented and placebo groups. **Conclusion:** Displacement of BIVA vectors was observed in both intervention groups, suggesting positive changes in body cell mass and hydration status.

1. Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.
 2. Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

INTRODUÇÃO

A avaliação e o monitoramento do estado nutricional de pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) são fundamentais para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento da desnutrição¹. Nessa população, a avaliação do estado nutricional pode ser comprometida, devido a frequentes alterações na hidratação corporal^{2,3}. Para uma abordagem mais completa, o guideline NKF-KDOQI sugere a utilização de mais de um método de avaliação do estado nutricional. Entre os métodos disponíveis, a utilização da análise por impedância bioelétrica (BIA) tem sido sugerida para estimar a composição corporal de pacientes em HD⁴.

O corpo humano pode ser dividido em diferentes compartimentos (Figura 1A). A BIA baseia-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica (Figura 1B). A impedância (Z), nome dado a esta oposição, é composta de dois vetores: resistência (R) e reatância (Xc). A R reflete a oposição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo, e está inversamente relacionada à quantidade de água presente nos tecidos, logo o volume das soluções iônicas intra e extracelulares é inversamente relacionado ao componente R de Z . Em tecidos magros, com maior quantidade de água e eletrólitos, a corrente elétrica atravessa com maior facilidade, ou seja, apresentam baixa R . Por sua vez, os tecidos com menor quantidade de fluidos, como o tecido adiposo, a pele e os ossos, possuem elevada R . A quantidade de estruturas contendo tecidos moles está diretamente relacionada com a Xc , componente de Z . A Xc está relacionada com as propriedades de capacidade da membrana celular, ou seja, de armazenar elétrons produzidos pelas interfaces dos tecidos e das membranas celulares, de maneira que variações podem ocorrer dependendo da integridade, função e composição da membrana celular (Figura 1C)⁵⁻⁸.

A estimativa da composição corporal por BIA está sujeita a diversas fontes de variação técnicas e fisiológicas, que reduzem sua acurácia. Entre elas, existe a necessidade de utilização de equações específicas e validadas para o sexo, à população de interesse e para cada dispositivo/marca de BIA. Assim, empregar equações ou algoritmos genéricos, próprios de cada fabricante, não é o ideal, especialmente em populações com distúrbios hídricos já conhecidos, como pacientes em HD. Nesse contexto, a análise pela análise vetorial da impedância bioelétrica (BIVA), de forma semelhante ao ângulo de fase, minimiza essas fontes de erro, pois utiliza exclusivamente parâmetros brutos (R/H e Xc/H ; H = altura), sem depender de equações preditivas ou algoritmos⁹.

A BIVA é baseada na avaliação dos valores de R e Xc normalizados para a H do paciente e fornece informações sobre o estado nutricional e de hidratação no gráfico resistência-reatância (R/Xc)¹⁰. O diferencial da BIVA é ser um procedimento autônomo, independente de equações ou modelos preditivos, e permitir a avaliação do paciente por meio de medidas diretas de vetores de impedância³. Portanto, a BIVA pode ser interpretada com precisão mesmo em pacientes com extremos de peso e distribuição de volume¹¹.

Pacientes em HD geralmente consomem menos proteínas e energia do que as recomendações nutricionais e isto pode desencadear a perda de massa magra e desnutrição^{4,12,13}. A suplementação nutricional oral pode ser uma importante estratégia para melhorar o estado nutricional¹⁴. Devido à complexidade da desnutrição nesses pacientes, têm sido sugeridas intervenções conjuntas com proteínas e nutrientes anti-inflamatórios^{12,15,16}, destacando-se o efeito anti-inflamatório das vitaminas C e E^{17,18}.

O objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos de uma suplementação proteica, combinada com 2 micronutrientes antioxidantes, na BIVA de pacientes em HD. Nossa hipótese foi que a suplementação nutricional promoveria o deslocamento dos vetores da BIVA.

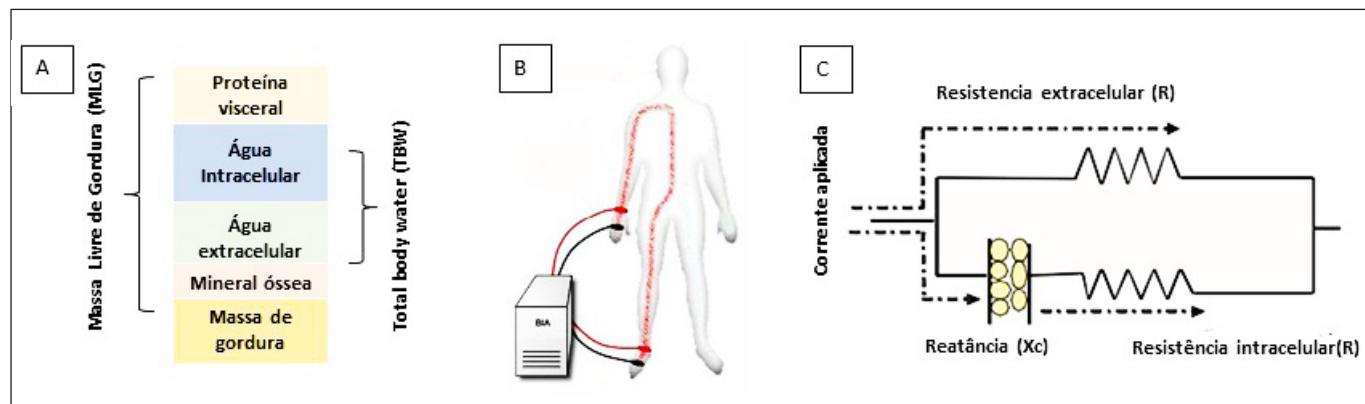


Figura 1 - A = diferentes compartimentos do corpo humano; **B** = configuração típica de quatro eletrodos para avaliações de análise por impedância bioelétrica (BIA); **C** = circuito elétrico usado para interpretar dados obtidos pela BIA.

MÉTODO

Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade e Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário e está inscrito no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (<https://ensaiosclinicos.gov.br>, code: RBR-978GY8). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Desenho do estudo e participantes

Trata-se de um estudo piloto, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado no período de janeiro a março de 2020, na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário. O protocolo da pesquisa seguiu as recomendações do CONSORT.

A amostra foi composta por homens e mulheres que realizavam HD na Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da UFSC no período da coleta de dados, elegíveis para o estudo e que aceitaram participar. Os critérios de inclusão foram: possuir idade igual ou superior a 19 anos; possuir diagnóstico de DRC; realizar HD duas ou três vezes por semana num período igual ou superior a três meses. Os critérios de exclusão foram: fazer ou ter feito uso de antioxidantes como vitamina C ou E aminoácidos, suplementos de proteína ou cetoácidos, n-acetilcisteína ou medicamentos imunossupressores nos 2 meses anteriores ao estudo; infecção ou hospitalização no mês anterior ao início do estudo; apresentar alergia a proteína do leite, possuir diagnósticos potencialmente catabólicos como infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV); apresentar diagnóstico de câncer; insuficiência cardíaca avançada; doença pulmonar crônica; doença hepática; peças de metal no corpo (estimuladores cardíacos, stents, pontos de metal); estar internado; estar grávida ou amamentando; possuir sequelas que impedissem a mensuração dos parâmetros e não ter capacidade de entendimento e comunicação.

Tamanho da amostra e randomização

O tamanho da amostra foi determinado de acordo com o cálculo de diferença de média a partir da resistência (um dos desfechos primários avaliados pela BIA) em um estudo prévio com pacientes em HD que receberam suplementação nutricional¹⁹. Os pacientes foram randomizados em dois grupos na proporção de 1:1 e estratificados pela frequência de HD (2 ou 3 vezes por semana), com homogeneidade no número de pacientes em cada grupo. Os pacientes elegíveis foram alocados em códigos sequenciais gerados no Research Randomizer® e distribuídos em cada grupo aleatoriamente.

Outros pesquisadores nomearam os sachês e cápsulas para suplementação de acordo com os códigos gerados anteriormente para cada paciente e administraram a intervenção nutricional na clínica de HD.

Cegamento

Os participantes foram cegados pela semelhança visual de sachês e cápsulas idênticos para ambos os grupos, assim como os pesquisadores que administraram a intervenção nas clínicas de HD e o pesquisador responsável pelas análises estatísticas.

Intervenção nutricional

A intervenção nutricional foi administrada 3 vezes por semana, logo após a sessão de HD. Os pacientes do grupo suplementação receberam as proteínas do soro do leite (PSL) (20 g do módulo), 1 cápsula de vitamina C e 2 cápsulas de vitamina E. O grupo placebo recebeu farinha de arroz (20 g), 1 cápsula de placebo de vitamina C e 2 cápsulas de placebo da vitamina E. As cápsulas de placebo foram compostas de celulose microcristalina e de aparência idêntica às do grupo suplementação. Nas clínicas, os pesquisadores diluíram o suplemento proteico ou o placebo em um copo escuro contendo 50 mL de água filtrada e os pacientes ingeriram as cápsulas com o líquido. O módulo proteico e a farinha de arroz branca eram solúveis em água, equivalentes em coloração e foram embalados em sachês idênticos. Os sachês eram metalizados no exterior e opacos no interior, minimizando a influência da luz para manter a estabilidade das intervenções.

No recrutamento, os participantes foram orientados a alcançarem a recomendação do consumo proteico proposto pela National Kidney Foundation de 1,0 a 1,2 g/kg/dia, por meio da alimentação⁴. Além da orientação inicial, semanalmente, os participantes foram incentivados a manter o consumo alimentar recomendado anteriormente e a manter o consumo calórico adequado.

Proteínas do soro do leite

O que foi oferecido para cada grupo foi previamente separado, pesado em balança de precisão e adicionado em sachês idênticos de papel alumínio. O módulo proteico utilizado foi de proteínas isoladas do soro do leite da marca Fresenius Kabi: Fresubin Protein Powder, e cada dose para intervenção teve 20,0 g do módulo, equivalente a 19,8 g de aminoácidos (Tabela S1). Como placebo, foram administrados 20,0 g de farinha de arroz branca. O placebo não continha Na, P, K, vitaminas C e E, e seu valor energético por dose foi equivalente ao das PSL (Tabela S2).

Tabela Suplementar 1 – Composição de aminoácidos do módulo proteico.

Aminoácidos Essenciais	Dose - 1 dia (20 g)	Dose - 1 semana (60 g)
Lisina (g)	1,80	5,40
Treonina (g)	1,40	4,20
Metionina (g)	0,40	1,20
Fenilalanina (g)	0,56	1,68
Triptofano (g)	0,36	1,08
Valina (g)	1,16	3,48
Leucina (g)	2,00	6,00
Isoleucina (g)	1,32	3,96
Condisionalmente indispensáveis		
Tirosina (g)	0,56	1,68
Cisteína (g)	0,48	1,44
Histidina (g)	0,36	1,08
Arginina (g)	0,36	1,08
Glutamina (g)	1,08	3,24
Não essenciais		
Glicina	0,32	0,96
Alanina	0,96	2,88
Prolina	1,28	3,84
Serina	1,00	3,00
Ácido Glutâmico	2,32	6,96
Ácido Aspártico e Asparagina	2,08	6,24

Fonte: ficha técnica do Fresubin Protein Powder.

Tabela Suplementar 2 – Contribuição nutricional em 1 dose do módulo proteico e placebo (farinha de arroz branca).

Nutrientes	Módulo proteico (20 g)	Farinha de arroz (20 g)
Energia (Kcal)	72,0	73,2
Proteína (g)	17,6	1,36
Lipídeos (g)	0,2	0,28
Carboidrato (g)	0,2	16,4
Cálcio (mg)	12,0	0,20
Fósforo (mg)	48,0	7,2
Sódio (mg)	110,0	-
Potássio (mg)	240,0	2,60
Vitamina C (mg)	-	-
Vitamina E (mg)	-	-

Fonte: ficha técnica do Fresubin Protein Powder e da farinha de arroz branca da Risovita.

Vitamina C

A vitamina C foi administrada na forma de 1 cápsula contendo 250 mg da vitamina no grupo suplementado. A dose de 250 mg de vitamina C foi escolhida com base em estudos anteriores, sem prejuízo aos pacientes em HD. Além disso, para prevenir a oxalose, esta dose foi considerada segura (<0,50 g/dia)²⁰.

A vitamina C e o placebo da vitamina C (celulose microcristalina) utilizados na pesquisa foram manipulados e doados pela Farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli).

Vitamina E

Foram administradas 600 UI de vitamina E em 2 cápsulas contendo 300 UI cada, no mesmo momento da oferta da vitamina C e das PSL, imediatamente após a sessão de HD.

A vitamina E (acetato de alfa-tocoferol) e as cápsulas de placebo (celulose microcristalina) utilizadas foram manipuladas e doadas pela Farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli).

Aderência

Para garantir a aderência, priorizou-se diluir e administrar as intervenções logo após a sessão de HD, na unidade de terapia dialítica. Os pacientes que realizavam HD 2 vezes por semana receberam orientação, semanalmente, para preparar e ingerir o conteúdo do terceiro sachê de suplementação e das cápsulas em casa. Na sessão seguinte, eles eram questionados sobre o uso da intervenção no domicílio.

Índice de massa corporal

O peso aferido após a diálise e a estatura foram obtidos para determinação do índice de massa corporal (IMC)²¹.

A altura foi avaliada com o estadiômetro portátil Alturaexata®. O paciente ficou na posição ereta, descalço, com os pés unidos e o peso distribuído igualmente sobre a superfície da plataforma, os braços pendentes ao lado do corpo e com a superfície posterior do corpo (cabeça, costas, nádegas e calcanhares) encostada à escala de medida do instrumento. Para a aferição correta, a cabeça estava posicionada de maneira em que a visão do indivíduo ficasse perpendicular ao corpo. No momento da aferição, foi orientado ao participante inspirar e manter-se na posição até que a régua móvel fosse levada ao ponto mais alto da cabeça.

Para um paciente impossibilitado de se levantar, a estatura foi estimada pela altura do joelho²². Para a aferição da altura do joelho, o paciente permaneceu sentado, com a perna direta posicionada no ângulo de 90° entre o joelho e o tornozelo. Uma fita métrica inelástica com graduação de 0,1 cm foi utilizada.

Análise por impedância bioelétrica (BIA)

A BIA foi realizada no início do estudo e após 8 semanas para a obtenção das medidas de resistência (R) e reatância (Xc). Foi utilizado o equipamento tetrapolar Biodynamics®, modelo 310e (Biodynamics Corporation - Seattle, Washington, USA), que aplica uma corrente elétrica de intensidade de $800 \mu\text{A}$ com frequência simples de 50 kHz . Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal, em maca de material não condutor de energia, relaxados e confortáveis, com braços e pernas afastados e mãos abertas. Foram retirados todo e qualquer adorno metálico, como por exemplo, piercings, alianças, brincos, correntes e relógios de pulso. Os eletrodos foram colocados um na superfície dorsal da mão, um sobre o processo estilóide no punho, um sobre a superfície dorsal do pé e outro entre o maléolo lateral e medial do tornozelo. Os pacientes foram avaliados aproximadamente 20 minutos após o procedimento de HD, no lado do corpo sem o acesso vascular, de acordo com o National Institute of Health²³. As medidas de resistência (R) e reatância (Xc) foram registradas em ohms (Ω) para a realização de cálculos posteriores.

Parâmetros da BIA

Para as análises a partir dos parâmetros da BIA, os valores de R e Xc foram utilizados para cálculo da Z (ohm)²⁴: $Z = \sqrt{(R^2 + Xc^2)}$.

Em seguida, os valores de R , Xc e Z foram padronizados

para a altura de cada paciente, por meio da divisão pela H em metros (R/H , Xc/H , Z/H) (ohm/m).

Ângulo de fase (AF)

As medidas de R e Xc obtidas pela BIA foram utilizadas para o cálculo do $\text{AF}(\circ) = \arco \tan [(Xc(\Omega)/R(\Omega)) \times (180/\pi)]$ (Figura 2A)⁶.

Análise vetorial da impedância bioelétrica (BIVA)

O software BIVA 2002⁷ foi utilizado para determinar a BIVA. A relação da R e da Xc pela altura em metros foi expressa em escore-z ($z-R/H$ e $z-Xc/H$) com a população de referência de Piccoli et al.²⁵. Os pacientes que apresentaram vetores fora da elipse de 75% no quadrante superior (magros) e inferior (caquéticos), do lado direito do gráfico, foram classificados como desnutridos. Os pacientes que apresentaram vetores fora da elipse de 75%, com o eixo maior no sentido da hiper-hidratação (quadrante inferior) foram classificados como hiperhidratados e fora da elipse de 75% no quadrante superior, como desidratados; variações ao longo do eixo maior da elipse de tolerância indicam mudanças progressivas na hidratação do tecido. Variações ao longo do eixo menor indicam alterações na massa celular corporal (MCC) sendo que vetores localizados à esquerda ou à direita do eixo indicam, respectivamente, mais ou menos MCC^{5,7,10,26} (Figura 2B). Vetores médios dos grupos foram plotados como média e intervalo de confiança de 95% do escore-z (Figura 2C).

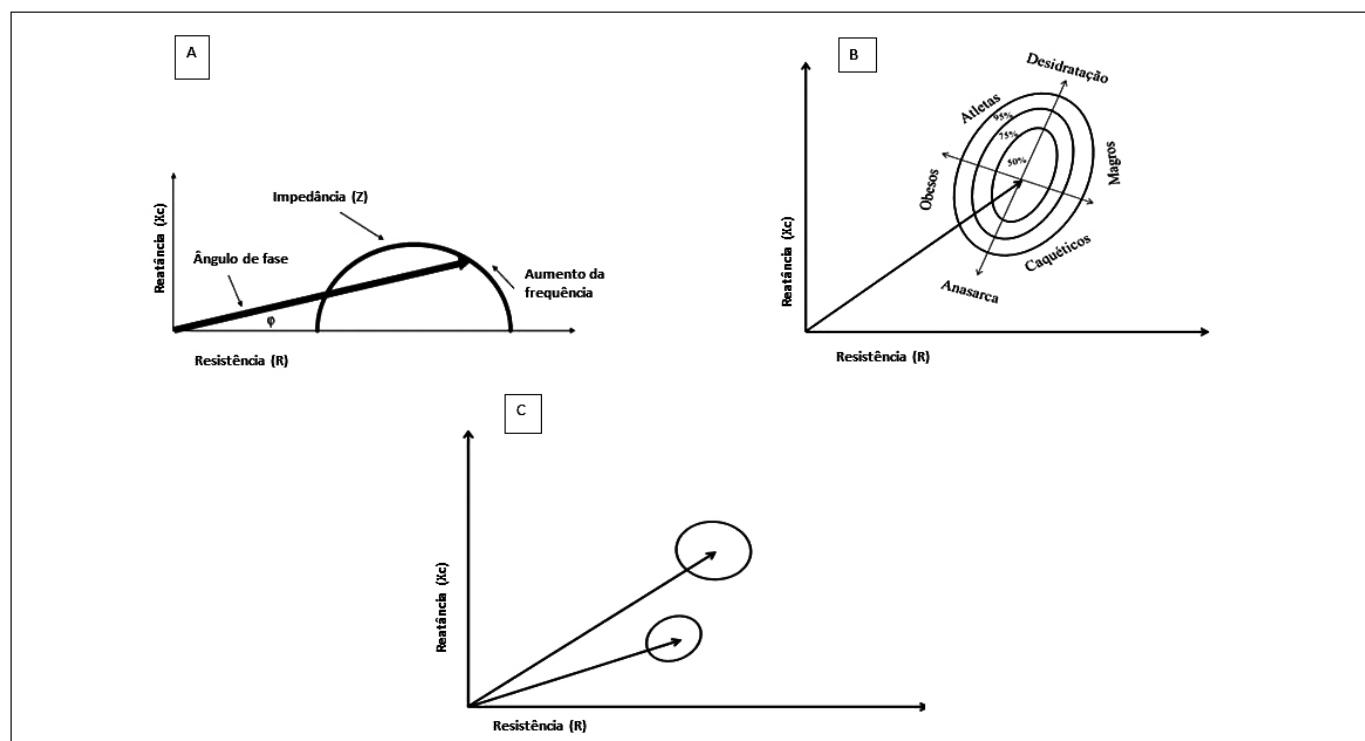


Figura 2 - A = diagrama da derivação gráfica do ângulo de fase (AF) e relação com a resistência (R), reatância (Xc), impedância (Z) e a frequência da corrente aplicada; **B** = gráfico R/Xc com elipses de tolerância de 50%, 75% e 95%; **C** = gráfico R/Xc com as elipses de confiança para comparações de grupos.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando *Data Analysis and Statistical Software* (STATA, versão 13 para Windows Stata Corporation, College Station, EUA). A descrição da amostra foi realizada por frequências absolutas e relativas, médias e desvios-padrão para variáveis paramétricas ou medianas e intervalos interquartílicos para variáveis não paramétricas. Para verificar a diferença destas variáveis conforme o grupo de intervenção (suplementação vs placebo) foi utilizado o teste Qui-quadrado no caso de variáveis categóricas, e os testes t de Student ou de Mann-Whitney no caso das variáveis numéricas.

Eventuais diferenças promovidas pelos dois tratamentos (suplementação ou placebo) bem como nos diferentes tempos analisados foram detectadas pela análise de variância para medidas repetidas de duas vias (two-way RM-ANOVA). O teste

T pareado também foi realizado para verificar a diferença entre os tempos de cada variável em cada intervenção.

As médias vetoriais do gráfico RXc foram analisadas pelos testes T2 de Hotelling e análise univariada (teste F). O nível de significância estatística foi de $p<0,05$.

RESULTADOS

Dos 50 pacientes que realizavam HD na Unidade de Terapia Dialítica, 29 foram elegíveis para o estudo e foram randomizados para o grupo suplementação ou grupo placebo (Figura 3). Durante o período de acompanhamento, houve 6 perdas e finalizaram o estudo 15 mulheres e 8 homens, com idade média de $54,3 \pm 13,1$ anos.

Na Tabela 1, em relação aos parâmetros da BIA, o grupo suplementação apresentou valores significativamente maiores de

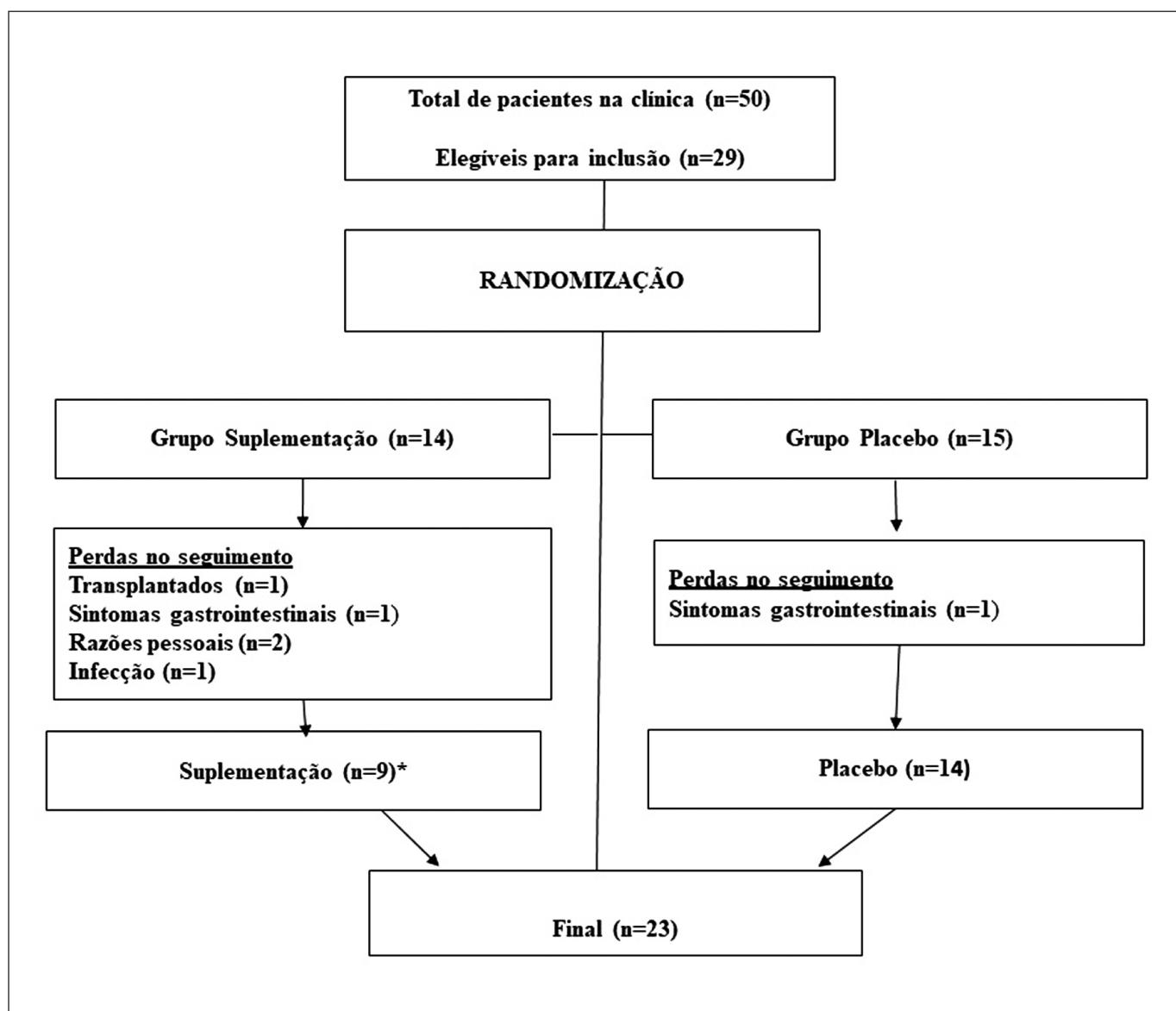


Figura 3 - Fluxograma do estudo.

Tabela 1 – Parâmetros clínicos, de impedância bioelétrica e nutricionais por grupo de intervenção, no momento basal.

	Suplementação (n=9)	Placebo (n=14)	Valor de p
Idade (anos)	54,9 ($\pm 12,7$)	54,0 ($\pm 13,8$)	0,878 ^a
Sexo (n, %mulheres)**	6 (40%)	9 (60%)	0,907 ^b
IMC (kg/m ²)	26,8 ($\pm 4,95$)	29,9 ($\pm 5,63$)	0,187 ^a
Tabagismo			
Fumante	1 (11,1 %)	0 (-)	0,315 ^b
Ex-fumante	2 (22,2%)	6 (42,9%)	
Nunca	6 (66,7%)	8 (57,2%)	
Comorbidades - n (%)**			
Hipertensão arterial sistêmica	8 (88,8%)	13 (92,9%)	0,742 ^b
Diabetes mellitus	5 (55,5%)	9 (64,3%)	0,675 ^b
Outras	1 (11,1%)	3 (21,4%)	0,524 ^b
Tempo de HD (meses)	27,0($\pm 11,2$)	27,8($\pm 22,7$)	0,926 ^a
Freqüência de HD**			
3 vezes na semana	6 (66,6%)	10 (71,4%)	
2 vezes na semana	3 (33,3%)	4 (28,6%)	
Dose de diálise (Kt/V)	1,26 ($\pm 0,25$)	1,33($\pm 0,28$)	0,540 ^a
Parâmetros da BIA			
Resistência (ohm)	569 ($\pm 125,0$)	518,2 ($\pm 70,1$)	0,244 ^a
R/H(ohm/m)	353,1 ($\pm 83,1$)	328,7 ($\pm 60,5$)	0,445 ^a
Reatância (ohm)	64,4 ($\pm 15,4$)	53,3 ($\pm 48,2$)	0,045 ^{*a}
Xc/H (ohm/m)	39,8 ($\pm 9,70$)	33,5 ($\pm 4,49$)	0,054 ^a
Impedância (ohm)	572,7 ($\pm 125,5$)	521($\pm 69,9$)	0,237 ^a
Z/H (ohm/m)	355,4 ($\pm 83,4$)	330,4($\pm 60,4$)	0,436 ^a
Ângulo de fase (°)	6,51 ($\pm 1,17$)	5,94 ($\pm 1,11$)	0,284 ^a
Massa de gordura (%)	31,1 ($\pm 9,43$)	32,7 ($\pm 10,1$)	0,725 ^a
Massa de gordura (kg)	21,9 ($\pm 8,87$)	22,3 ($\pm 10,9$)	0,939 ^a

Dados apresentados como média e desvio-padrão. ** = freqüência absoluta e relativa para variáveis categóricas; HD = hemodiálise; BIA = análise por impedância bioelétrica; R/H = resistência para altura; Xc/H = reatância para altura; Z/H = impedância para altura; IMC = índice de massa corporal; ^a = teste t de Student; ^b = teste qui-quadrado; * = p<0,05.

Xc do que o grupo placebo, indicando maior massa de células corporais (MCC). Ao analisar os dados brutos observou-se que uma paciente do grupo suplementação era um outlier em relação a Xc. Após a análise com exclusão dos dados dessa paciente (dados não mostrados), observou-se que não houve diferença significativa nos grupos para a Xc ($p=0,128$).

Os resultados da BIVA estão apresentados de acordo com a Figura 2B. A Figura 4A apresenta o vetor de cada indivíduo do grupo suplementação e placebo no basal após as transformações das medidas de impedância em escore-z. Na Figura 4B estão representados os vetores de cada indivíduo do grupo suplementação e placebo no final do estudo. De acordo com o gráfico resistência-reatância, a taxa de desnutrição foi de 62,5% ($n=5$) no grupo suplementado no basal e 37,5% ($n=3$) no final do estudo. Um paciente saiu do quadrante de caquexia e foi deslocado para magreza. No grupo placebo, a taxa de desnutrição foi de 69,5% ($n=9$)

no basal e 61,5% ($n=8$) no final do estudo. Em relação a hidratação, no basal, o grupo suplementado apresentou 37,5% de pacientes hiperhidratados ($n=3$) e 12,5% desidratado ($n=1$). No final do estudo, houve 12,5% de pacientes hiperhidratados ($n=1$), e o mesmo paciente permaneceu desidratado (12,5%). Em relação ao grupo placebo, 46,2% ($n = 6$) estavam hiperhidratados no basal, enquanto 38,5% ($n = 5$) se apresentavam dessa forma no final do estudo. A Figura 4C apresenta o intervalo de confiança entre os vetores R/H e Xc/H do grupo suplementação e placebo no início do estudo. Os testes de Hotelling ($T^2=4,5$) e teste F ($F=2,1$) não mostraram diferença significativa ($p=0,1445$) entre os grupos. A Figura 4D apresenta o intervalo de confiança entre os vetores R/H e Xc/H do grupo suplementação e placebo no final do estudo, os testes de Hotelling ($T^2=4,1$) e teste F ($F=1,9$) não mostraram diferença significativa ($p=0,1712$) entre os grupos no final do estudo.

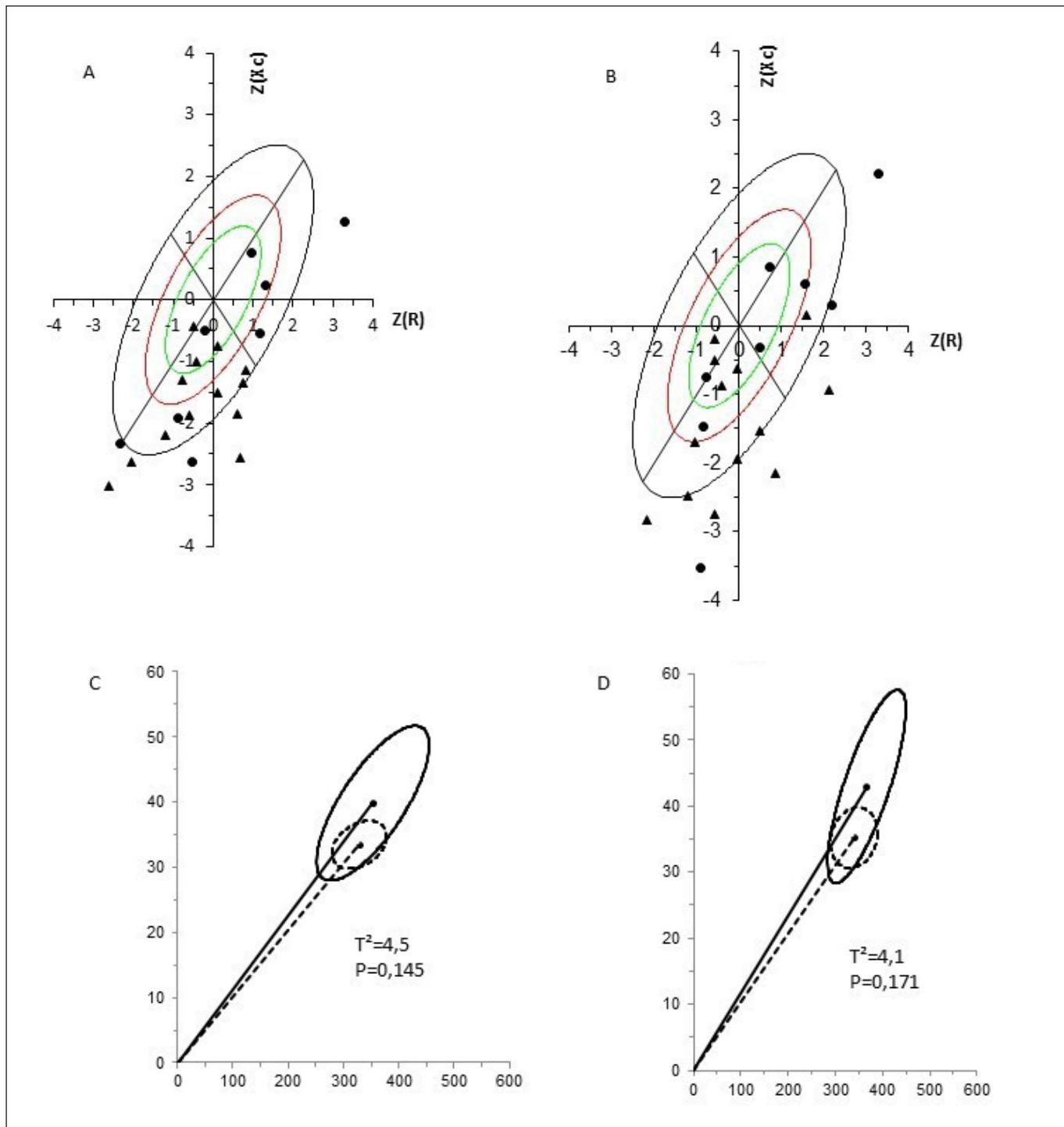


Figura 4 - Gráfico com as regiões de probabilidade elípticas sobre o plano RXc normalizado pela altura (R/H e Xc/H , em Ω/m). Posição dos vetores individuais do grupo suplementação (●) e placebo (▲). A = distribuição dos vetores individuais no gráfico resistência- reatância no basal; B = distribuição dos vetores individuais no gráfico resistência- reatância no final do estudo; C = elipses de confiança do grupo suplementação (contínua) e placebo (tracejada) no basal; D = elipses de confiança do grupo suplementação (continua) e placebo (tracejada) no final do estudo.

Na Tabela 2, as análises de variância para medidas repetidas de duas vias (two-way RM-ANOVA) denotaram aumento significativo ao longo do tempo nos desfechos massa de gordura (MG) (kg) ($p=0,020$), %MG ($p=0,034$), Xc ($p=0,008$), Xc/H ($p=0,014$), R ($p=0,040$) e Z ($p=0,037$), independentemente da intervenção. A

análise também mostrou uma diferença significativa no desfecho reatância ($p=0,039$) e Xc/H ($p=0,046$) entre o grupo suplementado e placebo, independente do tempo (basal ou após 8 semanas). Não foi observado efeito significativo na interação entre o tipo de intervenção e o tempo.

Tabela 2 – Efeitos da intervenção nos parâmetros da impedância bioelétrica e parâmetros nutricionais de pacientes submetidos à hemodiálise.

Parâmetro	Suplementação (n=9)			Placebo (n=14)			Valor de p		
	Time	T0	T8	Valor de p ^a	T0	T8	p ^a	p ^b (G1 vs G2)	p ^c (T0 vs T8)
Resistência (ohm)	#569±125,0	#601,9±110,0	0,068	#518,2±70,1	#535±67,8	0,282	0,147	0,040*	0,486
R/H (ohm/m)	#353,1±83,1	#366,5±67,6	0,260	#328,7±60,5	#339,4±60,8	0,285	0,386	0,123	0,861
Reatância (ohm)	#64,4±15,4	#70,8±20,0	0,068	#53,3±8,42	#56,2±11,0	0,053	0,039*	0,008*	0,286
Xc/H (ohm/m)	#39,8±9,70	#43,0±12,0	0,260	#33,5±4,49	#35,2±5,61	0,053	0,046*	0,014*	0,454
Impedância (ohm)	#572,7±125,5	#606,1±111,1	0,102	#521,0±69,9	#538,1±67,6	0,274	0,141	0,037*	0,479
Z/H (ohm/m)	#355,4±83,4	#369,1±68,2	0,144	#330,4±60,4	#341,3±60,6	0,278	0,375	0,117	0,854
Ângulo de fase(°)	#6,51±1,17	#6,65±1,25	0,066	#5,95±1,11	#6,07±1,32	0,510	0,291	0,391	0,943
MG (%)	#31,1±9,43	#33,3±9,97	0,253	#32,7±10,1	#34,0±8,25	0,214	0,787	0,034*	0,569
MG (kg)	#21,9±8,87	#23,5±9,54	0,589	#24,2±9,26	#25,2±8,87	0,153	0,620	0,020*	0,591

G1 = grupo suplementação; G2 = grupo placebo; T0 = basal; T8 = após 8 semanas; R/H = resistência para altura; Xc/H = reatância para altura; Z/H = impedância para altura; MG = massa de gordura; IMC = índice de massa corporal; # = dados faltantes de 1 paciente; ^a = teste t pareado (média e desvio-padrão); ^b = ANOVA de medidas repetidas de 2 vias (análise por grupo); ^c = ANOVA de medidas repetidas de 2 vias (análise por tempo); ^d = ANOVA de medidas repetidas de 2 vias (análise por interação grupo e tempo); * = $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Tem sido postulado que a BIA possa detectar mudanças na MCC e hidratação antes de alterações em parâmetros nutricionais²⁷. No início do presente estudo, o vetor médio da BIVA dos pacientes do grupo suplementação estava localizado dentro da elipse de tolerância de 50%, no quadrante inferior a direita. O vetor médio do grupo placebo estava localizado fora da elipse de 75%, no quadrante inferior a direita. A Figura 5 representa o deslocamento do vetor médio dos pacientes dos grupos suplementação e placebo do início ao final do estudo, indicando melhora em ambos os grupos no plano RXc da BIVA. O vetor médio dos pacientes no grupo suplementação foi deslocado para a região mais central dentro da elipse de 50% e o vetor médio do grupo placebo foi deslocado da elipse de 95% para a elipse de 75%, indicando melhora no estado nutricional em ambos os grupos. Em relação ao deslocamento no vetor médio do grupo placebo, não se pode descartar que a interferência dos incentivos frequentes em relação à ingestão alimentar adequada, para ambos os grupos, tenha contribuído para o resultado, uma vez que os grupos foram cegados.

A BIVA tem se mostrado útil para avaliar a eficácia de intervenções nutricionais. A trajetória do vetor no gráfico indica como está a resposta à intervenção, propiciando um feedback do tratamento, sendo um método útil para

ser utilizado na prática clínica^{28,29}. A BIVA foi utilizada para avaliar a eficácia de suplementação nutricional com zinco em crianças pré-puberes não deficientes em zinco^{28,30,31}, para avaliar o efeito da suplementação de simbióticos em idosos³² e para avaliar o efeito de uma intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama²⁹. Recentemente, a BIVA foi usada com peptídeo natriurético cerebral para avaliar o peso seco adequado e o estado nutricional em 50 pacientes em HD³³.

Até o momento, apenas dois estudos utilizaram BIVA para avaliar o impacto de uma intervenção nutricional em pacientes em HD. Em um estudo, os autores avaliaram o impacto de uma intervenção nutricional em 36 pacientes em HD, independentemente de terem ou não realizado um programa de exercícios físicos durante um período de 12 semanas. Houve uma migração dos vetores na direção do peso seco e uma melhora da massa magra corporal no final do estudo, sugerindo que as intervenções foram estratégias eficazes e seguras para prevenir ou tratar a desnutrição em pacientes em HD¹⁹. Em outra pesquisa, 32 pacientes em HD foram incluídos em um estudo piloto randomizado de 6 meses de duração³⁴. Os pacientes do grupo suplementação receberam uma intervenção simultânea que consistiu em dieta personalizada, suplementação nutricional e ajuste do peso seco. Os pacientes do grupo controle receberam apenas dieta

Análise vetorial da impedância bioelétrica (BIVA): A migração de vetores bioelétricos ao longo do gráfico RXc sugere alterações na hidratação do tecido e na massa celular corporal (MCC) após intervenção nutricional.

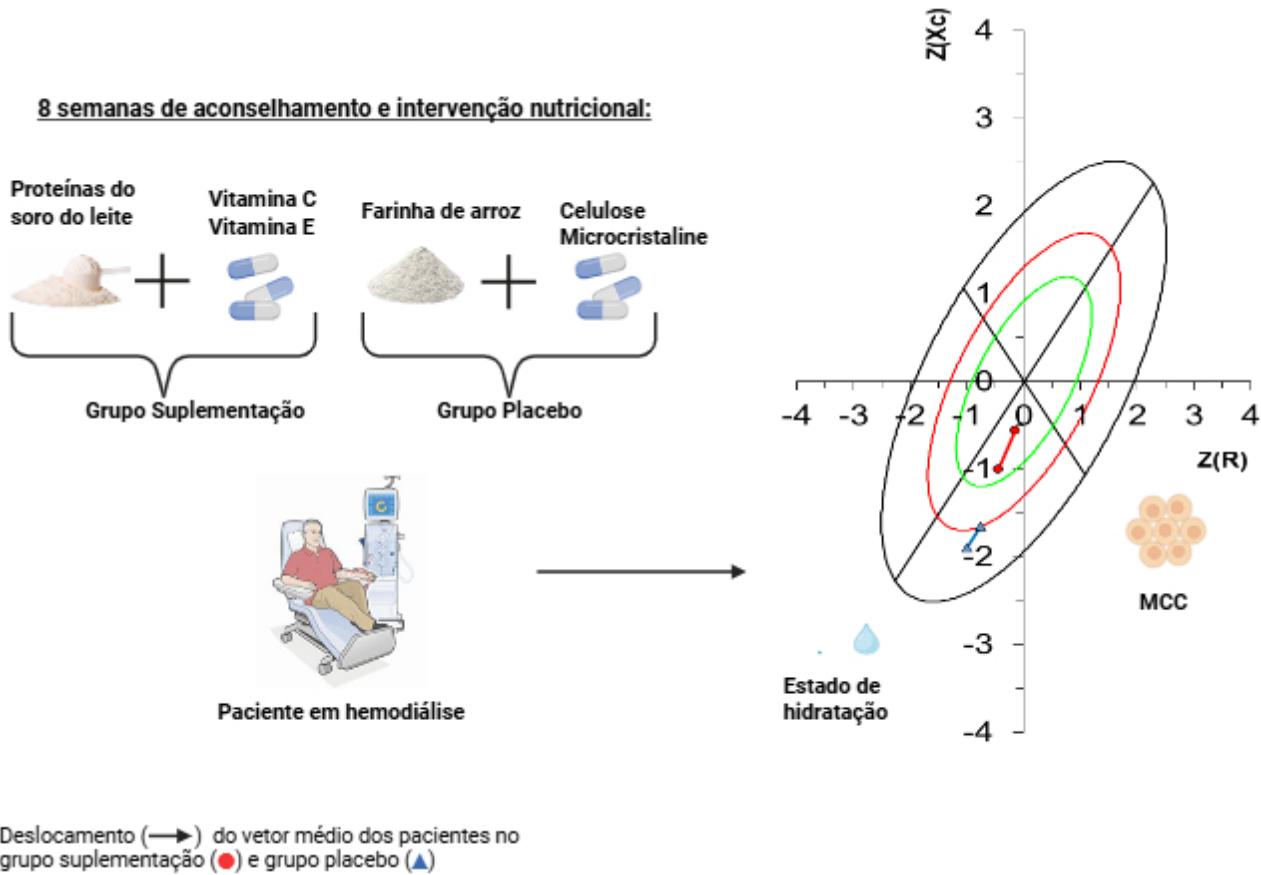


Figura 5 - Deslocamento dos vetores médios dos grupos suplementação e placebo, após a transformação das medidas de impedância em escores z, do basal até o final do estudo. O vetor médio da BIVA dos pacientes do grupo suplementação estava localizado dentro da elipse de tolerância de 50% no basal e deslocou-se para a região mais central dentro da mesma elipse ao final do estudo, enquanto o vetor médio do grupo placebo deslocou-se da elipse de 95% para a elipse de 75.

personalizada e ajuste do peso seco. Durante a intervenção, o vetor médio do grupo controle se moveu no eixo maior, para o topo das elipses, indicando remoção de fluidos e melhora do estado de hidratação. No entanto, o estado nutricional desses pacientes, segundo outros parâmetros, não se alterou. No grupo suplementado, o vetor médio migrou, no eixo maior, para o topo das elipses, e para a esquerda no eixo menor. Ao final da intervenção, o vetor estava dentro da elipse de 50%, indicando melhora significativa do estado nutricional e normalização do estado de hidratação³⁴. O presente estudo é semelhante aos estudos citados que utilizaram a BIVA para mensurar o efeito de intervenções nutricionais em pacientes de HD. Nossa suplementação apresentou menos kcal que as demais, enquanto a quantidade de proteína foi semelhante^{19,34}. Além disso, incluímos as vitaminas C e E.

Outra diferença dos outros dois estudos com suplementação e BIVA em pacientes em HD é que o presente trabalho

é o primeiro estudo controlado e randomizado duplo-cego com pacientes em HD, usando BIVA para verificar os efeitos de um protocolo de suplementação nutricional em comparação com um grupo placebo.

Uma das limitações do estudo foi que uma paciente teve a altura estimada pela altura do joelho, devido à impossibilidade de ficar em pé para aferição. Deve-se levar em consideração que, mesmo utilizando-se uma fórmula validada, o erro de estimativa desta equação é elevado e pode impactar diretamente na BIVA, uma vez que ela utiliza parâmetros elétricos normalizados pela altura de cada paciente.

Outra limitação da avaliação da BIVA usando o gráfico RXc em nossa população é a inexistência de parâmetros de BIA na população brasileira que possam ser utilizados como referência para a criação de elipses de tolerância. Portanto, a relação entre R e Xc e altura em metros foi expressa como

escore-z (z-R/H and z-Xc/H) e as elipses de tolerância foram criadas de acordo com Piccoli et al.²⁵, que se referem à população americana. Isso foi feito pois, dentre as disponíveis, essa foi a que mais se aproximou da composição corporal da nossa amostra. No entanto, deve-se levar em conta que existe diferença entre a composição corporal de diferentes populações devido à variações genéticas e diferenças nos hábitos alimentares.

O pequeno tamanho da amostra foi um fator limitante. Apesar disso, utilizou-se um parâmetro da BIA que permitiu a observação do deslocamento dos vetores no gráfico da BIVA, sugerindo detecção precoce de mudanças, antes de serem perceptíveis por outros parâmetros nutricionais. A perda de pacientes pode ter contribuído para reduzir o poder do estudo. Em relação à melhora sutil no grupo placebo, esses resultados devem ser interpretados com cautela, visto que estudos com suplementação, BIVA e HD são escassos. Além disso, outra limitação do estudo foi não ter controlado o consumo alimentar e o padrão de atividade física dos pacientes, o que pode ter influenciado nos resultados.

Para minimizar os vieses metodológicos, aplicaram-se: randomização, estratificação e duplo-cegamento, e apesar de não haver grupo controle, houve um grupo que recebeu placebo. Ressalta-se ainda que, como a suplementação foi padronizada para todos os pacientes, os resultados podem não demonstrar o efeito dose dependente das suplementações. Também, os pacientes foram randomizados e estratificados pela frequência de HD, com homogeneidade no número de pacientes em cada grupo. No entanto, a randomização não resultou em uma distribuição homogênea entre homens e mulheres. Logo, os resultados podem estar influenciados pela diferença de composição corporal entre os sexos.

Considerando que alterações no estado nutricional podem ser mascaradas utilizando-se outros parâmetros, os resultados podem motivar novas pesquisas com suplementação e BIVA em HD, uma vez que diversos fatores interferem na avaliação do estado nutricional e estudos com BIA podem servir como prognóstico³⁵⁻³⁷.

CONCLUSÃO

Oito semanas de intervenção nutricional promoveram deslocamento dos vetores da BIVA no grupo suplementação e no grupo placebo, sugerindo detecção precoce de alterações na massa celular corporal e hidratação. A BIVA, além de ser utilizada para pesquisa científica, é uma ferramenta para monitoramento nutricional e de hidratação na prática clínica. Recomendamos o monitoramento individual para os pacientes em HD, objetivando atingir as recomendações nutricionais, por meio da dieta e suplementação nutricional.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Farmácia Biodora (Pharma & Phormula Farmácia de Manipulação Eireli) pela doação das vitaminas C, E e celulose microcristalina; à empresa Fumacense pela doação da farinha de arroz Risovita; e, à NutriCenter pela venda do suplemento de PSL com preço reduzido para a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-8.
- Mancini A, Grandaliano G, Magarelli P, Allegretti A. Nutritional status in hemodialysis patients and bioimpedance vector analysis. *J Ren Nutr.* 2003;13(3):199-204.
- Piccoli A, Codognotto M, Piasentini P, Naso A. Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clin Nutr.* 2014;33(4):673-7.
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107.
- Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
- Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(1):16-23.
- Piccoli A; Pastori G. BIVA software 2002 [software]. Disponível em: http://www.renalgate.it/formule_calcolatori/BIVAguide.pdf.
- Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):49-52.
- Pereira JPDC, Rebouças AS, Prado CM, et al. Phase angle as a marker of muscle quality: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2024;43(12):308-26.
- Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Buccianti G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int.* 1994;46(2):534-9.
- Nwosu AC, Mayland CR, Mason S, Cox TF, Varro A, Stanley S, et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) as a method to compare body composition differences according to cancer stage and type. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;30:59-66.
- Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovacsy CP, Mak RH, et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(7):369-84.
- Burrowes JD, Larive B, Cockram DB, Dwyer J, Kusek JW, McLeroy S, et al. Effects of dietary intake, appetite, and eating habits on dialysis and non-dialysis treatment days in hemodialysis patients: cross-sectional results from the HEMO study. *J Ren Nutr.* 2003;13(3):191-8.
- Xie H, Qiao LH, Zhao Y, Yan Z, Bai H, Wang Y, et al. Nutrition education with or without oral nutrition supplements has contrasting effects on nutrition status in older adults: A randomized controlled study. *Nutr Clin Pract.* 2023;38(1):138-47.
- Mah JY, Choy SW, Roberts MA, Desai AM, Corken M, Gwini SM, et al. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD012616.

16. Moretti HD, Johnson AM, Keeling-Hathaway TJ. Effects of protein supplementation in chronic hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(4):298-303.
17. Sohrabi Z, Eftekhari MH, Eskandari MH, Rezaianzadeh A, Sagheb MM. Intradialytic oral protein supplementation and nutritional and inflammation outcomes in hemodialysis: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):122-30.
18. Liu Y, Weisberg LS, Langman CB, Logan A, Hunter K, Prasad D, et al. Plasma oxalate levels in prevalent hemodialysis patients and potential implications for ascorbic acid supplementation. *Clin Biochem*. 2016;49(15):1133-9.
19. Martin-Alemany G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, Gomez-Guerrero I, Aguirre-Esquivel G, Cantu-Quintanilla G, et al. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1712-20.
20. Fouque D, Vennegoor M, Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 2:ii45-87.
21. Body mass index [Internet]. Geneva: World Health Organization [citado em 2004 mar 01]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>.
22. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(2):116-20.
23. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):S24S-32S.
24. Gray DS. Changes in bioelectrical impedance during fasting. *Am J Clin Nutr*. 1988;48(5):1184-7.
25. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition*. 2002;18(2):153-67.
26. Buffa R, Mereu E, Comandini O, Ibanez ME, Marini E. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for the assessment of two-compartment body composition. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(11):1234-40.
27. Barbosa-Silva MC. Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(3):248-54.
28. Vermeulen KM, Lopes MMGD, Alves CX, Brito NJN, Almeida MG, Leite-Lais L, et al. Bioelectrical impedance vector analysis and phase angle on different oral zinc supplementation in eutrophic children: randomized triple-blind study. *Nutrients*. 2019;11(6):1215.
29. Limon-Miro AT, Valencia ME, Lopez-Teros V, Guzman-Leon AE, Mendivil-Alvarado H, Astiazaran-Garcia H. Bioelectric impedance vector analysis (BIVA) in breast cancer patients: a tool for research and clinical practice. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):663.
30. Dantas MMG, Rocha ÉDM, Brito NJN, Alves CX, França MC, Almeida MG, et al. Bioelectrical impedance vector analysis for evaluating zinc supplementation in prepubertal and healthy children. *Food Nutr Res*. 2015;59:28918.
31. Lopes MMGD, Brito NJN, Rocha ÉDM, França MC, Almeida MG, Brandão-Neto J. Nutritional assessment methods for zinc supplementation in prepubertal non-zinc-deficient children. *Food Nutr Res*. 2015;59:29733.
32. Neto JV, Melo CM, Ribeiro SML. Effects of three-month intake of probiotic on inflammation and body composition in the elderly: a pilot study. *Nutrients*. 2013;5(4):1276-86.
33. Kristuli L, Lai S, Perrotta AM, Zizzo GP, Riccardi C, Capasso E, et al. Bioelectrical impedance vector analysis and brain natriuretic peptide in the evaluation of patients with chronic kidney disease in hemodialitic treatment. *Kidney Blood Press Res*. 2023;48(1):1-6.
34. Nieves-Anaya I, Vargas MB, García OP, Biruete A, Kistler B, Atilano-Carsi X. Effect of oral nutritional supplementation combined with impedance vectors for dry weight adjustment on the nutritional status, hydration status and quality of life in patients on chronic hemodialysis: a pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:23-33.
35. Miranda Alatriste PV, Ramírez EC, Carsi XA, Cruz-Rivera C, Espinosa-Cuevas Á. Hydration status according to impedance vectors and its association with clinical and biochemical outcomes and mortality in patients with chronic kidney disease. *Nutr Hosp*. 2022;39(5):1037-46.
36. Bansal N, Zelnick LR, Himmelfarb J, Chertow GM. Bioelectrical impedance analysis measures and clinical outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(5):662-72.
37. Silva AT, Haushild DB, Oliveira LDA, Hinnig PF, Moreno YM, Wazlawik E. Association of hyperhydration evaluated by bioelectrical impedance analysis and mortality in patients with different medical conditions: systematic review and meta-analyses. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;28:12-20.

Local de realização do estudo: Unidade de Terapia Dialítica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.