



## ACESSO ABERTO

**Data de Recebimento:**  
04/11/2023

**Data de Aceite:**  
15/03/2024

**Data de Publicação:**  
16/03/2024

**\*Autor correspondente:**  
Fabiano Santana de Oliveira,  
profsantana@outlook.com

**Citação:**  
DE OLIVEIRA, F. S et al.  
Inflammatory biomarkers in  
patients with chronic kidney  
disease on hemodialysis: a  
systematic review. **Revista  
Multidisciplinar em Saúde**,  
v. 5, n. 1, 2024. [https://doi.  
org/10.51161/rem/4175](https://doi.org/10.51161/rem/4175)

## BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS NOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Fabiano Santana de Oliveira <sup>1,2,3,4,5</sup>, Mauro José de Deus Morais <sup>4,5,6,7</sup>,  
Maura Bianca Barabry de Deus <sup>4,5,6</sup>, Carlos Roberto Teixeira Ferreira <sup>4</sup>,  
Francisco Naildo Cardoso Leitão <sup>4,7</sup>, Andrés Ricardo Pérez-Riera <sup>1,2,3</sup>.

<sup>1</sup> Centro Universitário Saúde ABC (FMABC), Santo André, SP – Brazil

<sup>2</sup> Graduate Program in Health Sciences Santo André, SP - Brazil.

<sup>3</sup> Laboratory of Study Design and Scientific Writing (LaDEEC/  
FMABC), Santo André, SP – Brazil.

<sup>4</sup> Multidisciplinary Laboratory of Studies and Scientific Writing in  
Health

Sciences (LaMEECCS/UFAC), Rio Branco, AC – Brazil.

<sup>5</sup> Renal Clinic of Acre, Rio Branco, AC - Brazil.

<sup>6</sup> Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva – PPGSC/UFAC

<sup>7</sup> Programa de Pós-graduação em Nutrição e Saúde PPGNS/UFES

### RESUMO

**Introdução:** A doença renal crônica (DRC) tem aumentado nos últimos anos de forma epidêmica. Fatores como obesidade, hipertensão arterial, diabetes melito tipo 2 (DM2), senescência, doença cardiovascular, histórico familiar com DRC e medicações nefrotóxicos aumentam a suscetibilidade e a instalação e progressão da DRC. Além desses fatores, existem evidências de inflamação na fisiopatologia da DRC. **Objetivo:** Avaliar os biomarcadores inflamatórios mais examinados em pacientes portadores de doença renal crônica hemodialisados. **Material e Método:** Trata-se de uma revisão sistemática nos motores de busca *National Library of Medicine (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) pelos descritores ((*hemodialysis*) AND (*inflammation*)) AND (*chronic kidney disease*). Para a seleção dos artigos foram incluídos aqueles que seguiam os critérios: (1) população do estudo com diagnóstico doença renal crônica, (2) população da amostra  $\geq$  de 18 anos. (3) aqueles que foram avaliados IL-6, TNF alfa, PCR ou VHS. **Resultados:** 98 artigos foram encontrados realizados em diversos países, 20 completaram os critérios de inclusão. A maior parte dos estudos eram compostos predominantemente por homens. **Conclusão:** Pacientes hemodialíticos apresentam aumento dos níveis de biomarcadores inflamatórios, principalmente TNF- $\alpha$  e IL-6.

**Palavras-chave:** Doença crônica renal, inflamação, hemodiálise.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) has increased in recent years in an epidemic form. Factors such as obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM), senescence, cardiovascular disease, family

history with CKD and nephrotoxic medications increase susceptibility and the onset and progression of CKD. In addition to these factors, there is evidence of inflammation in the pathophysiology of CKD. **Objective:** To evaluate the most examined inflammatory biomarkers in hemodialysis patients with chronic kidney disease. **Method:** This is a systematic review in the search engines National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (BVS) by descriptors ((hemodialysis) AND (inflammation)) AND (chronic kidney disease). For the selection of articles, those that followed the following criteria were included: (1) study population diagnosed with chronic kidney disease, (2) sample population  $\geq 18$  years of age. (3) those who were evaluated IL-6, TNF alpha, CRP or ESR. **Results:** 98 articles were found in several countries, 20 completed the inclusion criteria. Most of the studies were composed predominantly of men. **Conclusion:** Hemodialysis patients have increased levels of inflammatory biomarkers, especially TNF- $\alpha$  and IL-6.

**Keywords:** Chronic kidney disease, inflammation, hemodialysis.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem aumentado nos últimos anos de forma epidêmica, doença de caráter progressivo, considerada um problema de saúde pública mundial devido aos altos índices de mortalidade e morbidade (Levey, Coresh et al. 2002).

Fatores como obesidade, hipertensão, diabetes melito tipo 2 (DM2), senescência, doença cardiovascular, histórico familiar com DRC, uso de medicações nefrotóxicas aumentam a suscetibilidade a instalação e progressão da DRC (Levey, Coresh et al. 2002). Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do organismo humano. Assim, não é surpresa constatarmos que, diminuição progressiva da função renal, implique em comprometimento de essencialmente todos os outros órgãos (Bastos, Bregman et al. 2010).

Dietas ocidentais ricas em ácidos graxos saturados (SFA), açúcares e grãos refinados estão ligadas a doenças cardiovasculares, DM2, obesidade e outros distúrbios metabólicos. Além disso, as dietas ocidentais podem aumentar a expressão pós-prandial de citocinas pró-inflamatórias e a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC) (Camargo, Delgado-Lista et al. 2012, Bloomfield, Koeller et al. 2016).

O NF-kB pode regular a expressão de moléculas de adesão em resposta a estímulos inflamatórios, como E- e P-selectinas, molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1) e molécula-1 de adesão celular vascular (VCAM-1). O NF-kB também induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e TNF- $\alpha$  (Pérez-Martínez, García-Ríos et al. 2011).

A resposta inflamatória, mediada por citocinas, quimiocinas e outras moléculas, leva ao aumento do estresse oxidativo e dano tissular, resultando em um risco aumentado de mortalidade cardíaca (Wakasugi, Kazama et al. 2016).

O estado inflamatório crônico pode ser avaliado pela determinação das concentrações de vários biomarcadores séricos, como proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Krintus, Kozinski et al. 2014). Esses marcadores permitem estimar a gravidade da inflamação e a resposta terapêutica em pacientes com DRC em hemodiálise (Calder 2015). Vale lembrar que recentemente, tem-se considerado o papel da inflamação subclínica na progressão das doenças crônico-degenerativas (Vianna, Soares et al. 2011).

Em relação aos rins, a inflamação participa de forma ativa dos mecanismos de progressão da lesão

renal em doenças de diversas etiologias (Eddy 2005, Nahas 2005, Pecoits-Filho, Sylvestre et al. 2005, Stenvinkel, Ketteler et al. 2005, Cheung, Paik et al. 2010).

Os mecanismos pelos quais a inflamação produz deterioração da função renal ainda não estão totalmente elucidados. Sabe-se que os mediadores imuno inflamatórios modulam a função endotelial, adesão e migração das células circulantes do sistema imune (monócitos, leucócitos ou neutrófilos) para o interstício, além de serem capazes de ativar fibroblastos residentes (Ruiz-Ortega, Lorenzo et al. 2001, Eddy 2005).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os biomarcadores inflamatórios mais utilizados nos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise através de uma revisão sistemática, visto que, possuímos uma variedade de biomarcadores, e os pacientes possuem alta taxa de inflamação e necessitam de uma abordagem terapêutica.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão sistemática conduzida conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Hutton, Salanti et al. 2015).

A pesquisa e seleção dos artigos foram norteados por aqueles que contemplam os biomarcadores inflamatórios IL-6, TNF alfa, VHS e PCR. Todos os tipos de estudos encontrados na busca que seguiram os critérios de elegibilidade foram incluídos.

### Estratégia de busca

Esta revisão foi baseada em uma pesquisa sistemática realizada no dia 01 de março de 2023 com todos os artigos publicados no *National Library of Medicine (Pubmed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por palavras-chave obtidas pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS.,

No *Pubmed*, foi realizado busca pelos descritores: *((hemodialysis) AND (inflammation)) AND (chronic kidney disease)* com a disponibilidade de texto completo, tipo de artigo que contemple ensaio clínico, data da publicação dos últimos 5 anos, espécies que foram feitos em seres humanos e na BVS foi por texto completo, assunto principal inflamação, tipo do estudo ensaio clínico controlado, intervalo de ano da publicação dos últimos 5 anos.

### Extração dos dados e qualidade do estudo

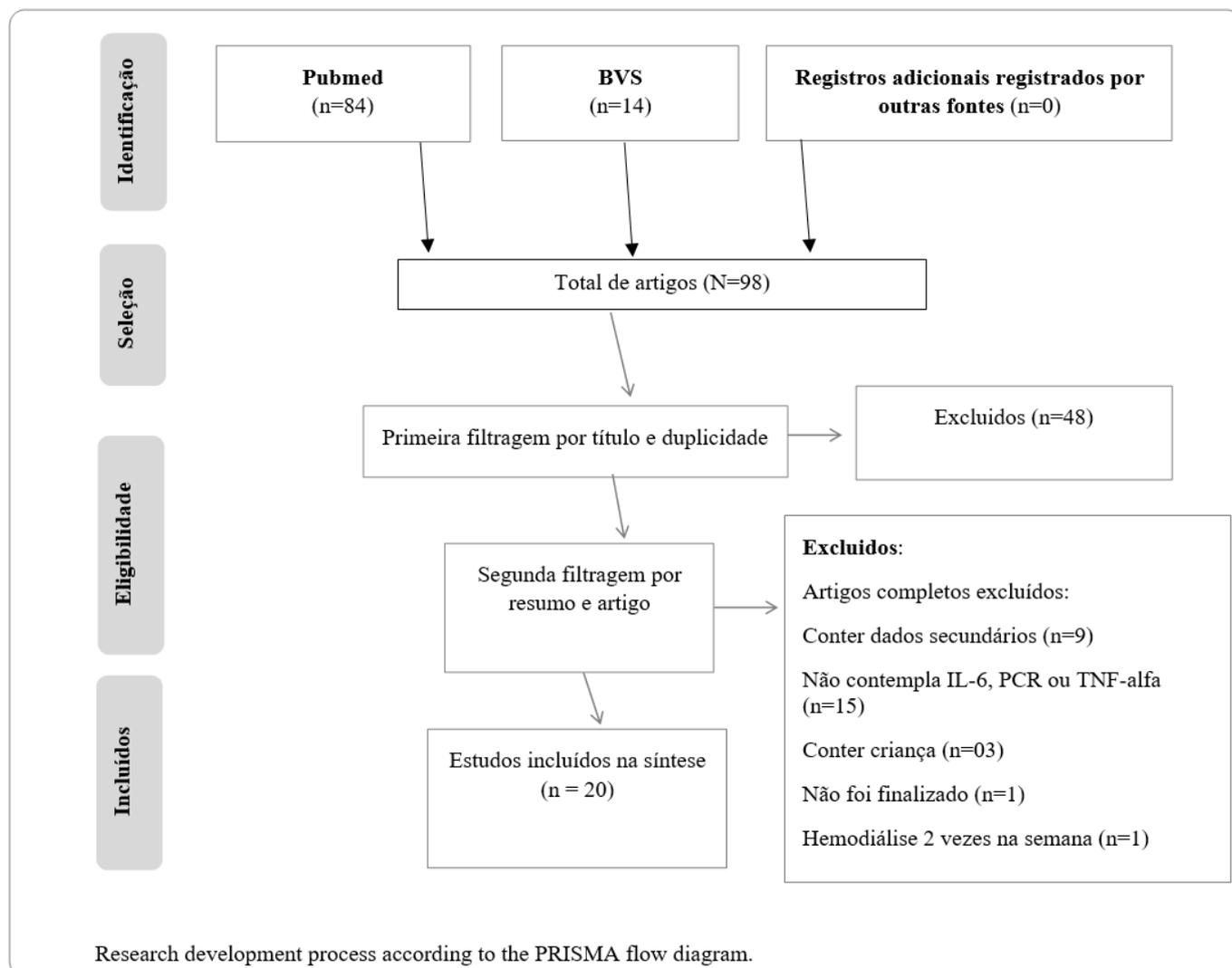
Os dados incluídos foram extraídos por meio do programa Microsoft Excel 2010. O formulário foi constituído por campos preenchidos por um revisor na seguinte ordem: (1) identificação do estudo (nome do autor principal, ano e país); (2) método de estudo (tipo de estudo, ocultação e alocação secreta); (3) aspectos da população alvo (idade e sexo); (4) aspectos da intervenção realizada (tamanho da amostra, presença de supervisão, frequência, duração da sessão e acompanhamento); (5) biomarcadores; (6) resultados estudados.

Para aumentar a confiança na seleção dos artigos, todas as etapas de busca e seleção foram revisadas independentemente por dois pesquisadores que, após a leitura de todos os artigos, entraram em acordo para estabelecer quais artigos atendiam aos critérios de inclusão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas foram realizadas nas bases *Pubmed* e Biblioteca Virtual em saúde (BVS) resultaram em

98 artigos. Os principais motivos de exclusão na filtragem por título foram por não ter os biomarcadores inflamatórios IL-6, PCR, VHS ou TNF-alfa. O fluxograma abaixo demonstra cada etapa da inclusão dos artigos (Figura 1).



Research development process according to the PRISMA flow diagram.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de busca e seleção de artigos de acordo com a recomendação do PRISMA. From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

Fonte: autor.

## CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os 20 estudos incluídos nessa revisão estão sistematizados na tabela 1, apresentando amostra (quantidade de pacientes), tipo de estudo, intervenção que foi utilizada na amostra, ou em parte dela e resultado deste tratamento.

O estudo clínico consiste basicamente em um tipo de estudo experimental, desenvolvido em seres humanos e que visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde.

Pode ser considerado como uma das ferramentas mais poderosas para a obtenção de evidências para

a prática clínica. Associada a esse poder, encontra-se a simplicidade em seu desenho, quando comparado a outros tipos de estudos (Jadad and Enkin 2007).

Todos os artigos inseridos foram estudos clínicos, não houve inclusão de revisões sistemáticas, estudo de coorte, casos controle ou estudos transversais. Todos aqueles que foram encontrados e que seguiram aos critérios de elegibilidade foram incorporados.

Uma vez que todos os artigos incluídos no estudo foram submetidos e publicados em periódicos científicos, não foi realizada nenhuma avaliação de qualidade.

**Tabela 1.** Resumo dos estudos selecionados em pacientes com doença crônica renal.

<b>Autor/ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Resultados</b>
<b>Marini ACB et al. 2021.</b>	21 pacientes	Clínico randomizado	Estimulação elétrica neuromuscular (EENM)	A EENM intradialítica não alterou o perfil inflamatório (PCR, IL-6, IL-10, TNF-alfa) nem a qualidade de vida (SF-36).
<b>Gadelha at al. 2021.</b>	107 pacientes	Clínico randomizado	Treinamento resistido pré diálise	Treinamento resistido pré diálise melhorou estado de sarcopenia, o perfil inflamatório (TNF-alfa e IL-6) e biomarcadores de anemia.
<b>José A. Valle Flores et al. 2020.</b>	93 pacientes	Clínico prospectivo, randomizado, duplo cego.	Omega 3	Suplementação oral com ácidos graxos ômega-3 produz uma diminuição significativa nas concentrações de marcadores inflamatórios (PCr, IL-6, TNF-alfa, IL-10/IL-6) em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.
<b>Tayebi Khosroshahi H et al. 2018.</b>	44 pacientes	Clínico randomizado	Ingestão de amido resistente à amilose (HAM-RS2)	As concentrações séricas de TNF- $\alpha$ , IL-6 e MDA foram significativamente reduzidas no grupo tratado com HAM-RS2, mas não alteradas no grupo tratado com placebo. Nenhuma alteração significativa foi encontrada no soro IL-1 $\beta$ concentrações de PCR-us e atividade de TAO na população de estudo durante o período de observação.
<b>Cruz LG da et al. 2018.</b>	30 pacientes	Clínico randomizado	Exercício físico aeróbico intradialítico	Após 12 semanas apenas o grupo exercício apresentou redução significativa dos níveis séricos de interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6, interleucina-8, TNF- $\alpha$ e aumento dos níveis séricos de interleucina-10 e capacidade funcional.
<b>Kittiskulnam, P. et al. 2022.</b>	38 pacientes	Clínico randomizado	Nutrição parenteral intradialítica (IDPN)	Os níveis plasmáticos de IL-6 quanto os níveis de PCR-us não diferiram entre os grupos na comparação aos 3 meses. Embora os níveis plasmáticos de IL-6 tendessem a diminuir no grupo IDPN do início ao fim de 3 meses, esse resultado não atingiu significância estatística.
<b>Pergola PE et al. 2021.</b>	61 pacientes	Clínico randomizado	Dose ascendente de ziltivekimab	O Ziltivekimab melhorou significativamente os marcadores de inflamação, reduziu os requisitos de ESA e aumentou a albumina sérica em pacientes em hemodiálise com inflamação e hiporesponsividade à terapia com ESA.
<b>Li S et al. 2022.</b>	92 pacientes	Clínico	Hemodiálise de alto fluxo	A aplicação de hemodiálise de alto fluxo para pacientes com insuficiência renal crônica, em comparação com a hemodiafiltração convencional, pode reduzir melhor a resposta inflamatória e melhorar a capacidade antioxidante e a imunidade do organismo.

**Continuando Tabela 1**

<b>Alvarenga, Lívia et al. 2020.</b>	31 pacientes	Clínico randomizado	Curcumina	O tratamento de três meses com curcumina em pacientes com DRC em HD resultou em diminuição dos marcadores de inflamação, expressão de NF-kB mRNA e PCR-us, sugerindo que a suplementação oral de curcumina pode ter um efeito anti-inflamatório neste grupo de pacientes.
<b>Dember, Laura M et al. 2022.</b>	80 pacientes	Clínico randomizado	Anakinra 100mg	A diminuição mediana da CRP-us desde o início até a semana 24 foi de 41% no grupo anakinra e 6% no grupo placebo, uma diferença entre os grupos que não foi estatisticamente significativa. Para IL-6, as reduções medianas foram significativas: 25% e 0% nos grupos anakinra e placebo, respectivamente.
<b>Pirhadi-Tavandashti N et al. 2020.</b>	49 pacientes	Clínico randomizado	Alfa tocoferol 600 ui	A 10 semanas de suplementação com alfa-tocoferol não mostrou diferença significativa entre o grupo controle e o grupo intervenção em relação aos níveis séricos de PCR-us e IL-6.
<b>Raquel M. Schincaglia et al. 2020.</b>	29 pacientes	Clínico randomizado	Óleo de amêndoa de baru (Dipteryx alata Vog)	Os resultados deste estudo que a suplementação com óleo de amêndoa de baru diminuiu a concentração de PCRus e pode ser usada como terapia nutricional complementar em pacientes com DRC em tratamento hemodialítico.
<b>Meléndez-Oliva E, et al. 2022.</b>	71 pacientes	Clínico randomizado	Exercícios de força e resistência aeróbica	Quatro meses de exercícios combinados de força e resistência aeróbica melhoram o estado inflamatório de pacientes em hemodiálise, reduzindo significativamente os níveis de IL-6 naqueles indivíduos que realizam exercícios intradialíticos e os níveis de PCR naqueles que o fazem em casa.
<b>Rodrigues HCN, et al. 2021.</b>	43 pacientes	Clínico randomizado	Curcumina (1 g/ dia)	A suplementação de curcumina por 12 semanas teve efeitos potenciais na resposta antioxidante, mas não foi suficiente para reduzir marcadores de estresse oxidativo e inflamação em pacientes em HD.
<b>Esgalhado M, et al. 2018.</b>	31 pacientes	Clínico randomizado	Amido resistente (16 g de amido resistente Hi-Maize® 260)	A suplementação de 4 semanas de amido resistente (16 g dia) de Hi-Maize®260 reduziu os níveis de IL-6, TBARS e IS.
<b>Djuric P, et al. 2020.</b>	75 pacientes	Clínico randomizado	Membranas ligadas à vitamina E	O marcador inflamatório IL-6 apresentou uma diminuição modesta nos pacientes tratados com VEM, enquanto os do grupo controle apresentaram aumento da concentração de IL-6 no plasma após o período de estudo (não significativo). A PCR permanece inalterada em ambos os grupos testados.
<b>Ribeiro M, et al. 2023.</b>	35 pacientes	Clínico randomizado	Chocolate amargo (70% cacau) 40g	A intervenção com chocolate amargo (70% cacau) por dois meses reduziu os níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ em pacientes com DRC em HD. Não houve alteração nos níveis de IL-6 após 2 meses de intervenção.

<b>Highton PJ, et al. 2022</b>	40 pacientes	Clínico randomizado	Ciclismo intradialítico (30 min)	Seis meses de treinamento intradialítico regular de intensidade moderada não tiveram efeito sobre micropartículas, citocinas ou quimiocinas.
<b>Malgorzewicz, et al. 2019</b>	32 pacientes	Clínico randomizado	Suplementação nutricional oral (125 ml duas vezes ao dia por 3 meses)	Os níveis séricos médios de PCR, IL-6 e TNF, assim como o perfil lipídico, não se alteraram durante o período de observação.
<b>Ziaie S, et al. 2020.</b>	19 pacientes	Clínico randomizado	Ômega 3 1g/dia até 3 meses	A administração de ômega 3 não alterou marcadores inflamatórios.

EENM = estimulação elétrica neuromuscular. HAM-RS2 = amido resistente à amilose. TNF- $\alpha$  = fator necrose tumoral alfa. IL-6 = interleucina 6. MDA = malondialdeído. IL-1 $\beta$  = interleucina 1 beta. PCR-us = proteína C reativa ultrasensível. PCr = proteína C reativa. TAO = atividade antioxidante total. IDPN = nutrição parenteral intradialítica. ESA = agentes estimulantes de eritropoiese. TBARS = substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. IS = indoxil sulfato.

Fonte: autor.

### Características das amostras

Os estudos incluíram um total de 1.021 participantes. Foram incluídos indivíduos do sexo feminino e masculino que apresentaram doença renal crônica em hemodiálise na faixa etária de adultos jovens. Na maior parte dos artigos incluídos o sexo predominante na amostra total foi o masculino.

Estudos apontam a necessidade de praticar exercícios físicos intensos como os resistidos de alta intensidade > 60–70% de uma repetição máxima (RM) (Kraemer, Adams et al. 2002) ou atividades físicas que atinjam mais de 70% do pico de captação pulmonar de oxigênio (Vo<sub>2</sub>. pico) (Starkie, Angus et al. 2000) para reduzir o estresse oxidativo por meio do aumento das concentrações de citocinas anti-inflamatórias (Steensberg, Fischer et al. 2003).

No estudo de Marini, Motobu et al. 2021, que avaliaram a estimulação elétrica neuromuscular, pois a mesma tem sido comparada à atividade física e evidências mostram que quando realizada em todo o corpo (em frequências entre 50 e 90 Hz) não apresenta diferença para o aumento da força muscular (D'Ottavio, Briotti et al. 2019) e ganho de massa magra (Kemmler, Teschler et al. 2016) quando comparado a atividades de média a alta intensidade como no treinamento resistido e no treinamento intervalado de alta intensidade, os autores não confirmam a hipótese e questionam a eficácia da EENM no controle da resposta inflamatória.

Gadelha, Cesari et al. 2021, avaliaram os efeitos do treinamento de resistência pré diálise no perfil inflamatório de pacientes com doença renal crônica, onde mostrou uma melhora no perfil inflamatório, reduzindo os níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6. Esse protocolo de treinamento resistido também diminuiu ferritina e hepcidina.

Moura, Corrêa et al. 2020, mostraram que treinamento resistido de 24 semanas levou a um aumento na biodisponibilidade de ferro, uma diminuição nos níveis de hepcidina e melhora do perfil inflamatório (aumento dos níveis de IL-10; diminuição de TNF- $\alpha$  e IL-6) em indivíduos mais velhos com doença renal em estágio final. A hepcidina também é estimulada por citocinas pró-inflamatórias via Janus quinase/transdutores de sinal e ativadores da sinalização de transcrição-3 (Ueda and Takasawa 2018) especialmente pela IL-6.

A expressão da hepcidina tem sido fortemente ligada ao processo inflamatório; assim, a melhora influenciada pelo protocolo de treinamento resistido pode explicar sua redução (Ueda and Takasawa 2018).

O estudo de Cruz, Zanetti et al. 2018, avaliaram a influência do treinamento aeróbico intradialítico sobre marcadores inflamatórios em pacientes com doença renal crônica, onde após 12 semanas o grupo exercício apresentou redução significativa dos níveis séricos de interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6, interleucina-8, TNF- $\alpha$  e aumento dos níveis séricos de interleucina-10 e capacidade funcional.

Foi demonstrado em um estudo com um programa de 4 meses de exercícios de força e resistências em pacientes com DRC em HD, em que houve diminuição significativa dos níveis da citocina IL-6 no grupo que realizou exercício intradiálise, e diminuição significativa dos níveis de PCR naqueles que se exercitaram em casa. Os níveis séricos de MCP-1, TNF- $\alpha$  e ICAM-1 não apresentaram alterações significativas naqueles pacientes que realizaram qualquer modalidade de exercício (Dember, Hung et al. 2022).

Corroborando com o estudo acima, Castaneda, Gordon et al. 2004, demonstraram que indivíduos com doença renal crônica moderadamente grave, consumindo uma dieta pobre em proteínas e realizando treinamento resistido por 12 semanas, apresentaram uma redução na inflamação sistêmica caracterizada por declínios nos níveis séricos de PCR e IL-6. A redução observada nos mediadores inflamatórios foi significativamente associada à melhora do estado nutricional e da capacidade funcional.

Em contra partida, Highton, March et al. 2022, avaliaram a intervenção com exercício aeróbico de ciclismo intradialítico nos marcadores circulantes de inflamação sistêmica em pacientes hemodialíticos, onde após 6 meses de intervenção regular de intensidade moderada não tiveram efeito sobre as micropartículas circulantes, citocinas ou quimiocinas além de TNF- $\alpha$  expressão de fator tecidual e marcadores de inflamação sistêmica, embora o ciclo intradialítico regular possa ter um efeito terapêutico.

Os autores sugerem que o exercício não exacerbou o estado trombótico ou inflamatório, embora mais ensaios funcionais sejam necessários para confirmar isso.

Uma terapia potencial é a suplementação com ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3. Os ácidos graxos ômega-3 são obtidos principalmente de fontes alimentares, especialmente óleo de peixe, e são um componente importante de uma dieta saudável. Eles também podem ter utilidade terapêutica em pacientes com alto risco de doenças inflamatórias e cardiovasculares (Abdelhamid, Brown et al. 2018) pois podem modificar diversas condições de risco; especificamente, pode modificar o perfil de risco aterogênico e diminuir a hipertensão arterial, o estresse oxidativo e a inflamação (Hall 2017).

A pesquisa de Flores, Cortéz et al. 2020, onde os pacientes em hemodiálise receberam 4 cápsulas (2,4g) de ácidos graxos ômega 3 diariamente durante 12 semanas, os resultados da pesquisa mostram claramente que a suplementação oral de ômega-3 causa uma diminuição nas concentrações de PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$  em pacientes com DRC em hemodiálise, esses achados sugerem que os ácidos graxos ômega-3 exerceram um efeito benéfico por meio da redução de marcadores de inflamação.

No estudo de Hassan, Hassan et al. 2010, não houve redução estatisticamente significativa nos níveis dos marcadores inflamatórios plasmáticos, onde os pacientes foram tratados com suplementação oral diária de 2,4 g de ácido docosahexaenóico e 1 g de ácido eicosapentaenóico em três doses divididas com as refeições durante 8 semanas. Os níveis de colesterol total, HDL e LDL não foram afetados. Os níveis de VHS, PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , 4-hidroxinonal e malondialdeído reduziram de forma insignificante. Os achados podem estar relacionados ao curto período de estudo. Estudos de longo prazo são necessários para verificar os possíveis efeitos do ômega-3 na modulação das respostas inflamatórias.

Em outro estudo, onde homens hipertrigliceridêmicos receberam 7,5 g/d de óleo DHA (3 g DHA/d), a suplementação por 45 e 91 dias diminuiu o número de neutrófilos circulantes em 11,7 e 10,5%, respectivamente. Não alterou as concentrações circulantes de outros marcadores inflamatórios testados em 45 dias, mas em 91 dias reduziu as concentrações de PCR em 15%, interleucina-6 em 23% e fator estimulador de colônias de monócitos de granulócitos em 21% e aumentou a concentração de metaloproteinase-2 da matriz antiinflamatória em 7% (Kelley, Siegel et al. 2009).

Ziaie, Polroudi Moghaddam et al. 2020, avaliaram 19 pacientes submetidos a diálise peritoneal ambulatorial contínua onde foram administradas cápsulas de ômega 3 na dose de 1 g/dia até três meses. Os resultados deste estudo mostraram que administração de ômega-3 não alterou marcadores inflamatórios significativamente, exceto o MDA. Os autores lembram que os resultados devem ser interpretados com cautela, pois neste estudo o ômega-3 não foi administrado em alta dose. Parece que o ômega-3 provavelmente não é capaz de alterar o quadro inflamatório marcadores significativamente.

Pesquisadores sugeriram que um desequilíbrio na comunidade microbiana que ocupa o intestino humano pode ser considerado um novo fator de risco cardiovascular para pacientes com DRC, uma vez que está diretamente associado ao estresse oxidativo e inflamatório (Vaziri 2012, Mafra and Fouque 2015).

Tayebi Khosroshahi, Vaziri et al. 2018, submetem 46 pacientes estáveis em hemodiálise onde receberam biscoitos contendo 20 g/dia durante as primeiras quatro semanas e 25 g/dia nas próximas quatro semanas de HAM-RS2. Após a administração de HAM-RS2 por oito semanas, reduziu significativamente os níveis de marcadores inflamatórios e oxidativos (TNF- $\alpha$ , IL-6 e malondialdeído) em pacientes em hemodiálise confirmando os resultados observados em animais com DRC.

Nesse sentido, Esgalhado, Kemp et al. 2018, em estudo piloto avaliou 31 pacientes em HD designados para suplementação de amido resistente (16 g de amido resistente Hi-Maize® 260) por 4 semanas em dias alternados através de biscoitos em dias de diálise e pó em um sachê em dias sem diálise. Após as 4 semanas, houve uma redução nos níveis plasmáticos de IL-6, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e indoxil sulfato.

Um dos mais fortes preditores de morte entre pacientes em hemodiálise é a perda de energia proteica (Fouque, Kalantar-Zadeh et al. 2008), um estado de múltiplos distúrbios metabólicos. Um relatório transversal na linha de base do estudo Hemodiálise (HEMO) revelou que a maioria dos pacientes não conseguem atingir a ingestão adequada de proteína e energia, apesar do aconselhamento (Rocco, Paranandi et al. 2002).

Kittiskulnam, Banjongjit et al. 2022, verificaram os efeitos benéficos da nutrição parenteral intradiálítica em pacientes em hemodiálise com perda de energia proteica. Após 3 meses não houve diferença com relação aos marcadores inflamatórios, tanto os níveis plasmáticos de IL-6 quanto os níveis de PCR. Corroborando com o estudo acima, Małgorzewicz, Gałęzowska et al. 2019, após 3 meses de suplementação nutricional oral com pacientes hemodialíticos, não observaram alterações durante o período de observação nos níveis séricos médios de hsCRP IL-6 e TNF, bem como o perfil lipídico.

Pacientes com DRC apresentam *downregulation* da expressão do fator de transcrição nuclear relacionado ao fator eritróide 2 (Nrf2), responsável por uma resposta antioxidante reduzida, levando a uma menor produção de enzimas antioxidantes e estabelecendo um ciclo vicioso entre estresse oxidativo e superprodução de citocinas pró-inflamatórias (Pedruzzi, Cardozo et al. 2015, Antunovic, Stefanovic et al. 2017). A curcumina, um composto fenólico natural extraído da raiz da *Curcuma longa* (Zingiberaceae),

tem sido extensivamente estudada devido aos seus potenciais aplicações como agente anti-inflamatório e antioxidante natural, podendo ser um importante aliado no combate a esses fatores relacionados à DRC e DCV (Khajehdehi, Pakfetrat et al. 2011, Khajehdehi 2012, Correa, Buelna-Chontal et al. 2013, Tapia, Zatarain-Barrón et al. 2013).

Em estudo conduzido por Alvarenga, Salarolli et al. 2020, avaliaram a intervenção de curcumina, após três meses de suplementação, o grupo que teve intervenção com a ingestão de curcumina mostrou uma diminuição significativa na expressão de NF-kB mRNA e CRP de alta sensibilidade. Já Rodrigues, Martins et al. 2021, a suplementação de curcumina por 12 semanas teve efeitos potenciais na resposta antioxidante, mas não foi suficiente para reduzir marcadores de estresse oxidativo e inflamação em pacientes em HD.

Para a intervenção com óleo de amêndoa de baru, Schincaglia, Cuppari et al. 2020, avaliaram 29 pacientes por 12 semanas suplementados com óleo de baru. Após o período, verificou-se que a suplementação com óleo de amêndoa de baru diminuiu a concentração de PCR-us em pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico.

Alguns estudos relataram os efeitos benéficos do alfa-tocoferol nas moléculas de adesão da inflamação vascular entre pessoas com doença cardiovascular e diabetes tipo 2 (Tahir, Foley et al. 2005, Vignini, Nanetti et al. 2008). Apenas um estudo investigou o efeito do alfa-tocoferol nas moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1) em pacientes em hemodiálise, que não obteve achados significativos (Hodkova, Dusilova-Sulkova et al. 2006). Outros estudos avaliaram os efeitos de certos suplementos dietéticos, como alfa-tocoferol, ácidos graxos ômega-3 e ácido alfa-lipóico nos marcadores inflamatórios em pacientes em hemodiálise (Hodkova, Dusilova-Sulkova et al. 2006, Kooshki, Taleban et al. 2011, Ahmadi, Mazooji et al. 2013).

Pirhadi-Tavandashti, Imani et al. 2020, verificaram o efeito da suplementação de vitamina E em biomarcadores de função endotelial e inflamação entre pacientes em hemodiálise, em que 49 pacientes em hemodiálise receberam 600 UI de cápsulas de alfa-tocoferol por 10 semanas. Os resultados mostram que a suplementação com alfa-tocoferol reduziu significativamente os níveis séricos de ICAM-1 e VCAM-1, no entanto, nenhuma diferença significativa foi observada em relação aos níveis séricos de hs-CRP e IL-6. Corroborando com os achados, outros estudos não observaram diminuição significativa nos níveis séricos de PCR após a suplementação de alfa-tocoferol em pacientes em hemodiálise (Coloma and Jocson 2011, Ahmadi, Mazooji et al. 2013).

Outra forma de amenizar o processo inflamatório e oxidativo nos pacientes hemodialíticos é através de bioativos encontrados inclusive no chocolate amargo, por possuir propriedades imunorreguladoras, antioxidantes e anti-inflamatórias (Fraga, Croft et al. 2019, Fanton, Cardozo et al. 2021, Jean-Marie, Bereau et al. 2021, Mafra, Borges et al. 2021).

Ribeiro, Fanton et al. 2023, avaliaram o consumo de chocolate amargo por pacientes hemodialíticos se seria benéfico para atenuar a inflamação e o estresse oxidativo sem afetar os níveis plasmáticos de fósforo e potássio. Após 2 meses, o grupo chocolate apresentou redução nos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$  quando comparado ao controle. Os níveis plasmáticos de potássio, fósforo, IL-6, ox-LDL e MDA entre 2 meses e a linha de base não se alteraram após as intervenções. Monagas, Khan et al. 2009, também não encontraram alteração nos níveis de IL-6 e PCR-us após a suplementação com cacau em pó (40 g/dia) em pacientes com alto risco de doença cardiovascular.

## 4 CONCLUSÃO

Os dados sugerem a necessidade de uma efetiva intervenção nos pacientes hemodialíticos, para que tenhamos uma redução dos marcadores inflamatórios, já que a condição clínica e funcional não é favorável por conta da doença renal instalada e suas comorbidades. Os biomarcadores que avaliam o processo inflamatório nos pacientes em hemodiálise mais utilizados foram TNF- $\alpha$  e IL-6. Em todos os estudos incluídos, o processo inflamatório se mostrou elevado e nem toda intervenção apresentou resultado significativo, necessitando de uma avaliação criteriosa para uma intervenção satisfatória e com isso uma melhora clínica dos pacientes.

## DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

Declaramos que não há conflitos de interesses econômicos, éticos, operacionais entre os autores do artigo, que comprometam a fidedignidade dos dados e sua isenção científica, tanto na análise como na apresentação deles, sendo submetido para apreciação nesta Revista.

## REFERÊNCIAS

- Abdelhamid, A. S., T. J. Brown, J. S. Brainard, P. Biswas, G. C. Thorpe, H. J. Moore, K. H. Deane, F. K. AlAbdulghafoor, C. D. Summerbell, H. V. Worthington, F. Song and L. Hooper (2018). "Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease." **Cochrane Database Syst Rev** 7(7): Cd003177.
- Ahmadi, A., N. Mazooji, J. Roozbeh, Z. Mazloom and J. Hasanzade (2013). "Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients." **Iran J Kidney Dis** 7(6): 461-467.
- Alvarenga, L., R. Salarolli, L. F. M. F. Cardozo, R. S. Santos, J. S. de Brito, J. A. Kemp, D. Reis, B. R. de Paiva, P. Stenvinkel, B. Lindholm, D. Fouque and D. Mafra (2020). "Impact of curcumin supplementation on expression of inflammatory transcription factors in hemodialysis patients: A pilot randomized, double-blind, controlled study." **Clinical Nutrition** 39(12): 3594-3600.
- Antunovic, T., A. Stefanovic, N. Gligorovic Barhanovic, M. Miljkovic, D. Radunovic, J. Ivanisevic, V. Prelevic, N. Bulatovic, M. Ratkovic and M. Stojanov (2017). "Prooxidant-antioxidant balance, hsTnI and hsCRP: mortality prediction in haemodialysis patients, two-year follow-up." **Ren Fail** 39(1): 491-499.
- Bastos, M. G., R. Bregman and G. M. Kirsztajn (2010). "Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável." **Revista da Associação Médica Brasileira** 56.
- Bloomfield, H. E., E. Koeller, N. Greer, R. MacDonald, R. Kane and T. J. Wilt (2016). "Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis." **Ann Intern Med** 165(7): 491-500.
- Calder, P. C. (2015). "Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance." **Biochim Biophys Acta** 1851(4): 469-484.
- Camargo, A., J. Delgado-Lista, A. Garcia-Rios, C. Cruz-Teno, E. M. Yubero-Serrano, P. Perez-Martinez, F. M. Gutierrez-Mariscal, P. Lora-Aguilar, F. Rodriguez-Cantalejo, F. Fuentes-Jimenez, F. J. Tinahones, M. M. Malagon, F. Perez-Jimenez and J. Lopez-Miranda (2012). "Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people." **Br J Nutr** 108(3): 500-508.

- Castaneda, C., P. L. Gordon, R. C. Parker, K. L. Uhlin, R. Roubenoff and A. S. Levey (2004). "Resistance training to reduce the malnutrition-inflammation complex syndrome of chronic kidney disease." **Am J Kidney Dis** 43(4): 607-616.
- Cheung, W. W., K. H. Paik and R. H. Mak (2010). "Inflammation and cachexia in chronic kidney disease." **Pediatr Nephrol** 25(4): 711-724.
- Coloma, R. S. and V. R. A. Jocson (2011). "Effects of vitamin E on a biomarker of inflammation and precursors of atherogenesis in chronic hemodialysis patients." *Phillippine Journal of Internal Medicine* 49: 206-215.
- Correa, F., M. Buelna-Chontal, S. Hernández-Reséndiz, W. R. García-Niño, F. J. Roldán, V. Soto, A. Silva-Palacios, A. Amador, J. Pedraza-Chaverrí, E. Tapia and C. Zazueta (2013). "Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease." **Free Radical Biology and Medicine** 61: 119-129.
- Cruz, L. G. d., H. R. Zanetti, A. C. R. Andaki, G. R. d. Mota, O. Barbosa Neto and E. L. Mendes (2018). "Intradialytic aerobic training improves inflammatory markers in patients with chronic kidney disease: a randomized clinical trial." *Motriz: Revista de Educação Física* 24.
- Dember, L. M., A. Hung, R. Mehrotra, J. Y. Hsu, D. S. Raj, D. M. Charytan, F. R. Mc Causland, R. Regunathan-Shenk, J. R. Landis, P. L. Kimmel, A. S. Klinger, J. Himmelfarb and T. A. Ikizler (2022). "A randomized controlled pilot trial of anakinra for hemodialysis inflammation." **Kidney International** 102(5): 1178-1187.
- Djuric, P., S. Suvakov, T. Simic, D. Markovic, D. Jerotic, A. Jankovic, A. Bulatovic, J. Tosic Dragovic, T. Damjanovic, J. Marinkovic, R. Naumovic and N. Dimkovic (2020). "Vitamin E-Bonded Membranes Do Not Influence Markers of Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Homozygous Glutathione Transferase M1 Gene Deletion." **Toxins** (Basel) 12(6).
- D'Ottavio, S., G. Briotti, C. Rosazza, F. Partipilo, A. Silvestri, C. Calabrese, A. Bernardini, P. R. Gabrielli and B. Ruscello (2019). "Effects of Two Modalities of Whole-body Electrostimulation Programs and Resistance Circuit Training on Strength and Power." **Int J Sports Med** 40(13): 831-841.
- Eddy, A. A. (2005). "Progression in Chronic Kidney Disease." *Advances in Chronic Kidney Disease* 12(4): 353-365.
- Esgalhado, M., J. A. Kemp, R. Azevedo, B. R. Paiva, M. B. Stockler-Pinto, C. J. Dolenga, N. A. Borges, L. S. Nakao and D. Mafra (2018). "Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial." **Food & Function** 9(12): 6508-6516.
- Fanton, S., L. F. Cardozo, E. Combet, P. G. Shiels, P. Stenvinkel, I. O. Vieira, H. R. Narciso, J. Schmitz and D. Mafra (2021). "The sweet side of dark chocolate for chronic kidney disease patients." **Clinical Nutrition** 40(1): 15-26.
- Flores, J. A. V., J. E. F. Cortéz, G. A. M. Tresol, J. P. Romero, M. B. Carlos and T. Nestares (2020). "Oral supplementation with omega-3 fatty acids and inflammation markers in patients with chronic kidney disease in hemodialysis." **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism** 45(8): 805-811.
- Fouque, D., K. Kalantar-Zadeh, J. Kopple, N. Cano, P. Chauveau, L. Cuppari, H. Franch, G. Guarnieri, T. Ikizler and G. Kaysen (2008). "A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease." **Kidney international** 73(4): 391-398.

Fraga, C. G., K. D. Croft, D. O. Kennedy and F. A. Tomás-Barberán (2019). "The effects of polyphenols and other bioactives on human health." **Food & function** 10(2): 514-528.

Gadelha, A. B., M. Cesari, H. L. Corrêa, R. V. P. Neves, C. V. Sousa, L. A. Deus, M. K. Souza, A. L. Reis, M. R. Moraes, J. Prestes, H. G. Simões, R. V. Andrade, G. F. Melo and T. S. Rosa (2021). "Effects of pre-dialysis resistance training on sarcopenia, inflammatory profile, and anemia biomarkers in older community-dwelling patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial." **International Urology and Nephrology** 53(10): 2137-2147.

Hall, W. L. (2017). "The future for long chain n-3 PUFA in the prevention of coronary heart disease: do we need to target non-fish-eaters?" **Proc Nutr Soc** 76(3): 408-418.

Hassan, K. S., S. K. Hassan, E. G. Hijazi and K. O. Khazim (2010). "Effects of omega-3 on lipid profile and inflammation markers in peritoneal dialysis patients." **Renal Failure** 32(9): 1031-1035.

Highton, P. J., D. S. March, D. R. Churchward, C. E. Grantham, H. M. L. Young, M. P. M. Graham-Brown, S. Estruel, N. Martin, N. J. Brunskill, A. C. Smith, J. O. Burton and N. C. Bishop (2022). "Intradialytic cycling does not exacerbate microparticles or circulating markers of systemic inflammation in haemodialysis patients." **Eur J Appl Physiol** 122(3): 599-609.

Hodkova, M., S. Dusilova-Sulkova, M. Kalousova, J. Soukupova, T. Zima, D. Mikova, I. Matous Malbohan and J. Bartunkova (2006). "Influence of Oral Vitamin E Therapy on Micro-Inflammation and Cardiovascular Disease Markers in Chronic Hemodialysis Patients." **Renal Failure** 28(5): 395-399.

Hutton, B., G. Salanti, D. M. Caldwell, A. Chaimani, C. H. Schmid, C. Cameron, J. P. Ioannidis, S. Straus, K. Thorlund, J. P. Jansen, C. Mulrow, F. Catalá-López, P. C. Gøtzsche, K. Dickersin, I. Boutron, D. G. Altman and D. Moher (2015). "The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations." **Ann Intern Med** 162(11): 777-784.

Jadad, A. and M. Enkin (2007). "Bias in randomized controlled trials." **Randomized controlled trials: questions, answers, and musings** 2.

Jean-Marie, E., D. Bereau and J.-C. Robinson (2021). "Benefits of polyphenols and methylxanthines from cocoa beans on dietary metabolic disorders." **Foods** 10(9): 2049.

Kelley, D. S., D. Siegel, D. M. Fedor, Y. Adkins and B. E. Mackey (2009). "DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men." **J Nutr** 139(3): 495-501.

Kemmler, W., M. Teschler, A. Weisfenfels, M. Bebenek, M. Fröhlich, M. Kohl and S. von Stengel (2016). "Effects of Whole-Body Electromyostimulation versus High-Intensity Resistance Exercise on Body Composition and Strength: A Randomized Controlled Study." **Evid Based Complement Alternat Med** 2016: 9236809.

Khajehdehi, P. (2012). "Turmeric: Reemerging of a neglected Asian traditional remedy." **J Nephrothol** 1(1): 17-22.

Khajehdehi, P., M. Pakfetrat, K. Javidnia, F. Azad, L. Malekmakan, M. H. Nasab and G. Dehghanzadeh (2011). "Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: A randomized, double-blind and placebo-controlled study." **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology** 45(5): 365-370.

- Kittiskulnam, P., A. Banjongjit, K. Metta, K. Tiranathanagul, Y. Avihingsanon, K. Praditpornsilpa, K. Tungsanga and S. Eiam-Ong (2022). "The beneficial effects of intradialytic parenteral nutrition in hemodialysis patients with protein energy wasting: a prospective randomized controlled trial." **Scientific Reports** 12(1): 4529.
- Kooshki, A., F. A. Taleban, H. Tabibi and M. Hedayati (2011). "Effects of Marine Omega-3 Fatty Acids on Serum Systemic and Vascular Inflammation Markers and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients." **Annals of Nutrition and Metabolism** 58(3): 197-202.
- Kraemer, W. J., K. Adams, E. Cafarelli, G. A. Dudley, C. Dooly, M. S. Feigenbaum, S. J. Fleck, B. Franklin, A. C. Fry, J. R. Hoffman, R. U. Newton, J. Potteiger, M. H. Stone, N. A. Ratamess and T. Triplett-McBride (2002). "American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults." **Med Sci Sports Exerc** 34(2): 364-380.
- Krintus, M., M. Kozinski, J. Kubica and G. Sypniewska (2014). "Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification." **Crit Rev Clin Lab Sci** 51(5): 263-279.
- Levey, A. S., J. Coresh, K. Bolton, B. Culleton, K. S. Harvey, T. A. Ikizler, C. A. Johnson, A. Kausz, P. L. Kimmel and J. Kusek (2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification." **American Journal of Kidney Diseases** 39(2 SUPPL. 1): i-ii + S1-S266.
- Li, S., H. Li, J. Wang and L. Yin (2022). "Impact of High-Flux Hemodialysis on Chronic Inflammation, Antioxidant Capacity, Body Temperature, and Immune Function in Patients with Chronic Renal Failure." **J Healthc Eng** 2022: 7375006.
- Mafra, D., N. A. Borges, B. Lindholm, P. G. Shiels, P. Evenepoel and P. Stenvinkel (2021). "Food as medicine: targeting the uraemic phenotype in chronic kidney disease." **Nature Reviews Nephrology** 17(3): 153-171.
- Mafra, D. and D. Fouque (2015). "Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease patients." **Clin Kidney J** 8(3): 332-334.
- Małgorzewicz, S., G. Gałęzowska, M. Cieszyńska-Semenowicz, J. Ratajczyk, L. Wolska, P. Rutkowski, M. Jankowska, B. Rutkowski and A. Dębska-Ślizień (2019). "Amino acid profile after oral nutritional supplementation in hemodialysis patients with protein-energy wasting." **Nutrition** 57: 231-236.
- Marini, A. C. B., R. D. Motobu, P. C. B. Lobo, P. A. Monteiro and G. D. Pimentel (2021). "No effect of intradialytic neuromuscular electrical stimulation on inflammation and quality of life: a randomized and parallel design clinical trial." **Sci Rep** 11(1): 22176.
- Meléndez-Oliva, E., I. Sánchez-Vera Gómez-Trelles, E. Segura-Orti, B. Pérez-Domínguez, R. García-Maset, A. García-Testal and J. L. Lavandera-Díaz (2022). "Effect of an aerobic and strength exercise combined program on oxidative stress and inflammatory biomarkers in patients undergoing hemodialysis: a single blind randomized controlled trial." **Int Urol Nephrol** 54(9): 2393-2405.
- Monagas, M., N. Khan, C. Andres-Lacueva, R. Casas, M. Urpi-Sarda, R. Llorach, R. M. Lamuela-Raventos and R. Estruch (2009). "Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease." **The American journal of clinical nutrition** 90(5): 1144-1150.
- Moura, S. R. G., H. L. Corrêa, R. V. P. Neves, C. A. R. Santos, L. S. S. Neto, V. L. Silva, M. K. Souza, L.

- A. Deus, A. L. Reis, H. G. Simões, F. L. R. Beal, M. R. Moraes, J. W. Navalta, J. Prestes, A. B. Gadelha and T. D. S. Rosa (2020). "Effects of resistance training on hepcidin levels and iron bioavailability in older individuals with end-stage renal disease: A randomized controlled trial." **Exp Gerontol** 139: 111017.
- Nahas, M. E. (2005). "The global challenge of chronic kidney disease." *Kidney international* 68(6): 2918-2929.
- Pecoits-Filho, R., L. C. Sylvestre and P. Stenvinkel (2005). "Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground." **Pediatric Nephrology** 20: 714-720.
- Pedruzzi, L. M., L. F. M. F. Cardozo, J. B. Daleprane, M. B. Stockler-Pinto, E. B. Monteiro, M. Leite, N. D. Vaziri and D. Mafra (2015). "Systemic inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients are associated with down-regulation of Nrf2." **Journal of Nephrology** 28(4): 495-501.
- Pérez-Martínez, P., A. García-Ríos, J. Delgado-Lista, F. Pérez-Jiménez and J. López-Miranda (2011). "Mediterranean diet rich in olive oil and obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus." **Curr Pharm Des** 17(8): 769-777.
- Pergola, P. E., M. Devalaraja, S. Fishbane, M. Chonchol, V. S. Mathur, M. T. Smith, L. Lo, K. Herzog, R. Kakkar and M. H. Davidson (2021). "Ziltivekimab for Treatment of Anemia of Inflammation in Patients on Hemodialysis: Results from a Phase 1/2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." **J Am Soc Nephrol** 32(1): 211-222.
- Pirhadi-Tavandashti, N., H. Imani, S. Ebrahimpour-Koujan, S. Samavat and M. S. Hakemi (2020). "The effect of vitamin E supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among hemodialysis patients: A double-blinded randomized clinical trial." **Complementary Therapies in Medicine** 49: 102357.
- Ribeiro, M., S. Fanton, B. R. Paiva, B. G. Baptista, L. Alvarenga, M. Ribeiro-Alves, L. F. M. F. Cardozo and D. Mafra (2023). "Dark chocolate (70% cocoa) attenuates the inflammatory marker TNF- $\alpha$  in patients on hemodialysis." **Clinical Nutrition ESPEN** 53: 189-195.
- Rocco, M. V., L. Paranandi, J. D. Burrowes, D. B. Cockram, J. T. Dwyer, J. W. Kusek, J. Leung, R. Makoff, B. Maroni and D. Poole (2002). "Nutritional status in the HEMO study cohort at baseline." **American journal of kidney diseases** 39(2): 245-256.
- Rodrigues, H. C. N., T. F. P. Martins, N. Santana, C. C. Braga, M. A. C. Silva, L. C. D. Cunha, C. S. A. Sugizaki, A. Freitas, N. A. Costa and M. Peixoto (2021). "Antioxidant and anti-inflammatory response to curcumin supplementation in hemodialysis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial." **Clin Nutr ESPEN** 44: 136-142.
- Ruiz-Ortega, M., O. Lorenzo, Y. Suzuki, M. Rupérez and J. Egido (2001). "Proinflammatory actions of angiotensins." **Curr Opin Nephrol Hypertens** 10(3): 321-329.
- Schincaglia, R. M., L. Cuppari, H. F. S. Neri, D. E. Cintra, M. R. Sant'Ana and J. F. Mota (2020). "Effects of baru almond oil (*Dipteryx alata* Vog.) supplementation on body composition, inflammation, oxidative stress, lipid profile, and plasma fatty acids of hemodialysis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial." **Complementary Therapies in Medicine** 52: 102479.
- Starkie, R. L., D. J. Angus, J. Rolland, M. Hargreaves and M. A. Febbraio (2000). "Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans." **J Physiol** 528(Pt 3): 647-655.

- Steensberg, A., C. P. Fischer, C. Keller, K. Møller and B. K. Pedersen (2003). "IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans." **Am J Physiol Endocrinol Metab** 285(2): E433-437.
- Stenvinkel, P., M. Ketteler, R. J. Johnson, B. Lindholm, R. Pecoits-Filho, M. Riella, O. Heimbürger, T. Cederholm and M. Girndt (2005). "IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly." **Kidney Int** 67(4): 1216-1233.
- Tahir, M., B. Foley, G. Pate, P. Crean, D. Moore, N. McCarroll and M. Walsh (2005). "Impact of vitamin E and C supplementation on serum adhesion molecules in chronic degenerative aortic stenosis: A randomized controlled trial." **American Heart Journal** 150(2): 302-306.
- Tapia, E., Z. L. Zatarain-Barrón, R. Hernández-Pando, G. Zarco-Márquez, E. Molina-Jijón, M. Cristóbal-García, J. Santamaría and J. Pedraza-Chaverri (2013). "Curcumin reverses glomerular hemodynamic alterations and oxidant stress in 5/6 nephrectomized rats." **Phytomedicine** 20(3): 359-366.
- Tayebi Khosroshahi, H., N. D. Vaziri, B. Abedi, B. H. Asl, M. Ghojazadeh, W. Jing and A. M. Vatankhah (2018). "Effect of high amylose resistant starch (HAM-RS2) supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients: a randomized clinical trial." **Hemodial Int** 22(4): 492-500.
- Ueda, N. and K. Takasawa (2018). "Impact of Inflammation on Ferritin, Hcpidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease." **Nutrients** 10(9).
- Vaziri, N. D. (2012). "CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity." **Curr Opin Nephrol Hypertens** 21(6): 587-592.
- Vianna, H. R., Soares, C. M. B. M., Tavares, M. S., Teixeira, M. M., & Silva, A. C. S. e. (2011). Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Brazilian Journal of Nephrology**, 33(3), 351–364. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000300012>.
- Vignini, A., L. Nanetti, C. Moroni, R. Testa, C. Sirolla, M. Marra, S. Manfrini, D. Fumelli, F. Marcheselli, L. Mazzanti and R. A. Rabini (2008). "A study on the action of vitamin E supplementation on plasminogen activator inhibitor type 1 and platelet nitric oxide production in type 2 diabetic patients." **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases** 18(1): 15-22.
- Wakasugi, M., J. J. Kazama and I. Narita (2016). "Mortality trends among Japanese dialysis patients, 1988–2013: a joinpoint regression analysis." **Nephrology Dialysis Transplantation** 31(9): 1501-1507.
- Ziaie, S., M. Polroudi Moghaddam, F. Samadian, M. Sistanizad, G. Afzal, A. Saffaei, R. Abolghasemi and T. Sabaghian (2020). "Omega-3 in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Effects on Inflammatory Markers and Lipid Profile." **Iran J Kidney Dis** 14(2): 126-132.