UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

LARISSA RODRIGUES NETO ANGELOCO

Associação entre carga ácida da dieta e bicarbonato sérico em
portadores de doença renal crônica

RIBEIRÃO PRETO

2017

LARISSA RODRIGUES NETO ANGELOCO

**Associação entre carga ácida da dieta e bicarbonato sérico em
portadores de doença renal crônica**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Paula Garcia Chiarello.

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Elen Almeida Romão.

RIBEIRÃO PRETO

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Angeloco, Larissa Rodrigues Neto.

Associação entre carga ácida da dieta e bicarbonato sérico em portadores de doença renal crônica. / Larissa Rodrigues Neto Angeloco; Orientadora: Paula Garcia Chiarello; Co-orientadora: Elen Almeida Romão – Ribeirão Preto, 2017.

124 p: Il

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo, 2017. Área de concentração: Clínica Médica.

1. Potencial de carga ácida renal 2. Carga ácida da dieta 2. Bicarbonato sérico 3. Pré-diálise 4. Estresse oxidativo 5. Gasto energético de repouso

Nome: ANGELOCO, Larissa Rodrigues Neto

Título: Associação entre carga ácida da dieta e bicarbonato sérico em portadores de doença renal crônica.

Tese apresentada ao programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Norberto e Ruth, por sempre primarem pela minha educação, pelo apoio na vida acadêmica, pelos ensinamentos e valores ensinados, pelo amor compartilhado, pelo porto seguro que são para mim e pela convivência harmoniosa. Vocês são meus exemplos de vida!

Aos meus irmãos, Rebecca e Renan, pela troca de experiências de uma vida inteira, pelos momentos de descontração, por sempre me incentivarem e torcerem pela minha vitória.

Ao meu noivo, Felipe Lourenço, pela presença constante em minha vida, por todo o apoio necessário para o meu crescimento pessoal e profissional, por me incentivar a querer novos desafios, pelos planos futuros e por me proporcionar diariamente imensas alegrias, amor e carinho.

À minha orientadora, Paula Chiarello, por toda a confiança depositada em mim e no meu trabalho, pelos ensinamentos, pelas oportunidades de publicações de livros e artigos científicos, pela motivação na busca por novos conhecimentos, pelo incentivo e apoio ao estágio no exterior, pela amizade, pelas risadas frequentes e por todas as conquistas realizadas durante todo esse período de muito aprendizado.

À minha co-orientadora, Elen Romão, por toda a dedicação dada ao desenvolvimento desse estudo, pela disposição e disponibilidade para discussões relacionadas ao projeto, por seus questionamentos e pelas contribuições realizadas na etapa de qualificação.

Ao Professor Alceu, por ter me dado a oportunidade de ter o primeiro contato com a área de pesquisa durante a graduação, por ter sido essencial nesse processo de aprendizagem, pela disponibilização do seu laboratório para dosagens bioquímicas presentes neste trabalho e pela companhia divertidíssima dentro e fora do expediente.

Aos meus queridos pacientes, pela confiança durante a realização da pesquisa, pelos vínculos formados, pela convivência prazerosa, pela disponibilidade e pela oportunidade de desenvolver este estudo.

Aos voluntários saudáveis, pela participação, por serem sempre solícitos, pela paciência e pela compreensão da importância deste estudo.

Ao nosso grupo de estudo e de ambulatório, pelos momentos de estudo, de escrita de artigo científico e de tensão durante as qualificações e defesas, por dividirem comigo o amor à nutrição e aos rins, pelas trocas de experiências, apoio, vivência harmoniosa e momentos de descontração.

À Paula Payão, pela contribuição e ensinamentos nas análises laboratoriais, pelo apoio, compreensão e por tornar o ambiente de laboratório mais descontraído.

À equipe de médicos do HCFMRP-USP, pela compreensão e auxílio durante toda a etapa de recrutamento dos pacientes.

Às técnicas de enfermagem da UPC, disponibilidade e proatividade em ajudar o próximo, por ceder um espaço para a realização da pesquisa e por todo o carinho e atenção durante a fase de coleta dos dados.

À Ana e ao Baltazar do laboratório de nefrologia do HCFMRP-USP, por permitirem o uso do laboratório, pelas dosagens bioquímicas, por me ajudarem nos momentos de greve do hospital e por toda a dedicação.

À estatística Tatiana Icuma, por ter realizado parte da estatística desse projeto e pela disponibilidade e paciência em explicar a análise dos dados.

Ao Dr. Ikizler da “Vanderbilt University, por me ter recebido em sua equipe e permitir que eu acompanhasse os cuidados nutricionais dos seus serviços.

À FAPESP, pelo apoio financeiro, por acreditar no meu trabalho e por permitir a realização dessa tese, como também o estágio no exterior.

RESUMO

ANGELOCO, L. R. N. A. **Associação entre carga ácida da dieta e bicarbonato sérico em portadores de doença renal crônica**. 2017. 124 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A acidose metabólica é um achado comum em pacientes portadores de Doença Renal Crônica (DRC). Acredita-se que a dieta pode afetar o equilíbrio ácido-base do corpo por meio do fornecimento de precursores ácidos ou de base. No entanto, os resultados inconclusivos apontados na literatura indicam que ainda são necessários estudos bem delineados para comprovar a existência dessa associação. O principal objetivo desse estudo foi determinar o potencial de carga ácida renal (PRAL) proveniente da dieta e avaliar a sua associação com o bicarbonato sérico (HCO_3) em pacientes com DRC enquanto em suas dietas habituais. Associações do HCO_3 com o gasto energético de repouso (GER) e com oxidações proteicas e lipícas também foram estudadas. Trata-se de um estudo transversal realizado com 100 pacientes distribuídos igualmente nos estágios 3 e 4 da DRC entre 20 e 69 anos. Avaliação do estado nutricional foi feita por meio da antropometria, registro alimentar e exames bioquímicos, o qual incluiu os produtos proteicos de oxidação avançada e os isoprostanos. O HCO_3 foi determinado por meio da gasometria venosa. GER foi medido pela calorimetria indireta. O PRAL foi determinado por meio do registro alimentar usando um algoritmo que inclui dados dietéticos da ingestão de proteína, fósforo, magnésio, cálcio e potássio descritos por Remer e Manz (1995). Também foi feita a diferenciação no consumo de proteína animal e vegetal. A análise dos resultados foi feita em quartis de HCO_3 para as variáveis GER e parâmetros de oxidação, o restante das análises foram feitas por quartis de PRAL. Para comparação das variações médias dos quartis foi utilizado o teste one-way ANOVA. A associação entre a estimativa do PRAL e o HCO_3 foi avaliada por modelos de regressão linear ajustados. A maior parte dos nossos pacientes portadores de DRC encontravam-se com excesso de peso associado a um aumento da circunferência abdominal e da porcentagem de gordura corporal. A mediana do PRAL foi de 6,8 mEq/dia com uma variação entre -24 a 52 mEq/dia. O PRAL mais elevado foi

associado com o HCO_3 mais baixo de uma forma graduada ($p < 0.02$). Encontramos uma diferença de 2,07 mmol/L no HCO_3 entre o primeiro e o último quartil, sendo o valor do último quartil de PRAL menor em relação ao primeiro. A proteína animal apresentou uma correlação inversa com o bicarbonato sérico. O GER e os marcadores de oxidação lipídica e proteica não apresentaram associações com os níveis de HCO_3 . Esses resultados reforçam a possibilidade de que dietas com alto teor de carga ácida podem desempenhar um papel relevante no equilíbrio ácido-base em pacientes portadores de DRC, além de consolidar o uso da carga ácida da dieta como uma abordagem diferencial e complementar às outras estratégias no tratamento dietético da DRC.

Palavras-chave: Potencial de carga ácida renal. Carga ácida da dieta. Bicarbonato sérico. Pré-diálise. Estresse oxidativo. Gasto energético de repouso .

ABSTRACT

ANGELOCO, L. R. N. A. **Association between dietary acid load and serum bicarbonate in patients with chronic kidney disease.** 2017. 124 p. Thesis (PhD) – Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo. Ribeirao Preto, 2017.

Metabolic acidosis is a common complication in patients with chronic kidney disease (CKD). Acid-inducing diets are believed to impact on acid-base balance. However, well-designed studies are still needed to prove the association between dietary acid load and serum bicarbonate. The main aim of this study was to calculate the potential renal acid load (PRAL) of selected, frequently consumed foods and to evaluate its association with serum bicarbonate (HCO_3) in patients with CKD. Associations of HCO_3 with resting energy expenditure (REE) and with protein and lipid oxidation were also studied. It is a cross-sectional study with 100 patients equally distributed in stages 3 and 4 of CKD between 20 and 69 years. Nutritional status was assessed by anthropometric measurements, 3-day food recall, biochemical analysis including advanced oxidation protein products and isoprostanes. Venous blood gases was used to measure HCO_3 . GER was measured by indirect calorimetry. PRAL was determined by food record using an algorithm that includes protein, phosphorus, magnesium, calcium and potassium intake described by Remer and Manz (1995). Dietary intake of animal and vegetable protein were also evaluate. For analysis, we used quartiles of HCO_3 for GER and oxidation parameters and for the others variables we used quartilhes of PRAL. ANOVA one-way test was used to compare the mean of the quartiles. The association between PRAL and HCO_3 was assessed by linear regression models. Most of the patients were overweight with increased waist circumference and body fat. The median PRAL was 6.8 mEq/day with a variation between -24 to 52 mEq/day. Higher PRAL was associated with lower serum bicarbonate in a graded fashion (P trend 0.02). Serum bicarbonate was 2.07 mEq/L lower among those in the highest compared with the lowest quartile of PRAL. Animal protein was inversely correlated with serum bicarbonate. REE and lipid and protein oxidation markers showed no association with HCO_3 levels. These results reinforce the possibility that diets with high dietary acid load may play a relevant role in the acid-base balance in

CKD patients. In addition to consolidating the use of PRAL as a differential and complementary approach to other strategies in the nutritional treatment of CKD.

Key-words: Potential renal acid load. Dietary acid load. Serum Bicarbonate. Pre-dialysis. Oxidative stress. Resting energy expenditure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Fórmula de estrutura dos aminoácidos sulfurados metionina e cisteína.....	23
Figura 2 -	Representação esquemática da neutralização de ácidos pelo metabolismo da glutamina.....	26
Figura 3 -	Representação esquemática dos mecanismos celulares de transporte de prótons e bicarbonato no túbulo proximal.....	27
Figura 4 -	Estimativa do Potencial de Carga Ácida Renal (PRAL) de alimentos selecionados.....	32
Figura 5 -	Classificação do estado nutricional segundo o índice de massa corporal e da circunferência abdominal dentre os participantes com doença renal crônica.....	56
Figura 6 -	Representação do gasto energético de repouso do grupo controle e do grupo de pacientes portadores de DRC.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Definições das terminologias utilizadas no decorrer da tese.....	30
Tabela 2 -	Equações para estimar a produção endógena de ácidos (NEAP).....	34
Tabela 3 -	Equação de predição do GER avaliada no presente estudo.....	53
Tabela 4 -	Características demográficas e clínicas da população de pacientes com DRC estudada estratificadas por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia).....	58
Tabela 5 -	Comparação das características demográficas e clínicas do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.....	59
Tabela 6 -	Características das variáveis bioquímicas da população de pacientes com DRC estudada estratificados por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia).....	61
Tabela 7 -	Parâmetros de acidez no sangue e na urina da população de pacientes com DRC estudada estratificados por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia).....	62
Tabela 8 -	Diferenças no bicarbonato sérico segundo os quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia) comparados ao menor quartil em modelos não ajustados e ajustados.....	63
Tabela 9 -	Comparação dos parâmetros de acidez no sangue e na urina do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.....	64
Tabela 10 -	Avaliação do consumo alimentar dos pacientes com DRC estratificadas por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia) segundo o último dia do registro alimentar de 3 dias.....	66

Tabela 11 - Comparação do consumo alimentar do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.....	67
Tabela 12 - Comparação da produção endógena de ácido (NEAP) do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.....	68
Tabela 13 - Comparação dos marcadores de estresse oxidativo proteico e lipídico dos pacientes portadores de DRC segundo os quartis de bicarbonato sérico.....	69
Tabela 14 - Comparação dos marcadores de estresse oxidativo proteico e lipídico do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.....	69
Tabela 15 - Comparação do gasto energético de repouso, da oxidação de substratos e do fator injúria dos pacientes portadores de DRC segundo os quartis de bicarbonato sérico.....	70
Tabela 16 - Comparação do gasto energético de repouso do grupo controle com o grupo de pacientes portadores de DRC.....	70
Tabela 17 - Modelo de regressão linear simples dos pacientes portadores de DRC considerando o bicarbonato sérico como a variável dependente.....	73
Tabela 18 - Modelo de regressão linear múltiplo para o conjunto de características dietéticas dos pacientes portadores de DRC considerando o bicarbonato sérico como a variável dependente.....	73
Tabela 19 - Seleção automática dos modelos de regressão linear múltipla segundo a variável dependente bicarbonato sérico.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

AC: Anidrase carbônica

AGE: Produtos finais de glicosilação

AMBc: Área muscular do braço corrigida

AO: Ácidos Orgânicos

AOPP: Produto proteico de oxidação avançada

ASG: Avaliação subjetiva global

AT: Ácido titulável

AU: Ácido úrico

CA: Circunferência abdominal

CB: Circunferência do braço

CI: Calorimetria indireta

CMB: Circunferência muscular do braço

CR: Creatinina

CT: Colesterol total

DC: Densidade Corporal

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DLP: Dislipidemia

DP: Desvio padrão

DRC: Doença Renal Crônica

EAR: Excreção Renal de Ácidos

eTFG: Estimativa da taxa de filtração glomerular

F2-IsoPs: F₂-Isoprostanos

F&H: Frutas e hortaliças

GER: Gasto energético de repouso

GET: Gasto energético total

GLN: Glutamina

HAS: Hipertensão arterial

HB: Hemoglobina

HCO₃: Bicarbonato sérico

HDL-c: Lipoproteína de alta densidade

HT: Hematócrito

IMC: Índice de massa corporal

LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

NEAP: Produção endógena de ácidos

nPNA: Equivalente proteico de aparecimento de nitrogênio normalizados pelo peso

PA: Pressão arterial

PB: Prega cutânea bicipital

PCT: Prega cutânea tricipital

PCR: Proteína C reativa

PNA: Equivalente proteico de aparecimento de nitrogênio

PSE: Prega cutânea subescapular

PSI: Prega cutânea suprailíaca

PRAL: Potencial de Carga Ácida Renal

QR: Quociente respiratório

TFG: Taxa de filtração glomerular

TG: Triglicérides

USP: Universidade de São Paulo

WHO: World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

Ca: Cálcio

CL: Cloreto

CO₂: Dióxido de carbono

Fe: Ferro

H⁺: íon hidrogênio

HCO₃⁻: Íon Bicarbonato

H₂CO₃: Ácido carbônico

H₂O: Água

K: Potássio

Mg: Magnésio

Na: Sódio

NH₃: Amônia

NH₄⁺: Amônio

P: Fósforo

PO₄: Fosfato

SO₄: Sulfato

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	Fundamentos do equilíbrio ácido-base	22
1.2	Papel do rim no equilíbrio ácido-base	24
1.2.1	Excreção renal de ácidos	24
1.2.2	Neutralização de ácidos	25
1.2.3	Reabsorção de bicarbonato no túbulo renal	26
1.3	distúrbio do metabolismo ácido-base na doença renal crônica: acidose metabólica	28
1.4	Manejo nutricional na acidose metabólica	29
1.4.1	Estimativa do potencial de carga ácida renal (PRAL)	31
1.4.2	Estimativa da produção endógena de ácido (NEAP)	33
1.4.3	Estimativa da excreção renal de ácidos (EAR)	35
1.5	Impacto da acidose metabólica no estresse oxidativo	36
1.6	Gasto energético de repouso na doença renal crônica	38
2	JUSTIFICATIVA	41
3	OBJETIVOS	43
3.1	Objetivo Geral	43
3.2	Objetivos Específicos	43
4	MÉTODOS	45
4.1	Indivíduos	45
4.2	Dados clínicos	46
4.3	Avaliação Nutricional	46
4.3.1	Antropometria e composição corporal	46
4.3.2	Dados bioquímicos	48
4.3.3	Dados dietéticos	50
4.4	Determinação do gasto energético de repouso por calorimetria indireta	52
4.5	Equação de predição do gasto energético	53
4.6	Análise estatística	54
5	RESULTADOS	56
6	DISCUSSÃO	76

7 CONCLUSÃO.....	88
REFERÊNCIAS.....	90
ANEXOS	106
APÊNDICES	111

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Em um contexto global, os crescentes números de casos de obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial trazem diversas consequências negativas à saúde dos indivíduos e, dentre elas, podemos citar o aumento do desenvolvimento de problemas renais (KOVESDY et al., 2017; VEJAKAMA et al., 2017). Estima-se que a prevalência mundial de Doença Renal Crônica (DRC) seja em torno de 13% e, de acordo com as estatísticas, atualmente cerca de 200 milhões de pessoas sofrem dessa doença em todo o mundo (HILL et al., 2016; OJO, 2014).

A Doença Renal Crônica é definida como uma anormalidade da estrutura ou da função renal, presentes por um tempo maior que 3 meses, com implicações para a saúde. A apresentação clínica é variável, a respeito da causa, gravidade e a taxa de progressão da doença (KDIGO, 2013).

Com o objetivo de uniformizar a linguagem entre os profissionais que trabalham com a insuficiência renal e facilitar as comparações no meio científico, uma classificação em estágios funcionais da DRC baseada na taxa de filtração glomerular (TFG) foi proposta em consenso pela diretriz *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2013).

O estágio 1 ($\text{TFG} \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) corresponde às fases iniciais de lesão renal, todavia, a TFG está preservada. No estágio 2 ($\text{TFG} 60 - 89 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), ocorre o início da perda de função dos rins, porém os níveis séricos de ureia e creatinina plasmáticos ainda são normais. O estágio 3 é subdividido em 3a ($\text{TFG} 45 - 59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) e 3b ($\text{TFG} 30 - 44 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), em que os níveis de ureia e creatinina séricos já estão elevados e há uma redução moderada da TFG. A função renal fica gravemente reduzida no estágio 4 ($\text{TFG} 15 - 29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) e no estágio 5 ($\text{TFG} < 15$) ocorre a falência renal e, nesse caso, as opções terapêuticas são o transplante renal ou o tratamento dialítico (KDIGO, 2013).

Por estar comumente associada a outras comorbidades crônicas, como citado anteriormente, o manejo da DRC requer uma extensa lista de adaptações medicamentosas e dietéticas para garantir a adesão ao tratamento e manter a estabilidade da doença, contudo, é importante ficar atento às taxas de adesão aos tratamentos, as quais podem variar entre 20 e 70% (JENSEN et al., 2013; BETO; SCHURY; BANSAL, 2016).

Dessa forma, ao mesmo tempo em que a DRC exige dispêndio de significativos recursos econômicos para o seu tratamento, ela também provoca grandes alterações na qualidade de vida e sobrevida dos indivíduos afetados sendo as adaptações do estilo de vida fundamentais para a sua prevenção e manejo (SESSO et al., 2011).

De modo geral, a perda progressiva da função renal leva a uma incapacidade dos rins eliminarem resíduos nitrogenados, regular o balanço de líquidos, produzir o hormônio eritropoietina e manter o equilíbrio de eletrólitos e ácido-base (RANGANATHAN et al., 2010). Assim, dentre essas alterações, discutiremos adiante sobre o desequilíbrio nos mecanismos de regulação do balanço ácido-base devido ao importante impacto no quadro de acidose metabólica, complicação comum em indivíduos renais crônicos nos estágios 3 a 5 (DE BRITO-ASHURST et al., 2009).

1.1 Fundamentos do Equilíbrio Ácido-Base

A compreensão dos fundamentos e conceitos do metabolismo de ácidos e de bases é extremamente importante para entendermos os mecanismos que podem provocar as alterações no equilíbrio ácido-base.

Primeiramente, é relevante lembrar que, de acordo com a definição de Brönstein-Lowry, denomina-se ácido todo composto capaz de doar prótons quando em solução, enquanto que, bases são definidas como compostos capazes de incorporar prótons. Dessa forma, os organismos precisam controlar a concentração de prótons $[H^+]$ dentro de limites estritos para manter-se em adequado funcionamento. Tal condição pode ser exemplificada pelo controle estrito do pH sanguíneo, já que uma queda de apenas 0.2 unidades de pH, por exemplo de 7.4 para 7.2, representaria um aumento superior a 50% na concentração de íons hidrogênio (ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011).

Para que a estabilidade do meio interno seja mantida é importante que exista um equilíbrio entre a produção e a remoção de íons hidrogênio no organismo (LEAL; LEITE JUNIOR; MAFRA, 2008). Tendo em vista a produção endógena de íons hidrogênio, os processos metabólicos no nosso organismo são capazes de gerar dois tipos principais de ácidos: os voláteis representados pelo dióxido de carbono (CO_2) e os fixos também conhecidos como não voláteis. No primeiro caso, o CO_2

reage com água na presença da enzima anidrase carbônica e dá origem ao ácido carbônico (H_2CO_3) o qual é facilmente eliminado pelos pulmões por meio da respiração. Já os ácidos fixos são representados por compostos que, como o próprio nome diz, permanecem indefinidamente em solução como é o caso dos ácidos sulfúrico, fosfórico e orgânico. Estes só conseguem ser excretados pelo rim na forma de amônio (NH_4^+) e ácido titulável (SCIALLA; ANDERSON, 2013).

Diariamente o nosso organismo produz aproximadamente 1 mEq de ácidos não voláteis por quilograma de peso ideal, derivados dos próprios processos metabólicos. A principal forma de produção dos ácidos não voláteis decorre do metabolismo das proteínas formadas por aminoácidos contendo enxofre - metionina e cisteína – o qual leva a formação do ácido sulfúrico (Figura 1) (KHAIRALLAH; SCIALLA, 2017). Nesse sentido, o intestino tem um papel importante no equilíbrio ácido-base, pois está diretamente envolvido na absorção desses aminoácidos derivados dos alimentos ricos em proteínas, sendo também responsável por conduzi-los para serem oxidados no fígado (LEAL; LEITE JUNIOR; MAFRA, 2008). Ademais, não podemos nos esquecer que o metabolismo de carboidratos e gorduras também participa na geração de ácidos orgânicos como o ácido láctico e o beta-hidroxibutírico, respectivamente. Portanto, são necessários mecanismos renais para controlar essas sobrecargas de ácidos não voláteis proveniente do metabolismo e consequentemente impedir um acúmulo de prótons e a queda do pH sanguíneo (ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011).

Figura 1. Fórmula estrutural dos aminoácidos sulfurados metionina e cisteína.

1.2 Papel do Rim no Equilíbrio Ácido-Base

O papel dos rins na manutenção do equilíbrio ácido-base é facilitar a excreção de radicais ácidos e conservar as bases, no caso o bicarbonato (HCO_3^-). Sendo assim, o rim ajuda a manter o equilíbrio ácido-base por 3 mecanismos principais: (1) excreção de ácido, (2) neutralização de ácido e (3) reabsorção do bicarbonato (PASSEY, 2017).

1.2.1 Excreção renal de ácidos

Um dos meios da urina tornar-se ácida é pela adição de ácido ao fluido tubular, contudo, grande parte do ácido excretado chega até a urina não por filtração glomerular, e sim por secreção tubular. Existem dois mecanismos principais responsáveis por secretar o hidrogênio para a luz tubular, são eles: a entrada passiva de sódio filtrado para a célula (troca Na^+/H^+) e por processo ativo da bomba iônica H-ATPase. A quantidade de secreção do H^+ irá variar conforme o segmento tubular, sendo que a maior capacidade secretora ocorre no túbulo proximal (80-90%). Além disso, outros fatores podem interferir com essa secreção como, por exemplo, a pressão parcial de CO_2 , os níveis de potássio e os hormônios adrenais (RIELLA et al., 2010).

A atividade das bombas e transportadores de íons H^+ presentes nas células dos túbulos renais permitem que o pH mais baixo da urina atinja valores de aproximadamente 4,5. Ainda que fosse possível atingir pHs urinários mais baixos, o epitélio que recobre internamente os túbulos renais não seriam capazes de suportar tamanha acidez. Assim sendo, a urina é capaz de carregar uma quantidade muito maior de íon H^+ do que aquela que seria possível transportar apenas como H^+ livre graças à presença de tampões fixos na urina, os quais funcionam como receptor de H^+ (ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011).

O principal tampão na urina é o fosfato, o qual está presente no filtrado glomerular e funciona como aceptor de íons hidrogênio ($\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$). Cerca de 20% do fosfato já está na forma diprótica ($\text{H}_2\text{PO}_4^{1-}$), ou seja, é incapaz de remover o íon H^+ , mas os 80% restantes está na sua forma monohidrata (HPO_4^{2-}) sendo o responsável pela remoção dos ácidos. Outros compostos como a creatinina

e o ácido úrico filtrados no glomérulo também podem atuar como tampões urinários caso o pH da urina caia significativamente ($\text{pH} < 5$). Tais ácidos, excretados com fosfato e com outros tampões urinários são conhecidos como ácidos tituláveis (PASSEY, 2017).

Apesar de incomum na prática clínica, sabe-se que é possível mensurar a quantidade de ácido titulável (AT) na urina com o intuito de avaliar a capacidade do rim em excretar ácidos. Tal medida é realizada por meio da adição de uma base forte à urina até que o seu pH retorne ao valor do plasma, ou seja, titulando a urina de volta ao pH 7,40. Portanto, a quantidade de base utilizada é igual à quantidade de ácido adicionada à urina pelos túbulos renais (ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011).

1.2.2 Neutralização de ácidos

Se a formação de acidez titulável fosse o único mecanismo para excretar os íons H^+ , a quantidade de hidrogênio eliminado na urina seria muito limitada pela quantidade de fosfato e outros tampões que são filtrados (RIELLA et al., 2010). Logo, nosso organismo apresenta um mecanismo adicional para complementar a eliminação de ácidos na urina representado pela neutralização de ácido por meio do metabolismo da glutamina (WEINER; VERLANDER, 2011).

No túbulo proximal do rim, a glutamina é retirada da corrente sanguínea e dentro da célula sofre a desaminação, o que resulta na formação de duas moléculas NH_4^+ e uma de alfa-cetoglutarato (Figura 2). Este é então oxidado pelo metabolismo da glicose levando ao consumo de dois íons H^+ e consequente redução da carga ácida como também à geração de dois novos íons HCO_3^- , os quais irão atravessar a membrana basolateral da célula para a corrente sanguínea e atuarão como um bicarbonato novo, uma vez que não se trata de recuperação de bicarbonato filtrado (HAMM; NAKHOUL; HERING-SMITH, 2015).

Enquanto isso, os íons NH_4^+ são secretados no lúmen dos néfrons pelo contratransportador Na^+/H^+ . Como esse íon é pouco difusível através da parede do néfron, ele permanecendo na luz tubular para ser excretado. Quando a dieta é muito ácida, ocorrem pequenos aumentos de AT devido a limitação na sua excreção, porém aumentos de até 10 vezes na excreção de amônio podem acontecer (PASSEY, 2017).

Figura 2. Representação esquemática da neutralização de ácidos pelo metabolismo da glutamina. A célula do túbulo proximal mostra que a glutamina (Gln) é metabolizada em amônio (NH_4^+) pela glutaminase dependente de fosfato (PDG). Através de uma série de etapas, o esqueleto de carbono da glutamina pode ser metabolizado em bicarbonato (HCO_3^-). AA⁰: aminoácidos neutros; B⁰AT1: transportador de aminoácidos neutro tipo B; GDH: glutamato desidrogenase; α KG: alfa ceto-glutarato; LAT2: transportador-2 de aminoácidos tipo L; NH_3 : Amônia; OAA: oxalo-acetato; PEP: fosfoenolpiruvato; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxi-quinase; TCA: ciclo dos Ácidos Tricarboxílicos. (Adaptado de HAMM; NAKHOUL; HERING-SMITH, 2015).

1.2.3 Reabsorção de bicarbonato no túbulo renal

Em adultos, cerca de 4.000 mEq de bicarbonato são filtrados por dia e destes, aproximadamente 85% é reabsorvido no túbulo proximal e uma menor parte, em torno de 10%, na porção espessa da alça de Henle. Na verdade, o íon HCO_3^- não é reabsorvido como tal, mas sim em consequência da secreção de H^+ (ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011).

Ao longo de todo néfron, existe a secreção de H^+ em direção ao lúmen tubular. Uma vez na luz tubular, esse ácido secretado se combina com o bicarbonato filtrado formando o ácido carbônico (H_2CO_3). Como a borda em escova do túbulo

proximal e da alça de Henle são ricas em anidrase carbônica (AC), o H_2CO_3 ali gerado é rapidamente convertido em CO_2 e água. O CO_2 assim formado dentro do lúmen se difunde imediatamente para dentro da célula, a qual também é rica em anidrase carbônica, sendo reidratado e novamente dissociado em H^+ e HCO_3^- . Então, o bicarbonato deixa a célula através da membrana basolateral por meio de um processo de cotransporte com o sódio (Na) na porção do túbulo proximal ou em troca de íons de cloreto (Cl) na porção espessa da alça de Henle e assim retorna à circulação (Figura 3).

Figura 3. Representação esquemática dos mecanismos celulares de transporte de prótons e bicarbonato no túbulo proximal. Os prótons são bombeados para o lúmen em troca por sódio e o bicarbonato gerado no interior da célula cruza a membrana basolateral por meio de um processo de co-transporte também com o sódio. Anidrase carbônica está representada pelas letras AC (Adaptado de ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011).

O resultado desse ciclo é o lançamento na circulação de um íon HCO_3^- para cada íon HCO_3^- decomposto no lúmen tubular pela reação com o íon H^+ (ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011; LEAL; LEITE JUNIOR; MAFRA, 2008). Portanto, podemos dizer que a excreção renal de ácidos total corresponde à soma da acidez titulável e amônio urinário, menos o bicarbonato restante na urina ($\text{AT} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-$ urinário).

1.3 Distúrbio do Metabolismo Ácido-Base na Doença Renal Crônica: Acidose Metabólica

Considerando a Doença Renal Crônica, sabe-se que temos o acometimento dos rins e consequentemente de todas as suas funcionalidades incluindo prejuízos na manutenção do equilíbrio ácido-base por meio da excreção de ácidos não-voláteis e da regeneração e reabsorção de bicarbonato nos túbulos renais. Nesse sentido, um dos principais problemas na prática clínica advindos com a DRC é a acidose metabólica (RASTEGAR e NAGAMI, 2017).

Sob condições fisiológicas, os túbulos renais reabsorvem diariamente em torno de 4.500 mmol de bicarbonato filtrado, além de gerar aproximadamente 80 mEq de HCO_3^- para neutralizar a geração diária de ácido em um adulto (DHONDUP; QIAN, 2017). Contudo, à medida que o indivíduo perde a função renal, um quadro de acidose metabólica pode se estabelecer devido à incapacidade dos néfrons em regenerar e reabsorver esse bicarbonato, ou ainda, por conta de uma diminuição na excreção de ácidos (MISRA, 2016; ORTEGA; AURORA, 2012).

Em condições normais, o valor de referência para o pH é $7,40 \pm 0,02$, para a pressão parcial de gás carbônico (pCO_2), 38 ± 2 mm Hg e para o HCO_3^- , 24 ± 2 mmol por litro (BEREND; DE VRIES; GANS, 2014). No caso da acidose metabólica, ocorre uma diminuição do pH sanguíneo pelo aumento da concentração de íons hidrogênio associado a redução da concentração de HCO_3^- em níveis abaixo de 22 mEq/L em indivíduos com diminuição da função renal (KRAUT; MADIAS, 2016; KDIGO, 2013).

Sendo assim, quando analisamos os resultados do exame de gasometria e encontramos valores de pH e bicarbonato sérico abaixo das recomendações, podemos dizer que o componente da acidose metabólica está presente. Caso a pCO_2 seja também inferior ao valor previsto, pode-se inferir que está ocorrendo uma compensação respiratória dos distúrbios metabólicos na tentativa de equilibrar a concentração de íons H^+ (SEIFTER; CHANG., 2017).

A acidose metabólica na DRC geralmente não é observada até que a taxa de filtração glomerular atinja valores inferiores a 20 mL/min (KRAUT; KURTZ, 2005). Porém, a gravidade da acidose pode variar mesmo em pacientes com graus semelhantes de falência renal dependendo da doença de base e da ingestão alimentar (LEAL; LEITE JUNIOR; MAFRA, 2008).

Estima-se que a acidose metabólica esteja presente em 2,3% a 13% dos indivíduos no estágio 3 da DRC e em 19% a 37% dos indivíduos em estágio 4 (RAPHAEL et al., 2014; EUSTACE et al., 2004). Contudo, a literatura atual tem sugerido que os pacientes renais crônicos podem desenvolver uma retenção de ácidos no interstício tecidual mesmo antes da manifestação de uma queda no bicarbonato sérico conhecida como acidose metabólica subclínica e isso poderia já trazer prejuízos ao organismo quanto à massa óssea e muscular (KUO et al., 2015; VALLET et al., 2015; KRUPP; SHI; REMER, 2014; WESSON; SIMONI, 2010).

Os baixos níveis de bicarbonato trazem diversas consequências negativas para os pacientes, dentre elas, aumento do risco de progressão da doença renal, aumento da degradação óssea pela ativação dos osteoclastos e inibição dos osteoblastos, aumento da mortalidade, inflamação e má-nutrição (KRAUT; MADIAS, 2016; SCIALLA, 2015; RAPHAEL et al., 2011; NAVANEETHAN et al., 2011; WESSON; SIMONI, 2010; SHAH et al., 2009; KOPPLE; KALANTAR-ZADEH; MEHROTRA, 2005; KALANTAR-ZADEH et al., 2004).

O quadro de acidose metabólica nos pacientes com DRC também possui uma associação direta com a degradação muscular, já que à medida que as concentrações séricas de bicarbonato caem, a proteína muscular se degrada para neutralizar a acidez (PASSEY, 2017). A acidose é o estímulo inicial para a degradação de proteínas por meio da ativação do sistema ubiquitina proteassoma (WANG; MITCH, 2014) e da ativação da caspase-3, realizando uma clivagem inicial de proteínas musculares (WORKENEH et al., 2006). Um estudo realizado por Ballmer e colaboradores (1995) mostrou que, em humanos, a acidose metabólica apresenta consequências negativas em apenas 48 horas, tempo suficiente para os indivíduos do estudo apresentarem diminuição da síntese de albumina e balanço nitrogenado negativo. Dessa forma, tratamentos para aumentar o pH do sangue a partir dos níveis acidóticos para níveis normais têm sido aplicados e resultado na diminuição da degradação de proteínas (MOVILLI et al., 2009; PICKERING et al., 2002; VEROVE et al., 2002).

1.4 Manejo Nutricional na Acidose Metabólica

No tratamento nutricional da DRC, algumas variáveis da dieta precisam de um controle ajustado e individualizado condicionado ao estágio da doença, como é o

caso do conteúdo energético, proteínas, sódio (Na), fósforo (P) e potássio (K) (BETO; SCHURY; BANSAL, 2016). Um dos manejos nutricionais para pacientes com DRC em fase pré-dialítica é a diminuição das fontes proteicas para 0,6 a 0,8 gramas de proteína por quilo de peso ideal, porém, quando se trata do manejo da acidose metabólica na DRC, outras variáveis têm sido apontadas como alvo de ajuste (KDIGO, 2013; K/DOQI, 2002).

Segundo a literatura, o tipo de dieta pode afetar o equilíbrio ácido-base do corpo por meio do fornecimento de precursores ácidos, isto é, ácidos não carbonílicos como o ácido sulfúrico ou por meio de precursores de base, sais alcalinos de ácidos orgânicos, tais como citrato e bicarbonato (BANERJEE et al., 2015). Dessa forma, Remer e Manz (1995) desenvolveram um método conhecido como Potencial de Carga Ácida Renal (PRAL) o qual avalia a capacidade dos alimentos em formarem componentes ácidos ou básicos no organismo e assim proporcionarem modificações do pH sanguíneo.

Uma lista de termos e definições que serão usadas ao longo da tese podem ser encontradas na Tabela 1.

Tabela 1. Definições das terminologias utilizadas no decorrer da tese.

Termos	Definições
Carga ácida não volátil	Carga total de ácidos que deve ser excretada pelo rim para manter o equilíbrio ácido-base. Diferença entre a produção de ácido endógeno e álcalis ingeridos em alimentos ou suplementos.
Potencial de carga ácida renal (PRAL)	Estimativa da contribuição na carga de ácidos não voláteis proveniente da ingestão dietética.
Produção endógena de ácido (NEAP)	Carga total de ácido não volátil adicionado ao corpo como resultado da produção de ácido endógeno e absorção do trato gastrointestinal.
Excreção renal de ácido (EAR)	Estimativa da quantidade de ácido excretado pelo rim diariamente.

1.4.1 Estimativa do Potencial de Carga Ácida Renal (PRAL)

O método de estimativa do PRAL já foi testado em experimentos controlados e mostrou boa correlação da dieta com o equilíbrio ácido-base (AUSMAN et al., 2008). Esta metodologia considera a ingestão de proteína, fósforo, potássio, magnésio e cálcio, e baseia-se nas médias de absorção de cátions e ânions presentes nos alimentos e na taxa de excreção urinária de ácidos orgânicos (AO), contando com a variável de taxa de absorção intestinal dos nutrientes em questão, traduzida pela fórmula:

$$\begin{aligned}\text{PRAL (mEq/d)} = & 0,49 \times \text{proteína (g/d)} \\ & + 0,037 \times \text{fósforo (mg/d)} \\ & - 0,021 \times \text{potássio (mg/d)} \\ & - 0,026 \times \text{magnésio (mg/d)} \\ & - 0,013 \times \text{cálcio (mg/d)}.\end{aligned}$$

Quando o valor do PRAL para o gênero alimentício é inferior a 0, considera-se que tal alimento aumenta a alcalinidade dos fluidos do corpo e, quando é superior a 0, o alimento é responsável por aumentar a produção endógena de ácidos (LEAL; LEITE JUNIOR; MAFRA, 2008). Os valores de PRAL encontrados por Remer e Manz (1995) oscilam entre a máxima de 34,2 mEq/100g para queijo parmesão, passando por 0 mEq/100g para óleos e gorduras e atingindo um mínimo de -21mEq/100g para uva passa (Figura 4).

De modo geral, frutas e hortaliças têm valores de PRAL negativos, logo possuem potencial alcalinizante. Ao contrário, carnes em geral, queijos, ovos e grãos produzem 7 mEq ou mais por 100 g de porção aumentando a produção de ácido no organismo. Já o leite e o iogurte são considerados neutros apresentando um PRAL em cerca de 1 mEq (BANERJEE et al., 2014; REMER; MANZ, 1995). Gorduras e açúcares também têm um efeito pequeno sobre o equilíbrio ácido-base (PASSEY, 2017).

Esses diferentes efeitos dos alimentos sobre o equilíbrio ácido-base acontecem, pois a metabolização de alimentos que contêm proteínas leva a quebra dos aminoácidos e por conseguinte liberação de íons H^+ provocando as alterações no pH sanguíneo. Nesse caso, a quantidade de ácido irá depender de quais aminoácidos estão presentes, já que alguns aminoácidos são classificados como neutros, outros ácidos e alguns alcalinos. Lisina, arginina e histidina são considerados ácidos, e quando metabolizados geram ácido clorídrico, assim como os aminoácidos cisteína e metionina, que contêm enxofre e são convertidos em ácido sulfúrico (PASSEY, 2017).

Figura 4. Estimativa do Potencial de Carga Ácida Renal (PRAL) de alimentos selecionados (Adaptado de SCIALLA; ANDERSON, 2013).

É importante ressaltar que a qualidade da proteína também precisa ser avaliada quanto aos efeitos na acidificação da dieta. Proteínas animais, com exceção do leite - este tem a quantidade de fósforo compensada pela quantidade de cálcio - possuem uma quantidade de fósforo elevada e, portanto, contribuem para acidificação dos fluidos corporais, enquanto que proteínas vegetais possuem o fósforo em forma de fitato, o qual é menos biodisponível e, assim, não tem o mesmo efeito metabólico acidificante (MOE et al., 2011; SHARON et al., 2011; NOORI et al., 2010). Além disso, as proteínas animais são ricas em metionina e cisteína, enquanto

que as vegetais são geralmente mais ricas em glutamato, um aminoácido aniônico cujo metabolismo consome os íons de hidrogênio tornando-se neutro (ADEVA; SOUTO, 2011). Assim sendo, uma das limitações de se usar a equação do PRAL é que ela não leva em conta diferenças nos teores de enxofre presentes nas diversas fontes de proteína (SCIALLA; ANDERSON, 2013).

Em relação às frutas e hortaliças (F&H), a metabolização dos sais de potássio presentes nesses alimentos, incluindo o citrato e malato, leva ao consumo de íons de hidrogênio e conseqüentemente a um efeito alcalinizante (ADEVA; SOUTO, 2011). Em vista disso, a quantidade de potássio presente, em geral, reflete a capacidade alcalinizante do alimento. Assim, a batata e a abóbora têm uma habilidade alcalinizante elevada, enquanto que as maçãs e as peras têm uma menor capacidade. Contudo, algumas F&H apresentam oxalato em sua composição, um ácido orgânico que juntamente com o potássio formam o oxalato de potássio, o qual não pode ser metabolizado e, por conseguinte, não fornece qualquer álcali ou íons de hidrogênio ao organismo. Desse modo, o consumo de F&H com alto teor de oxalato como, por exemplo, a beterraba e o quiabo, deve ser desencorajado (PASSEY, 2017).

Logo, por meio da carga ácida determinada para cada alimento é possível estimar a acidez total das dietas. Para aplicabilidade clínica, o profissional pode, com o auxílio de softwares de nutrição específicos para cálculo nutricional, determinar os cinco nutrientes que compõe a fórmula do PRAL fazendo-se uso de registro alimentar de 3 dias, recordatórios de 24hr ou questionários de frequência alimentar (IKIZLER et al., 2016; MOGHADAM et al., 2016; LEAL et al., 2009).

1.4.2 Estimativa da Produção Endógena de Ácido (NEAP)

Como comentado anteriormente, os ácidos endógenos não voláteis são produzidos principalmente pela oxidação dos aminoácidos metionina e cisteína que levam a formação de ácido sulfúrico, e pela formação dos ácidos orgânicos. Assim, baseado também em dados dietéticos, podemos estimar indiretamente a produção endógena de ácidos que excede os níveis de álcalis produzidos para dadas quantidades de alimentos ingeridos, utilizando-se diferentes equações propostas na literatura (Tabela 2).

Tabela 2. Equações para estimar a produção endógena de ácidos (NEAP).**Remer**

$NEAP_{Remer} = PRAL + \text{Ácido Orgânico}_{Remer}$, onde:

$\text{Ácido Orgânico}_{Remer} = \text{Superfície corporal (SC)} \times 41 / 1.73$

Em que: $SC (mm^2) = [(Altura (cm) \times Peso (kg) / 3600] \times 0.5$

Lemann

$NEAP_{Lemann} = PRAL + \text{Ácido Orgânico}_{Lemann}$, onde:

$\text{Ácido Orgânico}_{Lemann} = 32.9 + 0.15 \times (K + Ca \times 2 + Mg \times 2 - PO_4 \times 1.8)$

K = Potássio; Cálcio = Ca; Mg = magnésio; PO_4 = fosfato. Todos em mmol.

Frassetto

$NEAP_{Frassetto} = 54.5 \times [\text{Proteína (g)} / \text{Potássio (mEq)}] - 10.2$

PRAL = Potencial de carga ácida renal. NEAP = Produção endógena de ácidos.

Ambos os algoritmos desenvolvidos por Remer e Manz (1995) e Lemann (1999) são baseados na equação $NEAP = PRAL + \text{Ácidos Orgânicos (AO)}$. Estas duas fórmulas somente diferem-se entre si no que se refere as estimativas para determinar os AO.

Em contrapartida, a fórmula proposta por Frassetto et al. (1998) é simplificada, utilizando apenas os valores de ingestão proteica e potássio, sem incluir os dados dos ácidos orgânicos. O foco nesses dois componentes deve-se ao fato da taxa de produção de ácido sulfúrico a partir do metabolismo das proteínas e da taxa de geração de bicarbonato proveniente do metabolismo dos sais de potássio serem os maiores determinantes da produção de ácido endógeno (FRASSETTO et al., 1998).

Estudos anteriores realizados com pacientes renais crônicos têm demonstrado que essas equações têm relação com padrão-ouro e, portanto, são apropriadas para serem aplicadas em estudos epidemiológicos (IKIZLER et al., 2016; BANERJEE et al., 2015; SCIALLA et al., 2012a).

De um modo geral, as dietas ricas em proteínas animais produzem altas quantidades de ácido endógeno, enquanto que as dietas veganas e vegetarianas resultam em baixa NEAP ou até mesmo negativo (CUPISTI et al., 2017). Em valores, podemos dizer que uma dieta típica do século XXI rica em proteína animal libera em torno de 50 mEq de íons H^+ por dia comparado a um valor de PRAL de -20 mEq em uma dieta vegana, mais $35 - 60$ mEq de H^+ proveniente do metabolismo endógeno (PASSEY, 2017).

No caso da acidose metabólica na DRC, devemos estar atentos aos valores de NEAP, já que estudos mostram correlação inversa entre os níveis de bicarbonato sérico e a produção endógena de ácido, como também a associação entre uma maior produção de ácidos com um declínio mais rápido da DRC (BANERJEE et al., 2015; HUSTON et al., 2015; AMODU; ABRAMOWITZ, 2013; SCIALLA et al., 2012a).

1.4.3 Estimativa da Excreção Renal de Ácidos (EAR)

A quantidade total de ácido excretada e neutralizada pelo rim, conhecida como excreção renal de ácido, pode ser medida diretamente por meio da determinação de amônio, da acidez titulável e do bicarbonato em amostras de urina de 24 horas (DELLA GUARDIA; ROGGI; CENA, 2016):

$$EAR \text{ (mEq/dia)} = NH_4^+ + AT - HCO_3$$

A EAR também pode ser determinada indiretamente pela diferença entre a soma dos ânions não-bicarbonato e a soma dos cátions minerais excretados na urina, isto é, $EAR = (Cl + PO_4 + SO_4 + AO) - (Na + K + Mg + Ca)$. Para este cálculo, também são considerados os índices de absorção intestinal para proteínas e minerais, valência iônica do cálcio e magnésio e o grau de dissociação do fósforo em pH 7,4 (LEAL; LEITE JUNIOR; MAFRA, 2008).

O pH da urina também foi considerado como uma ferramenta simples e econômica para monitorar a eliminação de ácido endógeno uma vez que variações no pH urinário podem ser explicadas pelas variações na quantidade de ácidos excretados, a qual é bastante influenciada pela dieta. No entanto, a relação entre a

excreção líquida de ácido e o pH da urina pode não ser confiável em populações com DRC ou naqueles com acidose tubular renal já que a acidificação da urina pode estar comprometida (SCIALLA; ANDERSON, 2013).

Em um paciente estável, podemos dizer que a produção endógena de ácido (NEAP) é igual a excreção renal de ácido (EAR), pois todo excesso de íons H^+ deve ser excretado pelo rim para manter o equilíbrio ácido-base. Todavia, à medida que a DRC progride, uma retenção lenta e progressiva de ácido ocorrerá devido a redução na sua excreção. Desse modo, encontramos na literatura estudos cuidadosamente realizados em pacientes acidóticos com DRC que mostraram uma retenção de ácido de aproximadamente 10-20 mEq por dia (URIBARRI; DOUYON; OH, 1995; LITZOW; LEMANN; LENNON, 1967; GOODMAN et al., 1965). Portanto, a medida direta da excreção de ácido na urina em pacientes com DRC é considerada como a melhor opção.

1.5 Impacto da Acidose Metabólica no Estresse Oxidativo

Além da acidose metabólica na DRC, outro achado comum em pacientes renais crônicos é o aumento do estresse oxidativo (EO). Este é caracterizado por um estado de desequilíbrio entre a excessiva produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e insuficientes mecanismos de defesa do sistema antioxidante (SMALL et al., 2017). Embora seja evidente já nos estágios iniciais da insuficiência renal, o EO torna-se maior nos estágios avançados da DRC e com o início da terapia renal substitutiva (SIGNORINI et al., 2017).

Esse desequilíbrio na Doença Renal Crônica tem origem multifatorial podendo estar associado aos efeitos das toxinas urêmicas, inflamação crônica, anemia, depleção de vitamina E, aumento na formação de produtos finais de glicosilação (AGE) e proteínas de oxidação avançada, diminuição da expressão da glutathione peroxidase e elevação do nível de homocisteína (PAVLOVIĆ et al., 2016; GÜNAL; USTÜNDAĞ; GÜNAL, 2013; ROOZBEH et al., 2011; ATAMER et al., 2008).

Podemos citar também a acidose metabólica como um importante componente causador do aumento do EO (FRASSETTO e SEBASTIAN, 2012). A acidose pode aumentar tanto a formação de radicais livres como também levar a uma diminuição dos níveis intracelulares de um dos antioxidantes mais importantes,

a glutatona, diminuição essa obtida por meio de vários mecanismos relacionados às variações do pH sanguíneo. Estudos sustentam que a acidose metabólica e o estresse oxidativo intensificam-se mutuamente (LEWERENZ; DARGUSCH; MAHER, 2010; BERKEMEYER, 2010; RUSTOM et al., 2003).

A presença de outros estados pró-oxidantes, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia (DLP), hipertensão (HAS) e envelhecimento, comumente presentes na população com DRC, ou mesmo a administração intravenosa de ferro para o tratamento da anemia podem agravar ainda mais o quadro de estresse oxidativo (CACHOFEIRO et al., 2008).

A geração de oxidantes e o sistema antioxidante são altamente complexos e a avaliação acurada da homeostase redox é importante para quantificar o nível de EO nos sistemas biológicos. Contudo, a quantificação direta dos radicais livres in vivo é dificultada devido à natureza altamente reativa desses compostos, a pequena meia-vida das EROs e as suas baixíssimas concentrações nos fluidos biológicos. Diante disso, a maioria dos estudos depende da detecção de produtos finais estáveis de reações químicas de redox ativas para mensurar indiretamente o nível de EO in vivo como, por exemplo, os produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP) e os isoprostanos (F₂-IsoPs) (GOSMANOVA; LE, 2011).

Os AOPPs são uma família de compostos proteicos oxidados formados pela reação de proteínas plasmáticas com oxidantes clorados. In vivo, a geração de oxidantes clorados é uma característica das células fagocíticas que possuem mieloperoxidase, a única enzima que é capaz de gerar um oxidante clorado (CAO; HOU; NIE, 2014).

Pela primeira vez, em 1996, Witko-Sarsat e colaboradores demonstraram que pacientes com insuficiência renal crônica avançada, ainda não em diálise, tinham níveis de AOPPs quase três vezes maiores do que indivíduos saudáveis. Desde então os AOPPs têm sido demonstrados como bons biomarcadores do EO proteico em indivíduos com DRC mostrando que as concentrações de AOPP já são elevadas em pacientes com DRC pré-diálise, sendo os seus níveis ainda maiores conforme a progressão da falência renal (RASOOL et al., 2017; LIU et al., 2011; YANG et al., 2005).

Outro marcador bastante relevante e amplamente utilizado para identificar a presença de EO é o F₂-Isoprostano (F₂-IsoPs), o qual foi descoberto pelo grupo de Morrow e colaboradores (1990). Trata-se do produto final da peroxidação não

enzimática do ácido araquidônico, um ácido graxo poliinsaturado presente nos fosfolípidos da membrana celular. Assim são utilizados para determinar a peroxidação lipídica. Além da determinação do F₂-IsoPs no plasma, ele também pode ser medido na urina e a maioria dos estudos, em pacientes com doenças crônicas, mostram equivalências entre as quantidades urinárias e plasmáticas (WHITEHOUSE et al., 2017).

Por serem considerados estáveis, são uma das melhores medidas disponíveis e, portanto, têm sido extensivamente estudados na relação entre estresse oxidativo e DRC (SMALL et al., 2017). No estudo proposto por Beetham e colaboradores (2015), em que foram avaliados 152 indivíduos com DRC estágio 3 e 4, foi observado que 22% da amostra apresentava níveis de isoprostanos superiores a 250 pg/ml e os F₂-IsoPs plasmáticos foram independentemente associados com redução da força muscular nesses indivíduos. Assim dados da literatura apontam para evidências de aumento na peroxidação lipídica e redução na defesa antioxidante enzimática medida pelos níveis séricos de superóxido dismutase, catalase e glutathione em pacientes pré-diálise. Além disso, observa-se uma oxidação aumentada do colesterol-LDL antes de se iniciar o tratamento dialítico (GUPTA; SAHNI, 2012).

1.6 Gasto Energético de Repouso na Doença Renal Crônica

Conforme os indivíduos portadores de DRC apresentam importantes alterações nas funções metabólicas incluindo as alterações no equilíbrio ácido-base, modificações no gasto energético podem acontecer nessa população durante a evolução da doença, contudo essas associações entre a acidose metabólica e o gasto energético dessa população ainda são pouco conhecidas.

Dessa forma, avaliar a necessidade energética total do indivíduo com DRC na fase pré-dialítica passível de um quadro de acidose metabólica é vital para uma orientação nutricional adequada desses pacientes, uma vez que mesmo pequenas inadequações, a longo prazo, podem interferir negativamente no estado nutricional (SRIDHARAN et al., 2015).

O gasto energético total (GET) é composto por medidas do gasto energético de repouso, da termogênese induzida pelos alimentos e do nível de atividade física,

sendo o gasto energético de repouso (GER) o maior componente correspondendo de 60 a 70% do GET (MCDONIEL, 2007).

Existem métodos diretos e indiretos para medir o GER. O primeiro tem sido considerado o padrão-ouro e é um método no qual se mede a produção de calor diretamente. No entanto, é muito difícil de realizar e não fornece informações sobre os substratos utilizados para gerar o calor. Por outro lado, a calorimetria indireta (CI) mede o GER ao avaliar o consumo de oxigênio e a produção de dióxido de carbono. Esta técnica foi validada por meio de comparação com a calorimetria direta e tem sido aplicada em estudos clínicos e de pesquisa como um método de referência, pois fornece informações com boa precisão (VOLP et al., 2011; LEE et al., 2008).

Todavia, ambas as técnicas apresentam custo elevado, requerem profissionais treinados para o seu correto manuseio e dependem da cooperação do indivíduo ao qual se aplicará. Sendo assim, na prática clínica, geralmente o gasto energético de repouso é estimado por meio de equações preditivas. Nesse sentido, a equação mais comumente utilizada é a de Harris-Benedict desenvolvida por meio do uso da calorimetria indireta aplicada a 239 indivíduos saudáveis e utilizando como variáveis sexo, idade, estatura e peso (HARRIS; BENEDICT, 1918). No decorrer dos anos, outras equações foram desenvolvidas e também vem sendo aplicadas em estudos clínicos como a equação de *World Health Organization* (WHO) e de Schofield (JOINT et al., 1985; SCHOFIELD, 1985).

Apesar das desvantagens no uso da calorimetria, ela apresenta um importante diferencial em comparação às equações preditivas já que permite a determinação da oxidação dos substratos por meio do quociente respiratório (QR). Este refere-se a relação entre o CO₂ produzido e o O₂ consumido. Como as quantidades de CO₂ produzidas e O₂ consumidas variam ligeiramente dependendo do substrato metabolizado é possível quantificar a utilização dos carboidratos, proteínas e lipídios pelo organismo. Para carboidratos, o valor corresponde do QR é igual a 1 e aproximadamente de 0,70 e 0,82 para os lipídios e proteínas, respectivamente. Assim o QR encontrado costuma estar na faixa fisiológica entre 0,67 e 1,30 (ROSADO; MONTEIRO, 2001).

Em conjunto, os trabalhos mostram que, dependendo do estágio da DRC (não dialítico ou dialítico) e da condição clínica do paciente (presença ou não de comorbidades), o GEB pode se encontrar reduzido, igual ou superior ao de indivíduos saudáveis (RODRIGUES et al., 2013).

Os rins representam aproximadamente 7% do gasto energético em repouso e com a perda de função renal e consequente diminuição do fluxo sanguíneo nos rins, ocorre um menor consumo de oxigênio renal, o qual levará a um estado hipometabólico (WEN et al., 2013). Estudos mostram que pacientes renais crônicos clinicamente estáveis nos estágios 2 a 5 sem diabetes apresentam uma redução no gasto energético de repouso (AVESANI et al., 2004; O'SULLIVAN et al., 2002). Avesani e colaboradores (2004) encontraram uma redução de 123 kcal/dia no GER em pacientes com DRC quando comparado a um grupo de indivíduos saudáveis e esta redução permaneceu mesmo após ajuste para massa corporal magra. Da mesma forma, no estudo desenvolvido por Rodrigues e colaboradores (2016), o GER dos pacientes com função renal reduzida foi significativamente menor quando comparado aos pacientes sem DRC, apresentando uma redução de 179 kcal/dia.

Contudo, quando avaliamos o GER em condições catabólicas frequentemente observadas em pacientes com DRC, tais como diabetes mellitus mal controlado e hiperparatireoidismo grave, verifica-se um aumento do GER (AVESANI; KAMIMURA; CUPPARI, 2011; AVESANI et al., 2001). Em 2001, Avesani e colaboradores analisaram o GER de indivíduos com DRC com e sem DM2 em tratamento conservador e encontraram um maior GER em pacientes com DRC e DM2, reforçando a hipótese de um componente inflamatório-metabólico como determinante de um GER maior nesses indivíduos.

Além disso, evidências sugerem uma relação direta de inflamação com o gasto energético em indivíduos com disfunção renal. Neste contexto, Utaka e colaboradores (2005) demonstraram, em uma subpopulação de pacientes com DRC não dialíticos, que o gasto de energia era maior em pacientes com inflamação e que o GER foi reduzido após o tratamento da condição inflamatória.

Portanto, determinar com precisão o GER de pacientes com DRC e suas relações com o bicarbonato sérico é de extrema relevância para os cuidados nutricionais desses pacientes e assim minimizar os riscos de complicações e mortalidade.

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista todas as considerações expostas acima e achados clínicos preliminares, há evidências que sugerem que a prescrição de uma dieta mais alcalina, ou seja, com maior teor de frutas e hortaliças, associada a redução no teor de proteínas principalmente de origem animal, pode auxiliar na redução da quantidade de íons de hidrogênio gerados no organismo, melhorando os parâmetros metabólicos da acidose metabólica e consequentemente reduzir danos renais e até mesmo a progressão da DRC.

No entanto, os resultados inconclusivos apontados na literatura indicam que ainda são necessários estudos bem delineados para comprovar a existência de associação entre o consumo alimentar e os marcadores de acidose metabólica, e assim fornecer subsídios para o manejo nutricional do equilíbrio ácido-base e possibilitar, na prática, a inclusão de uma nova estratégia de orientação nutricional que considere o manuseio da carga ácida proveniente da dieta no tratamento da acidose metabólica na DRC como futura intervenção.

Além disso, estudar e elucidar as associações do estresse oxidativo e do gasto energético de repouso com os níveis de bicarbonato sérico em pacientes portadores de doença renal crônica é de extrema importância para os cuidados nutricionais, uma vez que a acidose metabólica pode contribuir para alterações destes componentes. Portanto, essa análise permitirá oferecer uma avaliação nutricional diferenciada e auxiliar no suporte nutricional na prática clínica, contribuindo para diminuir as taxas de complicações e melhorar a qualidade e expectativa de vida destes pacientes.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar o potencial de carga ácida renal (PRAL) proveniente da dieta e avaliar a sua associação com o bicarbonato sérico em pacientes com doença renal crônica nos estágios 3 e 4 enquanto em suas dietas habituais.

3.2 Objetivos Específicos

Em pacientes com doença renal crônica nos estágios 3 e 4:

- Avaliar o estado nutricional e a composição corporal;
- Identificar qualidade e quantidade da ingestão proteica e possíveis associações destas com a carga ácida proveniente da dieta;
- Caracterizar oxidação proteica e lipídica em pacientes com doença renal crônica e verificar suas associações com o bicarbonato sérico;
- Avaliar associações da oxidação de substratos e do fator injúria com o bicarbonato sérico;
- Avaliar, dentre as variáveis dietéticas, bioquímicas e antropométricas os determinantes mais fortes da variável bicarbonato sérico.

MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Indivíduos

Trata-se de um estudo transversal conduzido com pacientes nos estágios 3 e 4 da DRC. Inicialmente calculou-se o tamanho amostral do estudo com o objetivo de garantir um poder estatístico de 80% e um nível de significância de 0,05. Para esse cálculo, utilizou-se os resultados da variável “níveis séricos de bicarbonato” para pacientes com DRC em estágio 3 e 4. Assim, o tamanho amostral encontrado foi um total de 100 pacientes, sendo 50 pacientes em cada estágio da doença. Para alcançar o tamanho amostral proposto foi necessário selecionar e recrutar pacientes em três ambulatorios do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP na cidade de Ribeirão Preto/SP: Ambulatorios de Pronto Atendimento da Nefrologia, de Nefrologia Geral e de Uremia. É importante ressaltar que os pacientes destes ambulatorios não recebem regularmente atendimento nutricional individualizado.

Quatrocentos e vinte e um pacientes foram selecionados por meio da análise direta de seus prontuários, de acordo com o preenchimento dos critérios de inclusão pré-estabelecidos: idade entre 18 e 70 anos, ambos os gêneros e diagnóstico de DRC nos estágios 3 e 4 por meio do clearance estimado pela fórmula MDRD – Modification of Diet in Renal Disease (LEVEY et al., 1999). Destes, 29 se recusaram a participar do estudo e 292 foram excluídos em decorrência do uso de corticoides ou bicarbonato de sódio e/ou proteinúria acima de 300 mg/dia e/ou vigência de DRC agudizada e/ou portadores de síndrome de má-absorção, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma grave, problemas neurológicos, doença maligna, inflamatória, infecciosa.

Assim, o estudo foi concluído com 100 pacientes (50 pacientes no estágio 3 da DRC e 50 no estágio 4 da DRC) os quais aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). A coleta de dados aconteceu no período entre Novembro de 2013 e Março de 2016, tendo sido o projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (ANEXO A).

Contamos também com 29 indivíduos no grupo controle, número de indivíduos suficientes para a análise estatística, com o objetivo de utilizá-los para

estabelecimento de valores de referência para variáveis de estresse oxidativo, gasto energético, antropometria e pH da urina. O recrutamento do grupo controle para a presente pesquisa ocorreu por meio do convite de familiares dos pacientes atendidos nos ambulatórios de nefrologia, de cartazes distribuídos nas dependências do HC-FMRP e pelo e-mail institucional de funcionários do HC-FMRP. Dessa forma, o grupo controle foi recrutado dentre a população sadia obedecendo ao pareamento com os grupos de pacientes quanto ao sexo, IMC e faixa etária.

4.2 Dados clínicos

Com o objetivo de descrever detalhadamente cada participante do estudo, dados complementares relacionados às condições clínicas dos pacientes foram coletados, como idade, gênero, etiologia da DRC, comorbidades associadas e utilização de medicamentos como estatinas, anti-hipertensivos como inibidores da enzima conversora de angiotensina e antidiabéticos como metformina e insulina.

4.3 Avaliação Nutricional

Neste trabalho, a avaliação do estado nutricional dos pacientes envolveu a utilização de parâmetros antropométricos, de composição corporal, bioquímicos e de consumo alimentar.

4.3.1 Antropometria e composição corporal

Essa avaliação foi sempre realizada pela pesquisadora responsável. O peso foi aferido em balança de plataforma da marca Filizola® Eletrônica ID 1500 (São Paulo: SP, Brasil) com precisão de 0,1 kg e capacidade máxima de 200 kg. Esta medida foi realizada pela manhã, com o voluntário em jejum de 12 horas, descalço e com vestimentas leves, permanecendo de pé sobre a plataforma, na região central, com o peso corporal distribuído de forma igualitária em ambos os membros inferiores e com os membros superiores posicionados ao lado do corpo. Já a altura foi medida em estadiômetro com precisão de 0.1 cm (Alturaexata, Minas Gerais, Brasil).

O Índice de massa corporal (IMC) foi calculado por meio da divisão do peso corporal (kg) pelo quadrado da altura (m²). Para a classificação do estado nutricional dos participantes adultos (18 a 60 anos), os pontos de corte do IMC propostos pela Organização Mundial da Saúde/WHO (1998) foram utilizados. Já para a classificação do estado nutricional dos participantes idosos (>60 anos), foram utilizados os pontos de corte propostos pela Organização Pan-Americana de Saúde (2003): baixo peso (IMC < 23 kg/m²), peso adequado (IMC ≥ 23 e ≤ 28 kg/m²), excesso de peso (IMC > 28 e ≤ 30 kg/m²) e obesidade (IMC > 30 kg/m²).

A circunferência abdominal (CA) foi medida na linha umbilical por meio de uma fita inextensível com precisão de 0.1 cm, e classificada de acordo com os valores preconizados segundo NCEP-ATP III (2002), o qual considera como aumento do risco para doenças cardiovasculares valores de CA ≥ 80 cm para mulheres e ≥ 94 cm para homens. Circunferência do braço (CB) foi aferida no braço não dominante no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olecrano por meio de uma fita inextensível com precisão de 0.1 cm.

Prega cutânea bicipital (PB) e tricipital (PCT) foram obtidas no braço não dominante no mesmo ponto em que a CB foi aferida utilizando adipômetro (Lange, Cambridge Instrument, Cambridge, MA), de acordo com a técnica padronizada. Prega cutânea suprailíaca (PSI) foi medida três centímetros acima da crista-ílica no sentido oblíquo ao eixo longitudinal do corpo e a prega cutânea subescapular (PSE) foi determinada obliquamente ao eixo longitudinal do corpo, seguindo a orientação dos arcos costais, dois centímetros abaixo do ângulo inferior da escápula. As medidas descritas acima foram repetidas três vezes e o resultado final para cada uma delas foi obtido a partir de média aritmética (FRISANCHO, 1981).

Com as variáveis CB e PCT, foram calculadas a circunferência muscular do braço (CMB) e a área muscular do braço corrigida (AMBc). A determinação da CMB foi realizado a partir da equação $CMB\ (cm) = CB\ (cm) - (PCT\ em\ mm \times 0,314)$ (HARRISON et al., 1988). Já para o cálculo da AMB foi utilizada a equação citada por Gurney e Jelliffe (1973).

Para a avaliação da composição corporal foi feita a técnica do somatório das quatro pregas cutâneas: bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca. Com os valores encontrados das pregas foi possível calcular a densidade corporal (DC), segundo proposto por Durnin e Womersley (1974), aplicado posteriormente à fórmula sugerida por Siri (1961), chegando-se assim à quantidade de gordura

corporal (% e kg). Porém, nos pacientes com IMC acima de 25 kg/m², a gordura corporal foi avaliada de acordo com a equação validada de Weltman, Seip e Tran (1987), a qual utiliza circunferência abdominal, peso e altura. Para classificar a porcentagem de gordura corporal, foram utilizados os pontos de corte preconizados pela WHO (1995), pelos quais considera-se excesso de gordura corporal valores iguais ou superiores a 25% para homens e a 30% para mulheres.

Também foi realizada a avaliação subjetiva global (ASG) de 7 pontos conforme modelo adaptado e validado para pacientes renais crônicos. Segundo essa avaliação, o paciente deve ser avaliado quanto à perda de peso, adequação ou inadequação da ingestão dietética, presença de sintomas gastrointestinais, possíveis alterações da capacidade funcional relacionada ao estado nutricional e evidências de redução de massa muscular e tecido adiposo (STEIBER et al., 2004). Ao final da avaliação, indivíduos com pontuação de 1 ou 2 são classificados com subnutrição grave, os com pontuação de 3, 4 ou 5 na maioria das categorias são considerados subnutridos leves e aqueles com pontuação de 6 ou 7 são os bem nutridos ou com risco muito leve de subnutrição.

4.3.2 Dados bioquímicos

4.3.2.1 Dosagens séricas

Todas as coletas de sangue foram realizadas após jejum de 12 horas. O sangue foi coletado em tubos Vacutainer (Becton-Dickinson, NJ, Estados Unidos) que continham EDTA para a separação do soro. Os tubos coletados para as dosagens de exames de rotina dos pacientes com DRC, como creatinina, ureia, gasometria venosa, sódio, potássio, proteína C reativa, ferro, fósforo, ácido úrico, glicemia, hemograma completo, proteínas totais, albumina e perfil lipídico foram encaminhados para o laboratório central do HCFMRP-USP, onde foram realizadas as dosagens.

Para a população em estudo, foi considerado a presença de acidose metabólica quando o pH encontrado foi inferior a 7,35 e a concentração de bicarbonato (HCO₃) no plasma $\leq$ 22 mEq/L (KDIGO, 2013). Essas informações foram obtidas por meio do exame de gasometria venosa (ROCCO, 2003).

Amostras de sangue, utilizadas para a determinação de estresse oxidativo proteico e lipídico, foram levadas ao Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e imediatamente centrifugadas a 3500,0 rpm por 10,0 minutos. O soro foi separado e dividido em pequenas alíquotas para serem armazenadas a -80,0°C até o momento das análises laboratoriais. Esse procedimento visou evitar o processo de congelamento/descongelamento/recongelamento.

Determinação dos produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP): foi realizada por espectrofotometria (SpectraMax M5, Molecular Devices, CA, Estados Unidos) de acordo com a técnica descrita por Anderstam et al. (2008), em que os lipídeos séricos são precipitados por sulfato de dextrano e a reação é calibrada com cloramina-T na presença de iodeto de potássio a 340,0 nm. As concentrações de AOPP são expressas em μM de cloramina-T.

Determinação de isoprostanos séricos (F2-IsoPs): foi analisada utilizando kits comerciais por enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Cayman Chemicals, Michigan, Estados Unidos). As concentrações de isoprostanos são expressas em ng/mL.

4.3.2.2 Dosagens na urina

Ao recrutar o paciente para participar da pesquisa, o mesmo foi orientado sobre a necessidade de realizar uma coleta de urina de 24 horas, a qual deveria ser iniciada no dia anterior ao comparecimento no Hospital das Clínicas. A orientação foi para desprezar a primeira urina do dia e a iniciar a coleta a partir da segunda urina, terminando no dia seguinte com a coleta apenas da primeira urina pela manhã. Ressaltava-se, durante a explicação ao paciente, a importância de recolher integralmente toda a urina durante o período de coleta. Todas as urinas de 24 horas foram coletadas em frascos com tampa e capacidade de 1 litro.

No dia da avaliação do paciente, os participantes eram responsáveis por trazer os frascos contendo a urina coletada no período de 24 horas iniciado no dia anterior.

Os frascos eram levados ao laboratório de nefrologia do Hospital das Clínicas para a medição do volume urinário e para a dosagem da ureia urinária.

Equivalente proteico de aparecimento de nitrogênio (PNA): Os dados obtidos com a dosagem de ureia urinária foram utilizados para o cálculo do PNA segundo a equação proposta por Sargent & Gotch (1979). A intenção desse cálculo é estimar a ingestão proteica dos participantes da pesquisa fornecendo assim uma informação mais fidedigna do real consumo de proteínas por dia. Esse dado também foi utilizado nas análises estatísticas para comparação com os resultados obtidos pelo cálculo dietético. Após o cálculo do PNA, a ingestão proteica foi normalizada pelo peso corporal ideal. Seguem abaixo as equações para obtenção do PNA.

- 1) Geração de nitrogênio ureico (G) = Ureia urinária (mg/L) x Vol. Urinário 24h (L) / 2.14/1440
- 2) PNA (g de proteína/dia) = 9.35 x G (mg/min) + 11.04
- 3) nPNA (g/kg/dia) = PNA (g/dia) / Peso corporal ideal (kg)

Além disso, era fornecido ao participante um frasco coletor de urina de 80 ml no final da sua avaliação e solicitava-se a coleta de uma amostra de urina rotina. Esta era levada imediatamente ao Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina, onde era feita a medida do pH da urina por meio do pHmetro. Considera-se como pH da urina normal valores entre 5.5 a 6.0 (ZATZ; REBOUÇAS; MALNIC, 2011).

4.3.3 Dados dietéticos

4.3.3.1 Registro alimentar

A avaliação da ingestão alimentar foi realizada por meio de registro alimentar de três dias, sendo um registro anotado durante um dia de semana, outro de final de semana e um no dia em que o paciente estivesse coletando a urina de 24 horas. O registro alimentar de 3 dias foi utilizado para a caracterização da população estudada e comparação com o grupo controle. Já a anotação do último dia do registro, referente ao período de 24 horas anterior à avaliação do paciente, foi

utilizada para a caracterização do PRAL e associações deste com o bicarbonato sérico por se tratar de uma medida de ingestão alimentar mais recente e ter maior correlação com as variações séricas do bicarbonato.

A pesquisadora principal treinou os pacientes ou responsáveis para preencher corretamente os registros e no momento da entrega, após o preenchimento, conferiu as anotações com os pacientes.

O cálculo dos registros alimentares foi realizado com o auxílio do software de nutrição Dietwin. Foi avaliado o consumo de energia total, proteínas, porcentagem de proteínas animal e vegetal, proteínas/kg peso atual e ideal, aminoácidos sulfurados (cistina e metionina), além dos micronutrientes necessários para o cálculo do potencial de carga ácida renal (fósforo, potássio, cálcio e magnésio).

A relação entre a ingestão energética na dieta e o gasto energético de repouso foi utilizada para avaliar a precisão da ingestão de energia relatada. Logo, utilizamos uma razão abaixo de 1,27 como indicativo de sub-relato energético segundo o proposto por Goldberg e colaboradores (1991).

4.3.3.2 Determinação do potencial de carga ácida renal (PRAL)

Para a determinação das cargas ácidas das dietas, utilizou-se os dados obtidos do último dia do registro alimentar por este ser mais representativo da ingestão alimentar recente. O cálculo do PRAL foi determinado por meio do algoritmo proposto por Remer e Manz (2003):

$$\text{PRAL (mEq/d)} = 0,4888 \times \text{proteína (g/dia)} + 0,0366 \times \text{fósforo (mg/dia)} - 0,0205 \times \text{potássio (mg/dia)} - 0,0125 \times \text{cálcio (mg/dia)} - 0,0263 \times \text{magnésio (mg/dia)}.$$

Considera-se que valores de PRAL negativos ou próximos a zero tendem a aumentar a alcalinidade dos fluidos do corpo, já valores positivos seriam responsáveis por aumentar a produção de ácidos no organismo. Assim, com a utilização do PRAL é possível estimar a acidez total das dietas (LEAL; LEITE JUNIOR; MAFRA, 2008).

4.3.3.3 Estimativa da produção endógena de ácidos (NEAP)

Baseada também nas informações dietéticas, a produção endógena de ácidos (NEAP) foi estimada usando três fórmulas diferentes propostas por Remer e Manz (1994), Lemann et al. (1999) e Frassetto e colaboradores (1998). Para as duas primeiras fórmulas primeiramente foi estimado a produção de ácidos orgânicos e, por conseguinte, aplicado nas fórmulas referentes à produção de ácidos, conforme segue abaixo:

$$\text{Ácidos Orgânicos}_{\text{Remer}} = \text{Superfície corporal (SC)} \times 41 / 1.73$$

$$\text{Ácidos Orgânicos}_{\text{Lemann}} = 32.9 + 0.15 \times (\text{K} + \text{Ca} \times 2 + \text{Mg} \times 2 - \text{PO}_4 \times 1.8)$$

$$\text{Em que: SC (mm}^2\text{)} = [(\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}) / 3600]^{0.5}$$

- 1) $\text{NEAP}_{\text{Remer}} = \text{PRAL} + \text{Ácidos Orgânicos}_{\text{Remer}}$
- 2) $\text{NEAP}_{\text{Lemann}} = \text{PRAL} + \text{Ácidos Orgânicos}_{\text{Lemann}}$
- 3) $\text{NEAP}_{\text{Frassetto}} = 0.9 \times \text{Proteína (g)} - 0.57 \times (\text{Potássio (mmol)} \times 0.8) + 21$

Estas metodologias de cálculo, permitem uma previsão adequada dos efeitos da dieta sobre a acidez total no organismo. Assim, o NEAP fornece uma estimativa da produção do ácido endógeno que excede os níveis de álcalis produzidos para dadas quantidades de alimentos ingeridos.

4.4 Determinação do gasto energético de repouso por calorimetria indireta

Para medir o gasto energético de repouso foi utilizada a técnica de calorimetria indireta com o aparelho portátil VO2000 (Inbrasport e software AEROGRAF, EUA). Antes do início de cada exame, o aparelho foi aquecido por 30 minutos e se efetuou a calibração barométrica e gasométrica, ambas automaticamente, sendo que a calibração dos sensores dos gases oxigênio e gás carbônico se concretizou por meio de um comando no próprio aparelho. Além da calibração automática dos gases, também se realizou uma calibração manual por meio do software Aerograf, conforme orientação do fabricante.

O exame foi realizado no período da manhã. Todos os indivíduos foram previamente instruídos a abster-se de qualquer atividade física antes do teste, não

consumir alimentos e bebidas que contivessem álcool ou cafeína e nem realizar atividade física vigorosa até 24 horas antes da avaliação do GER pela calorimetria (COMPHER et al, 2006). Na realização do exame, os pacientes ficaram em repouso, em ambiente calmo e com temperatura controlada de 23°C. Eles foram instruídos a evitar conversas, tossir, remexer ou adormecer durante o teste. Cada exame teve duração de 30 minutos, sendo que os 5 minutos iniciais foram descartados, pois esse tempo é necessário para a estabilização do paciente.

O consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono foram medidos em intervalos de 15 segundos, sendo a média dos últimos 25 minutos usada para calcular o gasto energético de acordo com a equação de Weir (1949). Tal equação consiste na soma das taxas do consumo de gás oxigênio (VO_2) e da produção de gás carbônico (VCO_2) e então os resultados são extrapolados para 24 horas segundo a equação abaixo. O quociente respiratório também foi calculado pela razão do volume de CO_2 expirado pelo volume de O_2 consumido.

Taxa metabólica basal (kcal/min) = $[3.941 \times \text{VO}_2 \text{ (l/min)}] + [1.106 \times \text{VCO}_2 \text{ (l/min)}]$.

GER (kcal/d) = Taxa metabólica basal X 1.440 min.

4.5 Equação de predição do gasto energético

No intuito de avaliar o fator injúria dos pacientes portadores de DRC foram feitas estimativas do gasto energético dos pacientes por meio da equação mais tradicionalmente utilizada, a equação de Harris & Benedict (1918) mostrada na Tabela 3. Dessa forma, calculou-se o fator injúria de acordo com Long e colaboradores (1979), dividindo o GER medido com a calorimetria pelo gasto energético previsto na equação de Harris & Benedict (1918).

Tabela 3. Equação de predição do GER avaliada no presente estudo.

Equação	Sexo Masculino	Sexo Feminino
Harris e Benedict	$\text{GER} = 66,473 + (13,7516 \times \text{P}) + (5,0033 \times \text{A}) - (6,755 \times \text{I})$	$\text{GER} = 655,0955 + (9,5634 \times \text{P}) + (1,8496 \times \text{A}) - (4,6756 \times \text{I})$

P: peso corporal total (kg); A: altura corporal total (cm); I: Idade (anos); GER: gasto energético de repouso (kcal).

4.6 Análise estatística

Primeiramente, realizou-se uma análise exploratória dos dados, com o objetivo de se ter uma visão global dos resultados, organizando e descrevendo os dados de duas maneiras: por meio de tabelas com medidas descritivas e de gráficos. Os dados foram expressos em média e desvio-padrão ou em mediana (mínimo e máximo). Para as comparações entre o grupo controle e o grupo com portadores de DRC, foram utilizados o teste t de Student de comparação não paramétrica *Mann Whitney*. Assumiu-se um $p < 0,05$ para significância estatística.

A caracterização da amostra dos participantes do estudo foi feita em quartis do PRAL assim como a avaliação das características bioquímicas, incluindo os parâmetros de acidez no sangue e na urina, e do consumo alimentar. Já as avaliações dos resultados encontrados para o estresse oxidativo e para o gasto energético de repouso foram feitas segundo os quartis de bicarbonato sérico. Para comparação das variações médias dos quartis foram utilizados os testes estatísticos de qui-quadrado para variáveis categóricas e one-way ANOVA para variáveis contínuas. O teste pareado *Wilcoxon* também foi utilizando quando se queria comparar um quartil específico com outro.

A associação entre a estimativa do PRAL e o bicarbonato sérico foi avaliada nos participantes da pesquisa utilizando-se modelos de regressão linear. Estes modelos foram realizados sem ajustes e então foram ajustados por dados demográficos (sexo e idade) e depois por um modelo completo de ajuste incluindo taxa de filtração glomerular, pressão arterial e sistólica, diabetes mellitus e índice de massa corporal.

As correlações entre as variáveis quantitativas foram obtidas pelo coeficiente de correlação de Pearson (r). Este coeficiente varia entre os valores -1 e 1. O valor zero significa que não há relação linear, o valor 1 indica uma relação linear perfeita e o valor -1 também indica uma relação linear perfeita, porém inversa. Quanto mais próximo estiver de 1 ou -1, mais forte é a associação linear entre as duas variáveis. Além disso, foram feitas análises de regressão linear múltipla.

Todas as avaliações foram realizadas por meio do programa GraphPad Prisma 5, com exceção das regressões lineares em que foi utilizado o SAS Statistical Software (version 9.3; SAS Institute, Inc. Cary, NC).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Ao final do estudo, 100 pacientes com doença renal crônica foram avaliados. No que diz respeito às principais características epidemiológicas da amostra total, observa-se que 47% correspondem a amostra masculina e a média de idade da amostra total foi $57,5 \pm 9,3$ anos. A etiologia da doença renal mais prevalente neste grupo foi a nefropatia hipertensiva (47%) seguida pela diabética (29%). Dentre os medicamentos consumidos, 35% faziam uso de estatina, 29% de inibidores da enzima conversora de angiotensina, 45% de β -bloqueador (principalmente os pacientes no estágio 4 da DRC), 12% de metformina e 22% de insulina (predominantemente pacientes no estágio 4 da DRC). Quanto à escolaridade, apenas 3% eram analfabetos e a maior parte dos indivíduos (59%) apresentavam menos que 8 anos de estudo. Dos 38% restantes, 22% compreendiam entre 8 e 11 anos de estudos e 16% apresentavam ensino superior.

Em relação à classificação de acordo com o IMC, em média, a amostra total foi classificada como acima do peso com predominância do quadro de obesidade associado a um aumento do risco de problemas cardiovasculares em decorrência da presença de circunferência abdominal acima dos valores das recomendações (Figura 5). Observamos na amostra total, uma média de $28,7 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ para o IMC e de $100,6 \pm 12,9 \text{ cm}$ para a circunferência abdominal.

Figura 5. Classificação do estado nutricional segundo o índice de massa corporal e da circunferência abdominal dentre os participantes com doença renal crônica.

Como sabemos, o uso do IMC para avaliar o estado nutricional apresenta limitações incluindo a incapacidade de diferenciar os compartimentos da composição corporal (gordura, músculo e osso), sendo assim a porcentagem de gordura corporal dos indivíduos do estudo também foi analisada. A porcentagem média de gordura corporal encontrada foi de $33,1 \pm 7,5\%$ e $43,9 \pm 5,4\%$ para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Destes, 40 homens e 51 mulheres apresentavam-se acima da recomendação para gordura corporal. Portanto, o excesso de peso corporal avaliado pelo IMC foi confirmado por meio das altas porcentagens de pacientes com gordura corporal elevada.

Com relação à porcentagem de adequação da circunferência muscular do braço, 26% dos indivíduos estavam acima do peso, 59% eutróficos, 13% apresentavam subnutrição leve e apenas 2% subnutrição moderada. Avaliando-se mais detalhadamente a reserva muscular corrigida pela massa óssea, verificamos que 82% dos pacientes apresentavam-se eutróficos, ou seja, com valores da AMBc acima do percentil 15, e 18% com algum grau de subnutrição. Podemos então dizer que os dados das medidas de reserva muscular foram condizentes com as avaliações do estado nutricional pelo IMC e pela porcentagem de gordura corporal na população estudada. Logo, essa amostra de pacientes mostrou predominância de excesso de peso com aumento da reserva de gordura corporal e adequação das reservas musculares.

De acordo com as pontuações da avaliação subjetiva global, nenhum paciente foi classificado como gravemente subnutrido. Vinte e dois pacientes foram considerados com subnutrição leve e a maioria (78%) foi enquadrado nos critérios de bem nutrido. ASG engloba não só as reservas corporais, mas também a presença de sintomas gastrointestinais que podem prejudicar a ingestão alimentar e a perda de peso ponderal durante os últimos 6 meses, avaliando portanto o paciente em um contexto global e considerando os riscos de evoluir para um quadro de subnutrição.

A análise dos dados de caracterização dos participantes do estudo foi estratificada conforme os quartis de carga ácida da dieta e encontram-se dispostos na Tabela 4. A mediana do potencial de carga ácida renal, o qual foi calculado utilizando-se a fórmula de Remer e Manz (1995), foi de 6,8 mEq/dia com uma variação entre -24 a 52 mEq/dia, valores utilizados para a separação em quartis.

Tabela 4. Características demográficas e clínicas da população de pacientes com DRC estudada estratificadas por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia).

	Quartil de Potencial de carga ácida renal, mEq				p valor trend
	Quartil 1: -24 a -2.2	Quartil 2: -2.3 a 6.6	Quartil 3: 6.9 a 17	Quartil 4: 17.1 a 52	
<i>n</i>	25	25	25	25	
Idade, anos	59.9 (6.9)	58.8 (10.2)	57.5 (9.4)	53.6 (9.67)	p = 0.01
Sexo masculino, % (n)	40 (10)	40 (10)	48 (12)	60 (15)	p = 0.44
eTFG, ml/min/1.73 m²	29.6 (10.1)	34.1 (10.4)	29.9 (10.5)	34.1 (12.1)	p = 0.32
Creatinina, mg/dL	2.1 (0.5)	1.9 (0.5)	2.2 (0.6)	2.1 (0.7)	p = 0.61
Diabetes, % (n)	28 (7)	56 (14)	36 (9)	36 (9)	p = 0.21
Hipertensão, % (n)	84 (21)	76 (19)	80 (20)	80 (20)	p = 0.91
PA Sistólica, mmHg	140.9 (19.1)	146.4 (21.9)	138.5 (22.1)	143.6 (22.5)	p = 0.99
PA diastólica, mmHg	80.7 (10.7)	83.1 (10.1)	78.0 (11.1)	83.2 (10.4)	p = 0.79
IMC, kg/m²	27.4 (5.3)	29.6 (5.5)	28.2 (4.5)	29.7 (6.1)	p = 0.26

eTFG = Estimativa da taxa de filtração glomerular; PA = Pressão arterial; IMC = Índice de massa corporal. Característica apresentada como média (DP) ou % (quantidade numérica).

Podemos verificar que, pela análise da tabela 4, não houve diferença significativa nas características sociodemográficas e clínicas dos participantes, com

exceção da média de idade, em que o grupo no primeiro quartil mostrou-se com uma idade média maior em comparação ao último quartil. O grupo estudado englobou tanto pacientes no estágio 3 da DRC quanto no estágio 4, sendo a mediana da taxa de filtração glomerular no valor de 29,5 ml/min/1.73 m² com variação entre 16 e 57 ml/min/1.73 m².

Ainda com objetivo de caracterizar os grupos estudados e garantir o pareamento do grupo controle e dos pacientes com DRC, algumas variáveis do estudo foram comparadas e os resultados podem ser observados na Tabela 5. Ressalta-se que dentre o grupo controle não haviam pacientes hipertensos e nem diabéticos. Não houve diferença entre os grupos para as variáveis idade, sexo, IMC e pressão arterial diastólica.

Tabela 5. Comparação das características demográficas e clínicas do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.

	Grupo Controle	Grupo DRC	p valor
<i>n</i>	29	100	
Idade, anos	58.0 (41 - 66)	59.5 (28 - 69)	p = 0.27
Sexo masculino, % (n)	48.3 (14)	47.0 (47)	p = 0.72
eTFG, ml/min/1.73 m²	95.0 (90 - 109)	29.5 (16 - 57)	p < 0.0001
PA sistólica, mmHg	121.5 (100 - 125)	138.0 (88 - 211)	p = 0.002
PA diastólica, mmHg	80.0 (64 - 89)	80.5 (60 - 110)	p = 0.92
IMC, kg/m²	26.9 (19.8 - 38.7)	28.7 (18.1 - 48.6)	p = 0.07
Creatinina, mg/dL	0.9 (0.6 - 1.1)	2.0 (1.2 - 3.9)	p < 0.001

eTFG = Estimativa da taxa de filtração glomerular; PA = Pressão arterial; IMC = Índice de massa corporal, HCO₃ = Bicarbonato sérico. Característica apresentada como mediana (mínimo - máximo) ou % (quantidade numérica).

Adicionalmente, encontramos que os pacientes com DRC apresentaram valores maiores de pressão arterial sistólica e de creatinina, assim como, redução da TFG em comparação ao grupo controle.

Partindo de uma análise mais detalhada da população estudada, iremos encontrar, dispostas na Tabela 6, as informações sobre os parâmetros bioquímicos. Segundo os dados analisados, nenhuma variável bioquímica apresentou diferença estatisticamente significativa entre os quartis.

Segundo a diretriz KDOQI (2002), a albumina sérica é utilizada para medir a reserva de proteína visceral podendo ser um importante indicador de subnutrição energético-proteica, sendo os níveis aceitáveis acima de 4 g/dL para a população com DRC. Diante disso, 81% dos pacientes encontravam-se dentro desse padrão de adequação. A mediana encontrada para albumina foi de 4,1 com variação entre 3,3 a 5,0. Outra medida para avaliar a reserva proteica é a utilização das proteínas totais e nesse caso a mediana observada foi de 6,9 g/dL com variação entre 5,8 e 8,5 g/dL. Assim todos os pacientes apresentavam adequação quanto a este parâmetro. Já a avaliação da hemoglobina mostrou inadequação de 56% da amostra com predominância de deficiências no sexo feminino. A mediana desse parâmetro foi 12,5 g/dL (7,4 a 17,6).

Na avaliação da glicemia, a mediana da glicose sérica foi de 97 mg/dL (70 a 368), em que mais da metade da amostra (55%) encontrava-se dentro dos valores de referência. Já na avaliação do perfil lipídico, a porcentagem de adequação do colesterol total (73%) foi superior à de adequação dos triglicérides (57%). O mesmo ocorreu para o colesterol LDL e HDL, em que 77% dos pacientes apresentaram valores adequados à recomendação de LDL e apenas 27% da amostra tinham adequação à recomendação de HDL.

Para a proteína C reativa, um marcador inflamatório, a mediana encontrada foi de 0,27 mg/dL variando de 0,02 a 2,9 mg/dL, sendo que 68% dos pacientes encontravam-se dentro do limite aceitável, ou seja, com valores inferiores a 0,5 mg/dL. No caso das variáveis sódio, potássio, fósforo, ferro e ácido úrico, observamos inadequações de 6% para o sódio, 22% para o potássio, 9% para o fósforo, 10% para o ferro e 52% para o ácido úrico.

Tabela 6. Características das variáveis bioquímicas da população de pacientes com DRC estudada estratificados por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia).

Quartil de Potencial de carga ácida renal, mEq					
	Quartil 1: -24 a -2.2	Quartil 2: -2.3 a 6.6	Quartil 3: 6.9 a 17	Quartil 4: 17.1 a 52	p valor trend
<i>n</i>	25	25	25	25	
Cr, mg/dL	2.1 (0.5)	1.9 (0.5)	2.2 (0.6)	2.1 (0.7)	p = 0.61
Ureia, mg/dL	80.6 (47.8)	72.9 (28.4)	84.9 (38.2)	75.6 (34.6)	p = 0.49
Albumina, g/dL	4.2 (0.2)	4.1 (0.2)	4.1 (0.2)	4.1 (0.3)	p = 0.11
Proteínas totais, g/dL	7.0 (0.4)	6.9 (0.5)	6.9 (0.6)	6.8 (0.5)	p = 0.14
Hb, g/dL	12.4 (1.7)	12.2 (1.3)	12.8 (1.6)	12.7 (1.9)	p = 0.37
Ht, g/dL	37.8 (4.6)	36.4 (3.8)	39.1 (4.5)	38.7 (5.8)	p = 0.23
Glicemia, mg/dL	106.6 (40.9)	116.9 (54.8)	131.8 (86.0)	106.4 (25.0)	p = 0.34
CT, mg/dL	179.2 (43.7)	168.9 (57.2)	176.2 (40.7)	179.3 (56.2)	p = 0.87
TG, mg/dL	136.9 (62.8)	154.2 (81.7)	145.9 (85.2)	151.5 (74.9)	p = 0.60
HDL, mg/dL	45.4 (16.1)	38.1 (8.2)	44.0 (19.8)	38.6 (14.9)	p = 0.29
LDL, mg/dL	106.3 (42.1)	99.9 (50.3)	102.7 (40.0)	107.3 (51.1)	p = 0.89
PCR, mg/dL	0.6 (0.6)	0.6 (0.6)	0.4 (0.3)	0.5 (0.5)	p = 0.55
Na, mmol/L	139.4 (2.2)	138.9 (2.4)	139.2 (3.1)	138.9 (2.4)	p = 0.67
K, mmol/L	4.6 (0.6)	4.6 (0.6)	4.8 (0.5)	4.5 (0.6)	p = 0.35
P, mg/dL	3.6 (0.8)	3.6 (0.7)	3.7 (0.5)	3.4 (0.5)	p = 0.49
Fe, µg/dL	77.2 (33.1)	70.2 (23.1)	68.9 (18.7)	86.8 (29.5)	p = 0.25
AU, mg/dL	7.2 (2.1)	6.9 (1.9)	7.6 (1.4)	7.4 (2.2)	p = 0.38

Cr = Creatinina, HCO₃ = Bicarbonato sérico, Hb = Hemoglobina, Ht = Hematócrito, PCR = proteína C reativa, CT = Colesterol total, TG = Triglicérides, Na = Sódio sérico, K = Potássio sérico, P = Fósforo sérico, AU = Ácido úrico. Valores apresentados como média (desvio padrão).

No que diz respeito aos parâmetros bioquímicos de acidez no sangue e aqueles determinados na urina e suas associações com a carga ácida da dieta, observa-se na tabela 7 que existe uma diferença do bicarbonato sérico entre os níveis de carga ácida da dieta, sendo o primeiro quartil estatisticamente diferente do último quartil ($p=0,05$), contudo, o mesmo não foi observado para o pH do sangue e nem para o pH da urina. Se considerarmos os critérios para diagnóstico da acidose metabólica, podemos constatar que ela estava presente em apenas 14% da amostra de pacientes estudada.

Tabela 7 - Parâmetros de acidez no sangue e na urina da população de pacientes com DRC estudada estratificados por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia).

	Quartil de Potencial de carga ácida renal, mEq				p valor trend
	Quartil 1: -24 a -2.2	Quartil 2: -2.3 a 6.6	Quartil 3: 6.9 a 17	Quartil 4: 17.1 a 52	
n	25	25	25	25	
pH urinário	5.8 (0.7)	5.9 (0.6)	5.6 (0.5)	5.6 (0.4)	p = 0.07
pH sanguíneo	7.33 (0.03)	7.34 (0.03)	7.33 (0.04)	7.35 (0.04)	p = 0.86
Bicarbonato sérico, mmol/L	26.2 (3.6)	25.4 (2.7)	24.6 (2.5)	24.2 (3.3)	p < 0.02

Valores apresentados como média (desvio padrão).

Ainda encontramos uma diferença significativa de bicarbonato sérico entre o primeiro e o último quartil de PRAL em modelos não ajustados e ajustados (Tabela 8). No modelo de análise não ajustada, encontramos uma diferença de 1,96 mmol/L do bicarbonato sérico entre o primeiro e o último quartil, sendo o valor do último quartil menor em relação ao primeiro, ou seja, o grupo de pacientes portadores de DRC que apresentaram um maior consumo de carga ácida proveniente da dieta foram associados a um menor nível sérico de bicarbonato.

Após o ajuste para as variáveis demográficas sexo e idade, essa diferença não se manteve, entretanto, após o ajuste multivariável completo incluindo as

variáveis demográficas juntamente com clearance, pressão sistólica e diastólica, IMC e diabetes mellitus, o maior quartil de PRAL apresentou novamente uma diferença no bicarbonato em comparação com o menor quartil e, neste caso, a diferença foi de 2,07 mmol/L.

Tabela 8 – Diferenças no bicarbonato sérico segundo os quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia) comparados ao menor quartil em modelos não ajustados e ajustados.

	Diferença (Q1 -Qi)	Valor p	Intervalo de confiança 95% da diferença	
			Inferior	Superior
Sem Ajuste				
Quartil 1 (24 a -2.2 mEq/d)	Referência			
Quartil 2 (-2.3 a 6.6 mEq/d)	0,70	0,4248	-1,04	2,45
Quartil 3 (6.9 a 17 mEq/d)	1,50	0,0918	-0,25	3,24
Quartil 4 (17.1 a 52 mEq/d)	1,96	0,0277	0,22	3,70
Ajuste com demográficos ^a				
Quartil 1 (24 a -2.2 mEq/d)	Referência			
Quartil 2 (-2.3 a 6.6 mEq/d)	0,64	0,4622	-1,08	2,37
Quartil 3 (6.9 a 17 mEq/d)	1,41	0,1105	-0,33	3,14
Quartil 4 (17.1 a 52 mEq/d)	1,12	0,0605	-0,08	3,53
Ajuste completo ^b				
Quartil 1 (24 a -2.2 mEq/d)	Referência			
Quartil 2 (-2.3 a 6.6 mEq/d)	0,99	0,1632	-0,79	2,76
Quartil 3 (6.9 a 17 mEq/d)	1,34	0,1208	-0,41	3,09
Quartil 4 (17.1 a 52 mEq/d)	2,07	0,0235	0,21	3,92

Intervalos de confiança que não englobam o valor zero trazem evidências de diferença entre o quartil observado com o primeiro quartil.

a. Ajustado por sexo e idade.

b. Ajustado por sexo, idade, diabetes mellitus, clearance, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica.

Além disso, também foram feitas comparações entre os parâmetros de acidez no sangue e na urina entre o grupo controle e os portadores de DRC e, como se observa na tabela 9, os pacientes com DRC apresentaram níveis de bicarbonato sérico e do pH sanguíneo e urinário significativamente menores quando comparados ao grupo controle.

Tabela 9. Comparação dos parâmetros de acidez no sangue e na urina do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.

	Grupo Controle	Grupo DRC	p valor
<i>n</i>	29	100	
pH urinário	6.4 (5.2 – 7.5)	5.5 (4.8 – 7.4)	p = 0.0003
pH sanguíneo	7.36 (7.27 – 7.40)	7.34 (7.24 – 7.43)	p = 0.001
HCO₃, mmol/L	27.5 (24.2 – 30.0)	25.1 (15.1 – 29.7)	p = 0.003

Valores apresentados como mediana (mínimo - máximo).

Quanto às análises do consumo alimentar, estas também foram feitas por meio da separação dos pacientes com DRC por quartis e pela comparação deste com o grupo controle. Os resultados dessas duas análises podem ser observados nas tabelas 10 e 11, respectivamente.

Como descrito na Tabela 10, confirma-se que houve diferença na carga ácida da dieta entre os quartis. Ao se comparar as médias do PRAL obtidas nos 3 dias de registro alimentar, observou-se que o segundo registro referente ao final de semana apresentou uma média de PRAL ($11,7 \pm 17,5$ mEq/dia) significativamente superior ao registro do primeiro dia ($7,3 \pm 16,3$ mEq/dia), porém tal diferença não permaneceu em relação ao último dia. Também não foi encontrada diferença entre o PRAL do último dia de registro com a média do PRAL dos 3 registros ($p = 0,41$).

Ainda segundo os 3 dias de registro, a mediana da ingestão proteica para os pacientes estudados foi de 59,9 (18,2 a 108,7) gramas por dia e de 0,8 (0,3 a 1,8) g/kg/dia após o ajuste para o peso corporal ideal. Assim, 47% dos pacientes apresentaram uma mediana do consumo proteico acima da recomendação máxima de 0,8 g/kg/dia, sugerida pela diretriz do KDIGO, e 25% tiveram um consumo abaixo de 0,6 g/kg/dia. Contudo, percebe-se que houve diferença significativa entre a mediana da ingestão de proteína obtida pelos registros alimentares e aquela obtida pelo PNA (0,9 g/kg/dia com variação entre 0,45 a 2,2 g/kg/dia). Dessa forma, se avaliarmos a ingestão proteica pelo PNA iremos encontrar que 68% dos portadores de DRC tinham um consumo acima de 0,8 g/kg/dia e apenas 10% consumiram abaixo de 0,6 g/kg/dia.

Ao se comparar a quantidade de proteína ingerida nos 3 dias de registros, encontramos também uma ingestão significativamente maior de proteínas no registro de final de semana de $63,6 \pm 26,7$ g comparado ao último registro de $58,6 \pm 22,7$ g ($p=0.04$). Entretanto, essa diferença não se manteve em relação ao primeiro dia de registro e nem entre o primeiro e o último dia de registro. Quando analisamos separadamente as proteínas de origem animal e vegetal, verifica-se que a mediana de 41,3 g (28,4 a 59,5 g) do consumo de proteínas animais foi significativamente superior ao de proteínas vegetais no valor de 13,9 g (10,1 a 19,4 g).

Assim, segundo os quartis de carga ácida, observou-se que o aumento da carga ácida foi acompanhado do aumento da ingestão proteica nos pacientes com DRC tanto pelos dados do registro alimentar como pela estimativa por meio dosagem de ureia urinária, sendo os valores dos primeiros quartis significativamente menores em comparação aos últimos quartis de ingestão proteica ($p < 0.01$). Ademais, existe uma diferença significativa para os valores encontrados de proteína animal tanto em gramas como em %, em que o menor quartil, ou seja, aquele com menor consumo de carga ácida, apresentou um consumo reduzido de proteína animal em comparação ao último quartil ($p < 0.0001$). Já para as proteínas vegetais, tal diferença somente foi observada quando avaliamos os valores em porcentagem, em que o quartil com um valor de PRAL reduzido apresentou um maior consumo de proteínas provenientes de origem vegetal, ao contrário, no maior quartil de PRAL houve redução no consumo.

Além disso, não foram encontradas diferenças entre os quartis de carga ácida para o consumo energético, as fibras e os micronutrientes como potássio, magnésio e cálcio. A exceção deu-se para o fósforo em que pacientes com maior consumo de carga ácida proveniente da dieta apresentaram uma maior ingestão de fósforo.

De acordo com os dados coletados dos registros alimentares, a mediana do consumo calórico foi 1498 kcal com variação entre 958 kcal e 3119 kcal. Quando avaliado o consumo calórico por peso ideal/dia, observamos uma mediana de 23 kcal/kg.

Tabela 10. Avaliação do consumo alimentar dos pacientes com DRC estratificadas por quartis de potencial de carga ácida renal (mEq/dia) segundo o último dia do registro alimentar de 3 dias.

	Quartil de Potencial de carga ácida renal, mEq				p value trend
	Quartil 1: -24 a -2.2	Quartil 2: -2.3 a 6.6	Quartil 3: 6.9 a 17	Quartil 4: 17.1 a 52	
n	25	25	25	25	
PRAL, mEq/dia	-10.0 (6.1)	3.0 (2.5)	13.0 (3.3)	27.0 (8.1)	p < 0.0001
PNA, g	56.7 (23.6)	64.5 (22.4)	68.7 (21.9)	72.2 (22.6)	p < 0.02
Proteína registro, g	40.9 (15.9)	49.5 (15.1)	60.5 (13.6)	83.4 (20.2)	p < 0.0001
Proteína Animal, g	25.7 (14.3)	33.4 (13.9)	46.8 (13.8)	64.7 (17.6)	p < 0.0001
Proteína Animal, %	59.5 (18.6)	66.1 (13.9)	77.2 (13.2)	77.8 (10.9)	p < 0.0001
Proteína Vegetal, g	15.2 (6.1)	16.2 (6.5)	13.6 (8.1)	18.7 (11.1)	p = 0.28
Proteína Vegetal, %	40.5 (18.6)	33.95 (13.9)	22.83 (13.2)	22.2 (10.9)	p < 0.0001
Fibras, g	19.9 (9.9)	19.9 (9.9)	15.9 (9.1)	18.5 (7.2)	p = 0.30
Potássio, mg	2124 (783.0)	1779 (617.9)	1738 (570.4)	1868 (710.9)	p = 0.18
Magnésio, mg	185.0 (74.3)	169.7 (57.8)	162.7 (66.2)	176.9 (77.9)	p = 0.61
Cálcio, mg	403.0 (249.8)	399.9 (212.2)	514.6 (298.5)	326.9 (187.1)	p = 0.59
Fósforo, mg	628.2 (298.5)	674.9 (208.5)	808.7 (263.7)	915.8 (276.7)	p < 0.0001
Calorias, kcal	1495 (385.8)	1478 (438.4)	1476 (373.5)	1742 (472.5)	p = 0.06

PRAL = Potencial de carga ácida renal; PNA = Equivalente proteico de aparecimento do nitrogênio. Dados apresentados como média (desvio padrão).

Adiante também encontra-se a tabela 11, em que podemos comparar a ingestão alimentar do grupo portador de DRC com o grupo de indivíduos saudáveis. De modo geral o grupo controle apresentou uma ingestão de proteínas superior ao grupo DRC tanto pelas medidas em gramas do registro alimentar como pelo PNA. Todavia, não encontramos diferença estatisticamente significativa para os valores de PRAL.

Tabela 11. Comparação do consumo alimentar do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.

	Grupo Controle	Grupo DRC	p valor
<i>n</i>	29	100	
PRAL, mEq/dia	9.9 (-15.5 – 47.5)	8.3 (1.6 – 15.6)	p = 0.62
PNA, g	74.1 (36.6 – 138.4)	63.1 (27.0 – 143.2)	p = 0.03
Proteína do registro, g	69.5 (26.1 – 176.2)	59.9 (18.2 – 108.7)	p = 0.03
Proteína do registro, g/kg peso ideal	1.0 (0.4 – 2.8)	0.8 (0.3 – 1.8)	p = 0.01
Proteína Animal, g	53.3 (16.1 – 151.6)	44.8 (3.7 – 85.0)	p = 0.06
Proteína Animal, %	72.7 (48.5 – 91.2)	72.8 (17.7 – 93.4)	p = 0.98
Proteína Vegetal, g	16.6 (4.2 – 43.5)	14.5 (5.1 – 50.2)	p = 0.16
Proteína Vegetal, %	27.2 (8.8 – 51.5)	27.3 (6.6 – 82.3)	p = 0.73
Fibras, g	16.8 (1.8 – 45.7)	17.2 (6.9 – 44.1)	p = 0.62
Potássio, mg	2310.1 (850.2 – 3762.1)	1873.8 (854.7 – 3832.9)	p = 0.02
Magnésio, mg	203.3 (71.2 – 357.3)	162.6 (78.9 – 341.6)	p = 0.09
Cálcio, mg	695.7 (199.3 – 1688.4)	390.3 (89.2 – 942.1)	p < 0.0001
Fósforo, mg	889.5 (295.5 – 1873.8)	739.8 (316.4 – 1421.2)	p = 0.14
Calorias, kcal	1972.4 (877.1 – 3929.1)	1510.7 (957.9 – 3118.5)	p = 0.0001

Dados apresentados como mediana (mínimo - máximo).

Quanto à diferenciação entre proteína animal e vegetal, não foram encontradas diferenças estatisticamente significante entre os dois grupos. Ambos os grupos, consumiram uma maior quantidade de proteína de origem animal comparada a vegetal. Outros nutrientes como fibras, magnésio e fósforo também não apresentaram diferenças entre os grupos. Já em relação às calorias, o grupo controle mostrou um maior consumo calórico comparado ao grupo DRC. Este apresentou uma mediana de 23 kcal/kg em comparação à 30 kcal/kg pelos indivíduos saudáveis. No entanto, encontramos um índice de subnotificação energética de 51% dos pacientes portadores de DRC, enquanto que, o subrelato para o grupo controle foi de apenas 11%.

Como o consumo calórico foi diferente entre os grupos, foi feita também uma normalização dos nutrientes por 1000 kcal. Assim, as diferenças entre os grupos desapareceram, com exceção da ingestão de cálcio que permaneceu estatisticamente maior no grupo controle em comparação ao grupo de pacientes portadores de DRC.

Na sequência, apresentamos a tabela 12 com as informações referentes à produção endógena de ácidos do organismo comparando o grupo controle com os pacientes portadores de DRC. Não foram encontradas diferenças na comparação entre as produções endógenas de ácidos do grupo controle e daqueles com DRC.

Tabela 12. Comparação da produção endógena de ácido (NEAP) do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.

	Grupo Controle	Grupo DRC	p valor
<i>n</i>	29	100	
NEAP Remer, mEq/dia	50.2 (30.3 – 87.2)	53.1 (14.9 – 91.8)	p = 0.76
NEAP Lemann, mEq/dia	46.7 (26.5 – 95.1)	48.9 (24.8 - 77.7)	p = 0.93
NEAP Frassetto, mEq/dia	57.4 (33.5 – 135.6)	52.4 (26.1 – 92.8)	p = 0.07

NEAP = Produção endógena de ácido. Valores apresentados como mediana (mínimo - máximo).

Lembrando que como as duas primeiras estimativas do NEAP utilizam a produção de ácidos orgânicos para sua determinação e a última se utiliza da ingestão de proteína e de potássio, diferenças significativas foram encontradas entre essas estimativas. Pela equação de Frassetto e colaboradores, o NEAP foi superior

em comparação à equação de Lemann tanto para o grupo controle como para o grupo DRC ($p < 0.0001$), porém essa diferença não foi observada em relação à equação de Remer. Ainda, comparando-se a equação de Remer com a de Lemann, a primeira também apresentou valores superiores a segunda equação, mas nesse caso somente para o grupo com DRC ($p < 0.0001$).

À seguir serão mostradas as tabelas com as avaliações dos resultados encontrados para o estresse oxidativo e para o gasto energético de repouso segundo os quartis de bicarbonato sérico (Tabela 13), além da comparação com o grupo controle (Tabela 14).

Tabela 13. Comparação dos marcadores de estresse oxidativo proteico e lipídico dos pacientes portadores de DRC segundo os quartis de bicarbonato sérico.

Bicarbonato sérico, mmol/L					
	Quartil 1: 15.1 a 23.2	Quartil 2: 23.3 a 25.4	Quartil 3: 25.5 a 27.6	Quartil 4: 27.7 a 30.6	p valor trend
<i>n</i>	25	25	25	25	
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	0.95 (0.51)	0.85 (0.26)	0.94 (0.27)	1.06 (0.48)	$p = 0.26$
F2-IsoPs (ng/mL)	32.7 (15.9)	44.6 (47.9)	38.6 (25.2)	34.3 (24.1)	$p = 0.72$

AOPP: Produtos de oxidação proteica. F2-IsoPs: isoprostano. Dados apresentados como média (desvio padrão).

Apesar do grupo portador de DRC apresentar valores significativamente superiores para o AOPP em comparação ao grupo controle, diferenças não foram encontradas entre os quartis de bicarbonato sérico. Já para os isoprostanos, os quais são representativos da oxidação lipídica, não foram observadas diferenças nem com o grupo o controle e nem entre os quartis de bicarbonato sérico.

Tabela 14. Comparação dos marcadores de estresse oxidativo proteico e lipídico do grupo controle com a amostra total de pacientes portadores de DRC.

	Grupo Controle	Grupo DRC	p valor
<i>n</i>	29	100	
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	0.6 (0.3 – 1.6)	0.9 (0.4 – 2.8)	$p < 0.001$
F2-IsoPs (ng/mL)	27.3 (14.0 – 49.5)	27.2 (16.7 – 259.6)	$p = 0.25$

AOPP: Produtos de oxidação proteica. F2-IsoPs: isoprostano. Dados apresentados como mediana (mínimo – máximo)

Durante esse estudo, também avaliou-se o gasto energético de repouso dos pacientes portadores de DRC e seus componentes conforme os quartis de bicarbonato sérico (Tabela 15). De acordo com as análises estatísticas, não encontramos nenhuma diferença para o GER, o quociente respiratório e o fator injúria entre os quartis de bicarbonato sérico.

Tabela 15. Comparação do gasto energético de repouso, da oxidação de substratos e do fator injúria dos pacientes portadores de DRC segundo os quartis de bicarbonato sérico.

	Bicarbonato sérico, mmol/L				p valor trend
	Quartil 1: 15.1 a 23.2	Quartil 2: 23.3 a 25.4	Quartil 3: 25.5 a 27.6	Quartil 4: 27.7 a 30.6	
<i>n</i>	25	25	25	25	
GER (kcal/dia)	1231 (324.7)	1248 (395.8)	1218 (448.1)	1347 (482.2)	p = 0.40
Quociente Respiratório	0.91 (0.11)	0.90 (0.10)	0.92 (0.10)	0.97 (0.11)	p = 0.07
Fator Injúria	0.86 (0.19)	0.83 (0.17)	0.83 (0.25)	0.88 (0.40)	p = 0.79

GER = Gasto energético de repouso. Dados apresentados como média (desvio padrão).

De modo geral, a mediana do GER no grupo com DRC foi de 1161,2 kcal/dia com variação entre 832,3 a 3060,2 kcal/dia. Se considerarmos as necessidades calóricas em kcal/kg de peso, encontraremos uma variação de 10,8 a 31 kcal/kg de peso atual com mediana de 15,8 kcal/kg.

Ao separarmos a análise do GER pelos sexos, as medianas de GER encontradas foram de 1318 kcal/dia (988,4 a 3060,2 kcal/dia) para o sexo masculino e de 1053 kcal/dia (832,3 a 2858 kcal/dia) para o sexo feminino, ou seja, o GER dos indivíduos portadores de DRC do sexo masculino foi significativamente maior comparado ao sexo feminino ($p < 0.0001$).

Em relação ao quociente respiratório, o grupo com DRC apresentou um mínimo de 0,74 e o máximo no valor de 1,3 com mediana de 0,90, ou seja, indicativa

de uma dieta mista. No caso do grupo controle, a mediana encontrada foi de 0,95 (0,78 a 1,1) e comparando-se ambos os grupos, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre eles ($p = 0,03$).

Contudo, comparando-se o GER medido pela calorimetria entre o grupo controle e o grupo de pacientes portadores de DRC, não foram encontradas diferenças significativas como pode ser observado na figura 6 e na Tabela 16.

Tabela 16. Comparação do gasto energético de repouso medido pela calorimetria do grupo controle com o grupo de pacientes portadores de DRC.

	Média	Desvio padrão	Valor p	Intervalo de confiança 95% da diferença	
				Inferior	Superior
Portador DRC	1303,75	409,84	0,5216	-102,03	1255,34
Grupo controle	1255,34	338,50			

DRC = Doença renal crônica

Figura 6. Representação do gasto energético de repouso do grupo controle e do grupo de pacientes portadores de DRC.

Por fim, foram realizadas as correlações e a análise de regressão linear por meio de modelos que relacionam uma determinada variável resposta a diversas covariáveis. Esse último modelo foi estabelecido com o objetivo de avaliar a influência dessas covariáveis sobre a variável resposta deste trabalho que, no caso, é o bicarbonato sérico.

No que se refere às correlações de Pearson das variáveis independentes com a variável dependente bicarbonato, podemos dizer que os resultados desse estudo não mostraram correlações entre HCO_3 e sexo, parâmetros antropométricos (incluindo IMC, circunferências, pregas cutâneas e composição corporal), TFG, creatinina, ureia urinária, marcadores de estresse oxidativo, ingestão de proteínas totais, ingestão de proteínas animais e vegetais e GER. O fator injúria, proveniente da razão entre o GER medido e o estimado, também não foi correlacionado com o HCO_3 . Por outro lado, na tabela 17, podem ser observados as correlações que tiveram significância estatística pela análise de regressão linear simples.

Assim, foram observadas correlações positivas do HCO_3 com a idade, o pH urinário e o sanguíneo, sendo essas duas últimas correlações as mais fortes. Ao contrário, para as variáveis independentes PRAL e NEAP as correlações foram negativas. Portanto, os resultados mostram que, quanto menor o bicarbonato, maiores eram a proporção de ingestão de carga ácida e a produção endógena de ácido.

No caso da carga ácida da dieta, os resultados do estudo sugerem que, segundo a média dos 3 registros alimentares, o PRAL teve uma fraca correlação negativa com a idade ($r = -0.23$) e positiva com a TFG ($r = 0.21$). Nesse sentido, verificou-se também correlação negativa entre a idade e ingestão de proteínas ($r = -0.25$) em que conforme a idade aumentava, ocorria uma redução no consumo proteico. Também foi observada tal correlação entre a TFG e a ingestão de proteínas, só que nesse caso ela foi positiva ($r = 0.22$). Já entre a idade e a TFG, não foram encontradas correlações.

Quanto à diferenciação das proteínas, foi observada uma correlação moderada somente entre o PRAL e a proteína animal ($r = 0.64$). Entretanto, quando avaliamos pela razão proteína vegetal pela animal encontramos uma boa correlação positiva entre essa medida e o PRAL ($r = -0.51$). Os resultados também mostraram uma correlação forte da razão do consumo proteico em gramas pela ingestão dietética de potássio com o PRAL ($r = 0.86$).

Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, não foram observadas correlações do GER ou do fator injúria com esses marcadores.

Tabela 17. Modelo de regressão linear simples dos pacientes portadores de DRC considerando o bicarbonato sérico como a variável dependente.

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	Valor p	Coefficiente de correlação de Pearson
Idade, anos	0,08	0,03	0,0256	0,223149
pH urinário	2,44	0,49	0,0001	0,451167
pH sanguíneo	35,88	8,02	0,0001	0,413811
PRAL, mEq/dia	-0,07	0,02	0,0018	-0,308683
NEAP Remer, mEq/dia	-0,05	0,02	0,0135	-0,246413
NEAP Frassetto, mEq/dia	-0,04	0,02	0,0318	-0,214888

PRAL = Potencial de Carga Ácida Renal; NEAP = Produção endógena de ácidos.

Analisando-se apenas as variáveis dietéticas por um modelo de regressão linear múltiplo, verificamos que apenas a variável PRAL permaneceu com diferença estatisticamente significativa, em que para cada aumento de 1 unidade no PRAL temos, com 95% de confiança, uma redução de 0,25 mmol/L no bicarbonato sérico (Tabela 18).

Tabela 18. Modelo de regressão linear múltiplo para o conjunto de características dietéticas dos pacientes portadores de DRC considerando o bicarbonato sérico como a variável dependente.

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	Valor p
Proteína, g	6,09	18,32	0,7403
Proteína animal, g	-6,03	18,31	0,7426
Proteína vegetal, g	-6,11	18,31	0,7394
PRAL, mEq/dia	-0,25	0,10	0,0195
NEAP Remer, mEq/dia	0,09	0,06	0,1073
NEAP Frassetto, mEq/dia	-0,02	0,16	0,8995

PRAL = Potencial de Carga Ácida Renal; NEAP = Produção endógena de ácidos.

Finalmente, foi feita uma seleção automática de modelos utilizando o método *stepwise* com o intuito de verificar a importância das variáveis e selecionar o melhor subconjunto de variáveis independentes que influenciam na variável dependente, no caso o bicarbonato sérico. O modelo final selecionado pode ser observado na tabela 19. Logo, verificamos que a ingestão proteica, principalmente a proveniente de origem animal, a carga ácida da dieta e o pH urinário são variáveis que podem interferir significativamente na variável bicarbonato.

Tabela 19. Seleção automática dos modelos de regressão linear múltipla segundo a variável dependente bicarbonato sérico.

Variável	Coeficiente	Erro Padrão	Valor p	r
pH urinário	1,73	0,4315	0,0001300	
Ureia urinária, mg/L	-0,0001	0,0001	0,0449710	
pH sanguíneo	37,58	6,9060	0,0000005	
Proteína, g	-0,06	0,0315	0,0716580	0,49
Proteína animal, g	0,08	0,0353	0,0236740	
PRAL, mEq/dia	-0,18	0,0538	0,0009370	
NEAP Remer, mEq/dia	0,10	0,0476	0,0312040	

PRAL = Potencial de Carga Ácida Renal, NEAP = Produção endógena de ácidos.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, nossos principais achados confirmam que existe uma associação entre a estimativa da carga ácida gerada pela dieta e os níveis de bicarbonato sérico em pacientes portadores de DRC enquanto em suas dietas habituais. No que se refere à diferenciação da ingestão proteica, o consumo da proteína animal parece apresentar uma influência maior sobre os níveis de bicarbonato sérico. Além disso, associações do bicarbonato sérico com o gasto energético de repouso e com os marcadores de estresse oxidativo proteico e lipídico não foram observadas.

No decorrer deste estudo, foram apresentados dados para a caracterização antropométrica da nossa amostra. Os resultados das análises desses dados demonstraram que as prevalências de excesso de peso e de subnutrição podem variar conforme a ferramenta utilizada para avaliação.

Apesar disso, podemos observar que a maior parte dos pacientes portadores de DRC encontravam-se com excesso de peso associado a um aumento da circunferência abdominal e da porcentagem de gordura corporal. Resultados semelhantes foram observados em um estudo realizado com pacientes renais crônicos nos estágios 2 a 4, em que foi encontrada uma alta prevalência de obesidade determinada pelo IMC e tal prevalência chegou a atingir 90% da amostra quando avaliada pela porcentagem de gordura corporal (AGARWAL; BILLS; LIGHT, 2010).

Navaneethan e colaboradores (2014) avaliaram os dados representativos de 2.153 pacientes com DRC pelo programa National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) e encontraram uma média de 29 kg/m² para o IMC e 36,7% para a gordura corporal, evidenciando a alta prevalência de excesso de peso e acúmulo de gordura visceral. Estudos recentes demonstram que as medidas antropométricas que refletem o acúmulo de gordura na região abdominal são melhores preditores de fatores de risco adversos na DRC comparado ao uso isolado do IMC (EVAS et al., 2012; ZOCCALI et al., 2012).

Um outro estudo, também realizado no Brasil, avaliou 922 pacientes portadores de DRC nos estágios 3 e 4 e foi de encontro ao nossos achados

encontrando apenas 11% dos indivíduos com subnutrição proteico-energética (CUPPARI et al., 2014).

Dessa forma, podemos dizer que os nossos achados são condizentes com a transição nutricional que vem acontecendo no Brasil. Ao mesmo tempo em que declina a ocorrência da subnutrição nos adultos, há o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade na população (BATISTA; RISSIN, 2003). Concomitantemente, ocorre uma transição epidemiológica com o aumento relativo da carga de doenças crônicas não-transmissíveis (como diabetes mellitus, obesidade, hipertensão, doenças cardiovasculares e DRC) à medida que a prevalência de doenças infecciosas diminui com a melhoria do saneamento e de programas de imunização (OJO, 2014).

Além disso, o manejo dietético tradicional da doença renal crônica concentra-se predominantemente na quantidade de energia, proteína e restrição de micronutrientes, com pouca ou nenhuma menção da qualidade na dieta. Estudos mostram uma qualidade subótima das dietas desses pacientes com aumento no consumo de alimentos rápidos, práticos e ultraprocessados. Assim, essa falta de qualidade na alimentação por um aumento no consumo de alimentos com alto teor energético e baixo valor nutricional pode contribuir para os excessos de peso (CAMPBELL; CARRERO, 2016; CHAN et al., 2014)

A dieta hoje usualmente consumida no mundo ocidental é bem diferente daquela de nossos antepassados, quando as dietas eram em grande parte de origem vegetal, com níveis muito mais baixos de carboidratos refinados e de sódio e níveis muito mais elevados de fibra e de potássio do que as dietas contemporâneas (Chen; Abramowitz, 2014). Sebastian e colaboradores (2002) estimaram que a carga ácida de uma dieta ancestral era em média de -88 mEq por dia em comparação a uma média de +48 mEq por dia na atual dieta americana. Assim sendo, essa mudança de uma alimentação com carga ácida mais alcalina para uma com maior produção de ácidos pode interferir negativamente no metabolismo da população, principalmente nos pacientes renais crônicos.

Acredita-se que uma dieta ácida pode provocar uma toxicidade tubular por proporcionar aumento das concentrações de amônia nos néfrons (Banerjee et al., 2015), e aqueles pacientes com mal funcionamento dos rins podem evoluir para um quadro de acidose metabólica devido a capacidade renal comprometida para excretar o ácido produzido diariamente no organismo (LEAL et al., 2009).

Segundo diretrizes de manejo da DRC (KDIGO, 2013; KDOQI, 2002), a principal forma de tratamento da acidose metabólica é a suplementação oral de bicarbonato de sódio quando os níveis de bicarbonato sérico são inferiores a 22 mMol/L. Os achados na literatura mostram efeitos benéficos dessa suplementação alcalina na diminuição da progressão da doença renal (DE BRITO-ASHURST et al., 2009; MAHAJAN et al., 2010; GORAYA et al., 2013). Contudo, tem-se discutido cada vez mais o papel da nutrição na correção da acidose metabólica.

Sugere-se que os indivíduos com DRC podem se beneficiar de mudanças dietéticas específicas projetadas para reduzir a produção diária de ácido e, nesse caso, a carga ácida da dieta desempenharia um papel muito importante no manejo nutricional da doença renal crônica contribuindo para a melhora dos níveis séricos de bicarbonato. De modo geral, os alimentos que comumente aumentam a carga ácida da dieta incluem queijos, carnes, ovos e grãos, enquanto que, as frutas e hortaliças fornecem álcalis para o organismo (REMER e MANZ, 1995).

Baseado no exposto acima, a nossa pesquisa teve como objetivo estudar a associação entre a carga ácida da dieta e o bicarbonato sérico. Nesse sentido, os nossos resultados corroboram com estudos prévios demonstrando que a carga de ácidos proveniente da dieta pode ser um fator de risco modificável para acidose metabólica (IKIZLER et al., 2016; GORAYA et al., 2012; SCIALLA et al., 2011).

Na pesquisa desenvolvida por Ikizler e colaboradores (2016), a avaliação da ingestão de ácidos pelo PRAL foi também associada com o HCO_3^- tanto em modelos não ajustados como naqueles por ajustes completos com uma diferença de -0.9 (-1.5, -0.4) mmol/L no HCO_3^- para cada unidade de PRAL neste último ajuste. Em contrapartida, Leal e colaboradores (2009) falharam em demonstrar diferenças nas médias do PRAL entre pacientes acidóticos e não acidóticos. Segundo a autora, a explicação mais provável para este achado é em decorrência de todos os pacientes terem recebido a mesma dieta restrita em proteínas (LEAL et al., 2009).

Na literatura, também encontramos estudos intervencionais comparando os efeitos da suplementação de 0.5 mEq/kg/dia de bicarbonato de sódio com o aumento do consumo de frutas e hortaliças sobre a lesão renal em pacientes renais crônicos sem acidose metabólica nos diferentes estágios da DRC (GORAYA et al., 2012; GORAYA et al., 2013; GORAYA et al., 2014). Esses estudos concluem que ambas as formas de tratamentos, medicamentoso ou dietético, foram igualmente capazes de melhorar a acidose metabólica, reduzir parâmetros urinários de lesão

renal e preservar a taxa de filtração glomerular. Além disso, a maior ingestão de frutas e hortaliças pelos participantes dos estudos proporcionou uma redução na pressão arterial, mostrando uma possível vantagem das modificações dietéticas como estratégia na redução da carga ácida para proteção dos rins quando comparado ao tratamento medicamentoso, (GORAYA et al., 2012).

É relevante ressaltar que, nesses estudos, o consumo de frutas e hortaliças não induziram a hipercalemia nos pacientes portadores de DRC, contudo, somente pacientes com níveis de potássio igual ou abaixo 4,6 mEq/L foram incluídos (GORAYA et al., 2013). Portanto, esses dados indicam que frutas e hortaliças podem ser uma alternativa eficaz ao uso de álcali para melhorar a acidose metabólica e reduzir a lesão renal na DRC. Além disso, Zha e Qian (2017) sugerem que o aumento no consumo de alimentos alcalinizantes, no caso F&H, deve ser iniciada já nos pacientes com DRC em estágio 3, mesmo que eles não apresentem evidências de acidose metabólica no sentido de prevenir o seu aparecimento.

Di Iorio, Micco e Marzocco (2017) realizaram um estudo caso-controle em 146 pacientes com DRC que recebiam bicarbonato de sódio. Esses indivíduos foram divididos para consumir uma dieta normal e outra com redução no teor proteico. Após 1 ano de intervenção, aqueles que consumiram uma dieta restrita em proteína tiveram uma redução significativa de 30-37 mEq/dia na quantidade de bicarbonato consumido por via oral.

É amplamente difundido que dietas com alto teor de proteínas resultam na hiperfiltração e aumento da pressão glomerular, podendo promover dano renal e acelerar a progressão da doença renal (FILIPOWICZ; BEDDHU, 2013; METGES; BARTH, 2000). Desta forma, as recomendações clínicas atuais em DRC se concentram fortemente na restrição de proteínas (KDIGO, 2013).

Segundo a atual recomendação de ingestão proteica proposta pelo KDIGO (2013), a ingestão estimada de proteína na nossa amostra de pacientes portadores de DRC excedeu as recomendações atuais da prática clínica em uma grande fração dos participantes. Segundo o presente estudo, o aumento da carga ácida foi acompanhado desse aumento na ingestão proteica, como também, do aumento da ingestão de fósforo. Essa informação é condizente com dados da literatura, pois os alimentos ricos em proteínas contribuem com o aumento da carga ácida e são considerados ótimas fontes de fósforo (SCIALLA; ANDERSON, 2013; GONZÁLEZ-PARRA et al., 2012).

Nossos resultados também são consistentes com os achados de Scialla e colaboradores (2011), na qual o bicarbonato sérico foi mais fortemente associado à carga ácida da dieta do que com a ingestão protéica por si só. Adicionalmente, um estudo realizado em uma grande amostra representativa dos Estados Unidos sugere que uma maior carga ácida da dieta está associada a um maior risco de albuminúria em adultos, quando comparado com o consumo de proteínas isoladamente (Banerjee et al., 2014).

Apesar desses resultados não contradizer a recomendação de se restringir a ingestão proteica na dieta dos pacientes portadores de DRC, eles sugerem a necessidade de considerar mais cuidadosamente o equilíbrio no consumo de proteínas e álcalis, do que da ingestão proteica propriamente dita, ao fazer recomendações dietéticas à esses pacientes, principalmente no que se refere à acidose metabólica.

Quando consideramos à diferenciação entre proteína animal e vegetal, observamos que a proporção no consumo de proteína animal, não surpreendentemente, foi superior a de vegetal. De acordo com recentes estudos conduzidos na população brasileira, a ingestão de carne vermelha aumentou significativamente na última década atingindo valores próximos a 182 g por dia, quase o dobro da recomendação do Ministério da Saúde do Brasil (2008) (AVILA et al., 2016; CARVALHO et al., 2014).

Pela seleção automática de modelos, confirmamos também que o consumo de proteínas animais aparentemente apresenta uma maior influência sobre os níveis séricos de bicarbonato. Sabe-se que indivíduos consumindo uma dieta com base em proteínas animais têm uma maior excreção de ácido renal e menor pH urinário do que os indivíduos com uma dieta à base de vegetais. A excreção urinária de sulfato, fosfato e ácido úrico também é maior em pessoas consumindo dietas ricas em proteína animal em comparação com a dieta vegetariana (ADEVA; SOUTO, 2011).

Em particular, as proteínas derivadas de fontes vegetais, em comparação com as de fontes animais, podem ter um menor impacto adverso nos fatores de risco metabólicos na DRC (MOE et al., 2011). Na pesquisa realizada por Scialla e colaboradores (2012b), o consumo de uma maior porcentagem de proteína a partir de fontes vegetais foi capaz de aumentar o HCO_3 nos pacientes com DRC.

Passey (2017) verificou que a restrição de proteínas de alto valor biológico para aproximadamente 50% da ingestão total de proteína, mantendo-se o consumo

de 0.6 a 0.8 g de proteína/ kg de peso ideal/ dia, associado ao incentivo do consumo de frutas e hortaliças, proporcionou melhora do apetite e da progressão da DRC em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 20 mL/minuto. Logo, a restrição da proteína animal da dieta pode promover benefícios com a redução da carga de ácido proveniente do seu metabolismo (CHAVEAU et al, 2013; SCIALLA et al., 2012b).

Nesse sentido, o uso de dietas vegetarianas para pacientes com DRC tem sido amplamente discutido (CUPISTI et al., 2017; GLUBA-BRZÓZKA; FRANCZYK; RYSZ, 2017). No trabalho desenvolvido por Cupisti e colaboradores (2017), foi feita uma avaliação de dietas voltadas à pacientes renais crônicos e observou-se que os valores de PRAL foram significativamente menores nas dietas vegetarianas e veganas do que em uma dieta usual com 0,8 g proteína/kg/dia. A média do valor do PRAL para a dieta vegetariana foi de - 26,9 mEq/dia em relação a um valor médio de + 3 mEq/dia da dieta usual. De modo semelhante, Strohle, Hahn e Sebastian (2010) confirmaram que a carga ácida da dieta torna-se progressivamente mais positiva à medida que a razão da ingestão de proteína de origem vegetal pela animal diminui.

Assim, a dieta vegetariana induz um efeito alcalinizante notável devido à presença exclusiva de alimentos vegetais. O teor de fosfato na dieta vegetariana é maior do que na dieta usual, mas é predominantemente na forma de fitato, portanto, dificilmente absorvível (CUPISTI et al., 2017). Também deve ser dada atenção aos níveis séricos de potássio em pacientes com dietas vegetarianas. Embora a alta ingestão dietética não seja o principal fator patogênico da hipercalemia, estratégias de cozimento devem ser implementadas juntamente com um monitoramento rigoroso dos níveis séricos de potássio (PALMER; CLEGG, 2016).

Evidências continuam a sugerir que o equilíbrio ácido-base e a carga de ácidos dietéticos são fatores importantes na saúde de pacientes com DRC, já que o bicarbonato sérico mais baixo também está associado à progressão da doença renal e ao aumento da mortalidade em pacientes com DRC (RAPHAEL et al., 2013; RAPHAEL et al., 2011; SHAH et al., 2009).

No que se refere à produção endógena de ácidos, encontramos 3 equações validadas para estimar o NEAP, porém, as equações de Frassetto e Remer são as mais utilizadas na literatura (SCIALLA et al., 2017; IKIZLER et al., 2016; BANERJEE et al., 2015; BANERJEE et al., 2014; SCIALLA et al., 2011).

No presente estudo, o maior consumo de proteínas associado ao baixo consumo de potássio nos pacientes portadores de DRC resultou em uma dieta consideravelmente ácida com uma produção mediana de aproximadamente 52 mEq/dia de ácido não volátil. Esses valores são consistentes ao intervalo de 34 a 76 mEq/dia encontrados na literatura para uma dieta ocidental (WILLIAMS; KOZAN; SAMOCHA-BONET, 2016), como também, com as faixas de 47 a 71 mEq/dia encontradas na literatura em pacientes renais crônicos (BANERJEE et al., 2015; SCIALLA et al., 2011).

Alguns estudos têm demonstrado que uma produção endógena de ácidos elevada está associada a uma diminuição rápida na taxa de filtração glomerular e consequentemente a um alto risco de progressão da doença renal (KANDA et al., 2014; BANERJEE et al., 2014; SCIALLA et al., 2012a).

Além disso, no estudo proposto por Scialla e colaboradores (2011), o NEAP elevado, também decorrente de uma maior ingestão de proteínas e menor consumo de alimentos ricos em potássio, foi associado de forma independente com um baixo nível de bicarbonato de soro. No nosso estudo, também observamos uma correlação inversa entre a produção de ácidos e os níveis séricos de bicarbonato.

Os resultados encontrados por Banerjee e colaboradores em 2015 também mostram que elevado NEAP em pacientes renais crônicos está independentemente associada com risco aumentado de progressão da DRC e consequente evolução para o estágio final da doença renal.

Portanto, esses achados sugerem que o NEAP está associado à diminuição da TFG, que pode ser independente da diminuição do nível de bicarbonato sérico. Como tal, o ajuste da carga de ácido dietético pode ser benéfico para retardar a progressão da DRC (VAN DEN BERG et al., 2012; SCIALLA; ANDERSON., 2013).

Durante o desenvolvimento desse estudo, também contamos com um grupo controle para comparações com o grupo de pacientes portadores de DRC. No que se refere à presença de acidose metabólica no grupo em estudo, podemos verificar que apesar da maioria dos participantes do grupo com DRC apresentarem níveis de HCO_3^- dentro da faixa de normalidade, os valores encontrados de HCO_3^- e do pH sanguíneo foram menores em comparação ao grupo controle. Este achado sugere que sutis diferenças nas concentrações séricas de bicarbonato podem indicar algum grau de acidose subclínica nos pacientes com DRC como relatado na literatura (SCIALLA; ANDERSON., 2013).

Em relação à acidose metabólica e o estresse oxidativo, é estabelecido na literatura que a acidose pode levar ao estresse oxidativo pelo aumento da produção de radicais livres, diminuição dos níveis intracelulares de antioxidantes ou redução da atividade enzimática antioxidante (FRASSETTO; SEBASTIAN, 2012; RUSTOM et al., 2003). Entretanto, nenhuma associação foi encontrada neste estudo entre o bicarbonato sérico e os produtos de oxidação lipídica e proteica. Possivelmente, a distribuição do bicarbonato sérico predominantemente dentro da faixa de normalidade pode ter contribuído para a ausência de diferenças entre esses componentes.

Os AOPPs são considerados marcadores de danos causados por proteínas oxidadas e mediadores pró-inflamatórios. Esses marcadores se acumulam na DRC e atuam como fator de risco independente para doença cardíaca nesta população. Além disso, os AOPPs intermeiam a ativação de monócitos associados à uremia e contribuem para a desregulação imune associada à uremia (MODARESI; NAFAR; SAHRAE, 2015).

Comparando-se o marcador de estresse oxidativo proteico no grupo portador de DRC com o grupo controle, observamos a existência de uma oxidação proteica maior nos pacientes com DRC. Rasool e colaboradores (2017) também encontraram valores superiores nos níveis de AOPP medidos nos pacientes com DRC em comparação aos controles assim como no estudo elaborado por Kutcha e colaboradores (2011). Os achados na literatura sugerem que os pacientes com problemas renais estão em um estado de estresse oxidativo proteico em comparação com controles saudáveis.

Em contrapartida, apesar do F2-IsoPs serem considerados um dos índices mais confiáveis de estresse oxidativo in vivo quando comparado com outros biomarcadores bem conhecidos (MILNE et al., 2007), não foram observadas diferenças na oxidação lipídica entre os grupos deste estudo. Da mesma forma, Gamboa e colaboradores não encontraram diferenças nas concentrações de isoprostanos medidas no grupo de pacientes portadores de DRC na fase pré-dialítica com o grupo controle. Já no estudo proposto por Small e colaboradores (2017), foram encontrados níveis elevados de F2-IsoPs (> 250 pg/mL).

Considera-se que o F2-IsoP é quimicamente estável e confiável, porém a variação biológica do isoprostano permanece sem caracterização e parece ser grande, como sugerem nossos resultados. A literatura mostra até que os níveis de

F2-IsoP podem variar de acordo com a hora do dia em amostras retiradas dos mesmos indivíduos em diferentes momentos (HELMERSSON; BASU, 2001). Tal informação é extremamente relevante considerando que o estresse oxidativo é um processo altamente dinâmico que pode mudar significativamente como resultado de tais influências.

Outro ponto relevante deste estudo foi a avaliação gasto energético de repouso dos participantes. Segundo a literatura, a DRC pode afetar o gasto energético total em um ou mais componentes, podendo causar o aumento ou diminuição da produção de energia (CUPPARI; IKIZLER, 2010).

Apesar da acidose metabólica aumentar o catabolismo de proteína e a degradação de aminoácidos, e consequentemente ser uma etapa metabólica responsável por consumir mais energia (AVESANI et al., 2004), associações entre o gasto energético de repouso e os níveis séricos de HCO_3 não foram observadas neste estudo e nem entre fator injúria e o HCO_3 . Novamente, a distribuição do bicarbonato sérico predominantemente dentro da faixa de normalidade pode ter contribuído para esta ausência de diferenças.

Quando comparamos os resultados obtidos com o GER medido no paciente portador de DRC com aqueles do grupo controle, também não encontramos diferença significativas. Similarmente, Monteon e colaboradores (1986) não observaram diferenças entre o GER medido por calorimetria nos pacientes com DRC e nos controles saudáveis. No caso do nosso estudo, podemos perceber pela avaliação do estado nutricional que os nossos pacientes estavam clinicamente estáveis o que pode justificar essa estabilidade do GER em comparação ao grupo controle.

Em contraste, Neyra e colaboradores (2003) observaram que o GER dos pacientes portadores de DRC medido por calorimetria indireta foi de 10% a 20% maior do que os valores previstos por estimativas, porém, quando comparados aos pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal, os valores do GER encontrados eram menores. Ainda, em oposição aos nossos achados, estudos na literatura vem mostrando uma redução do GER nos pacientes com DRC sem sinal de inflamação (RODRIGUES et al. 2016, AVESANI et al., 2004; PASSEY et al., 2003; O'SULLIVAN et al., 2002).

Ademais, em estudos prévios, apenas a ocorrência de inflamação aguda e diabetes mellitus levou a uma elevação no GER (UTAKA et al., 2005; AVESANI et

al., 2001). Com isso, os resultados sugerem que o GER de pacientes clinicamente estáveis com DRC é ligeiramente menor ou similar ao de indivíduos saudáveis. No entanto, em condições catabólicas como DM2 e inflamação, o GER pode estar aumentado.

A ingestão energética constitui um importante fator para assegurar um balanço nitrogenado neutro e, assim, permitir a manutenção de um estado nutricional adequado. Como não existe nenhum biomarcador simples para determinar a ingestão energética de um indivíduo, os métodos de auto-relato do consumo alimentar são amplamente utilizados. No entanto, é amplamente reconhecido que a ingestão de energia relatada muitas vezes subestima a ingestão de energia usual (CUPPARI; IKIZLER, 2010).

Avaliando-se a ingestão energética do nosso grupo com DRC, percebemos que o consumo calórico foi reduzido nesse grupo em comparação aos indivíduos saudáveis. Esse resultado é condizente com estudos prévios em que os pacientes com DRC têm mostrado uma ingestão calórica substancialmente inferior ao considerado adequado para manter a composição corporal e para alcançar o balanço nitrogenado neutro (BURROWES et al., 2005; AVESANI et al., 2005; KOPPLE et al., 2000; KOPPLE; MONTEON; SHAIK, 1986). Contudo, diferenças no consumo dos nutrientes pelos pacientes portadores de DRC em comparação aos indivíduos saudáveis não foram observadas segundo a normalização pelo conteúdo energético, com exceção da ingestão de cálcio.

Com base no princípio do equilíbrio energético, a ingestão de energia deve ser igual ao gasto energético medido em adultos com peso estável, de modo que a diferença entre a ingestão relatada e a medida em indivíduos estáveis é uma representação da subnotificação da ingestão de energia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002). Assim, no presente estudo, o índice de subnotificação encontrado foi semelhante aos estudos prévios os quais encontraram índices de subrelato na faixa entre 20% e 85% (CUPPARI; IKIZLER, 2010; AVESANI et al, 2005).

A recomendação de energia para pacientes portadores de DRC varia de 30 a 35 kcal/kg de peso ideal/dia (KDOQI, 2000). Um estudo realizado com pacientes renais crônicos nos estágios 3 e 4, encontrou uma ingestão média de 18 ± 7 kcal/kg/dia, resultado muito semelhante ao encontrado no nosso estudo. Durante 18 meses, esses pacientes receberam aconselhamento nutricional ambulatorial para aumentar a ingestão energética e, ao final do estudo, a ingestão média calórica se

manteve. Os autores concluíram que apesar do acompanhamento nutricional regular, os pacientes têm dificuldade em alcançar a recomendação de energia, fato que pode submetê-los a um maior risco nutricional (BARBOSA et al., 2010). Uma possível explicação seria o fato da anorexia ou a perda de apetite serem características presentes na uremia, um achado comum em pacientes com DRC (CUPPARI; IKIZLER, 2010).

Ademais, é de salientar que, mesmo em pacientes com DRC apresentando bom apetite, sem sinais de subnutrição ou excesso de adiposidade, a ingestão de energia relatada na literatura é em média cerca de 10 kcal/kg/dia abaixo dos valores recomendados (AVESANI et al., 2005). Tais dados são condizentes com os resultados mostrado neste estudo.

Esse é o primeiro estudo que faz a diferenciação no consumo de proteínas de fonte animal da vegetal para avaliar possíveis associações destas com os níveis de bicarbonato sérico, contudo, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados deste estudo. A primeira, nós estimamos o PRAL a partir de dados de registros alimentares usando equações previamente validadas, mas que podem estar sujeitas à ocorrência de vieses. Segundo, o desenho transversal do estudo também limita nossa capacidade de fazer inferências causais sobre o padrão alimentar e as variações no bicarbonato sérico. Terceiro, nós não avaliamos medidas diretas de excreção de ácidos na urina dos participantes, por limitações técnicas. Finalmente, na amostra avaliada não foi possível a comparação entre pacientes acidóticos e não acidóticos devido à pequena amostragem de pacientes com níveis séricos de bicarbonato abaixo das recomendações.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos resultados mostram que a carga ácida da dieta foi fortemente associada com os níveis séricos de bicarbonato. Esses resultados reforçam a possibilidade de que dietas com alto teor de carga ácida desempenham um papel relevante no equilíbrio ácido-base em pacientes portadores de doença renal crônica.

Encontramos também associações do bicarbonato sérico com a ingestão proteica, porém, estas foram mais fracas quando comparada com a carga ácida da dieta. Assim, sugere-se a necessidade de considerar mais cuidadosamente o equilíbrio no consumo de proteínas e álcalis, do que somente a ingestão proteica propriamente dita.

No que se refere à diferenciação das fontes proteicas, a proteína animal apresentou uma correlação inversa com o bicarbonato sérico e, segundo o modelo de regressão múltipla, foi selecionada como uma importante variável para determinar os níveis de bicarbonato no plasma.

O gasto energético de repouso e os marcadores de oxidação lipídica e proteica não apresentaram associações com os níveis séricos de bicarbonato. Nossos achados também mostraram que o gasto de energia em pacientes portadores de DRC clinicamente estáveis não diferiu dos indivíduos saudáveis.

Diante das evidências, temos que a prescrição de uma dieta com teor de proteínas reduzido segundo as diretrizes de nefrologia, associado à um aumento na proporção de proteínas de origem vegetal e ao aumento da ingestão de frutas e hortaliças, tem a capacidade de reduzir a quantidade de íons de hidrogênio no organismo, melhorando os parâmetros de acidez no sangue.

Nosso estudo traz informações que auxiliam na consolidação do uso da carga ácida da dieta como uma abordagem diferencial e complementar às outras estratégias no tratamento dietético da DRC, principalmente no que se refere à acidose metabólica. Estudos longitudinais em grandes populações representativas devem ser conduzidos para examinar uma relação causal potencial entre o PRAL e o aparecimento de acidose metabólica na Doença Renal Crônica.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ADEVA, M.M.; SOUTO, G. Diet-induced metabolic acidosis. **Clin Nutr**, v. 30, n. 4, p. 416-421, 2011.
- AGARWAL, R.; BILLS, J.E.; LIGHT, R.P. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox?". **Hypertension**, v. 56, n. 5, p. 893-900, 2010.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. **Circulation**, v. 106, p. 3142-3421, 2002.
- AMODU, A.; ABRAMOWITZ, M.K. Dietary acid, age, and serum bicarbonate levels among adults in the United States. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 8, n. 12, p. 2034-2042, 2013.
- ANDERSTAM, B.; ANN-CHRISTIN, B.H.; VALLI, A. et al. Modification of the oxidative stress biomarker AOPP assay: Application in uremic samples. **Clinica Chimica Acta**, v.393, p.114-118, 2008.
- AVESANI, C.M.; CUPPARI, L.; SILVA, A.C. et al. Resting energy expenditure in pre-dialysis diabetic patients. **Nephrol Dial Transpl**, v.16, n.3, p. 556-565, 2001.
- AVESANI, C.M.; DRAIBE, S.A.; KAMIMURA, M.A. et al. Decreased resting energy expenditure in non-dialysed chronic kidney disease patients. **Nephrol Dial Transplant**, v.19, n.12, p. 3091-3097, 2004.
- AVESANI, C.M.; KAMIMURA, M.A.; CUPPARI, L. Energy expenditure in chronic kidney disease patients. **J Ren Nutr**, v. 21, n.1, p. 27-30, 2011.
- AVESANI, C.M.; KAMIMURA, M.A.; DRAIBE, S.A.; CUPPARI, L. Is energy intake underestimated in nondialyzed chronic kidney disease patients? **J Ren Nutr**, v. 15, p. 159-165, 2005.
- AVILA, J.C.; LUZ, V.G.; ASSUMPÇÃO, D. et al Meat intake among adults: a population-based study in the city of Campinas, Brazil. A cross sectional study. **Sao Paulo Med J.**, v. 134, n. 2, p. 138-145, 2016.

ATAMER, A.; KOCYIGIT, Y.; ECDER, S.A. et al. Effect of oxidative stress on antioxidant enzyme activities, homocysteine and lipoproteins in chronic kidney disease. **J Nephrol**, v.21, n.6, p. 924-930, 2008.

AUSMAN, L.M.; OLIVER, L.M.; GOLDIN, B.R. et al. Estimated net acid excretion inversely correlates with urine pH in vegans, lacto-ovo vegetarians, and omnivores. **J Ren Nutr**, v.18, n.5, p. 456-465, 2008.

BALLMER, P.E.; MCNURLAN, M.A.; HULTER, H.N. et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. **J Clin Invest**, v.95, p.39-45, 1995.

BANERJEE, T.; CREWS, D.C.; WESSON, D.E. et al. Dietary acid load and chronic kidney disease among adults in the United States. **BMC Nephrol**, v.15, p.137, 2014.

BANERJEE, T.; CREWS, D.C.; WESSON, D.E. et al. High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. **J Am Soc Nephrol**, v.26, n.7, p.1693-1700, 2015.

BARBOSA, T.B.C.; MECENAS, A.S.; BARRETO, J.G. Avaliação longitudinal do estado nutricional de pacientes com doença renal crônica na fase não dialítica. **CERES**, v.5, n.3, p.127-137, 2010.

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, supl. 1, p. S181-S191, 2003.

BEETHAM, K.S.; HOWDEN, E.J.; SMALL, D.M. et al. Oxidative stress contributes to muscle atrophy in chronic kidney disease patients. **Redox Rep**, v.20, n.3, p.126-132, 2015.

BEREND, K.; DE VRIES, A.P.; GANS, R.O. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. **N Engl J Med**, v.371, p.1434-1445, 2014.

BERKEMEYER, S. The straight line hypothesis elaborated: case reference obesity, an argument for acidosis, oxidative stress, and disease conglomeration? **Med Hypotheses**, v.75, n.1, p.59-64, 2010.

BETO, J. A.; SCHURY, K. A.; BANSAL, V. K. Strategies to promote adherence to nutritional advice in patients with chronic kidney disease: a narrative review and commentary. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, v.9, p.21-33, 2016.

BURROWES, J.D.; LARIVE, B.; CHERTOW, G.M. et al. Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the Hemodialysis (HEMO) Study. **Nephrol Dial Transplant**, v.20, p.2765-2774, 2005.

CACHOFEIRO, V.; GOICOCHEA, M.; DE VINUESA, S.G. et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. **Kidney Int Suppl**, n.111, p.S4-S9, 2008.

CAO, W.; HOU, F.F.; NIE, J. AOPPs and the progression of kidney disease. **Kidney Int Suppl**, v.4, n.1, p.102-106, 2014.

CAMPBELL, K.L.; CARRERO, J.J. Diet for the Management of Patients With Chronic Kidney Disease; It Is Not the Quantity, but the Quality That Matters. **J Ren Nutr**, v.26, n.5, p.279-281, 2016.

CARVALHO, A.M.; CÉSAR, C.L.G.; FISBERG, R.M.; MARCHIONI, D.M. Meat Consumption in Sao Paulo – Brazil: Trend in the Last Decade. **PLoS One**, v.9, n.5, p.e96667, 2014.

CHAN, M.; KELLY, J.; BATTERHAM, M.; TAPSELL, L. A high prevalence of abnormal nutrition parameters found in predialysis end-stage kidney disease: is it a result of uremia or poor eating habits? **J Ren Nutr**, v.24, n.5, p.292-302, 2014.

CHAUVEAU, P.; COMBE, C.; FOUQUE, D.; APARICIO, M. Vegetarianism: advantages and drawbacks in patients with chronic kidney diseases. **J. Ren. Nutr**, v.23, n.6, p.399-405, 2013.

CHEN, W.; ABRAMOWITZ, M.K. Metabolic acidosis and the progression of chronic kidney disease. **BMC Nephrol**, v.15, p.55, 2014.

COMPHER, C.; FRANKENFIELD, D.; KEIM, N.; et al. Evidence Analysis Working Group. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. **J Am Diet Assoc**, v. 106, p. 881- 903, 2006.

CUPPARI, L.; IKIZLER, T.A. Energy balance in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Semin Dial**, v.23, n.4, p.373-377, 2010.

CUPPARI, L.; MEIRELES, M.S.; RAMOS, C.I.; KAMIMURA, M.A. Subjective global assessment for the diagnosis of protein-energy wasting in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. **J Ren Nutr**, v.24, n.6, p.385-389, 2014.

CUPISTI, A.; D'ALESSANDRO, C.; GESUALDO, L. et al. Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber, Alkali and Vitamin K1 Intake. **Nutrients**, v.9, n.5, p. pii: E444, 2017.

DE BRITO-ASHURST, I.; VARAGUNAM, M.; RAFTERY, M.J.; YAQOOB, M.M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. **J Am Soc Nephrol**, v.20, n.9, p.2075-2084, 2009.

DELLA GUARDIA, L.; ROGGI, C.; CENA, H. Diet-induced acidosis and alkali supplementation. **Int J Food Sci Nutr**, v.67, n.7, p.754-761, 2016.

DHONDUP, T.; QIAN, Q. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. **Blood Purif**, v.43, n.1-3, p.179-188, 2017.

DI IORIO, B.R.; DI MICCO, L.; MARZOCCO, S. Very Low-Protein Diet (VLPD) Reduces Metabolic Acidosis in Subjects with Chronic Kidney Disease: The "Nutritional Light Signal" of the Renal Acid Load. **Nutrients**, v.17, n.9, p. pii: E69, 2017.

DURNIN, J.V.G.A.; WOMERSLEY, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. **British Journal Nutrition**, Wallingford, v.32, n.1, p.77-97, 1974.

EUSTACE, J.A.; ASTOR, B.; MUNTNER, P.M. et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.65, n.3, p.1031-1040, 2004.

EVANS, P.D.; MCINTYRE, N.J.; FLUCK, R.J. et al. Anthropomorphic measurements that include central fat distribution are more closely related with key risk factors than BMI in CKD stage 3. **PLoS One**, v.7, n.4, p. e34699, 2012.

FILIPOWICZ, R.; BEDDHU, S. Optimal Nutrition for Predialysis Chronic Kidney Disease. **Adv Chronic Kidney Dis**, v.20, n.2, p.175-180, 2013.

FRASSETTO, L.A.; TODD, K.M.; MORRIS, R.C.J.R.; SEBASTIAN, A. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. **Am J Clin Nutr**, v.68, p.576-583, 1998.

FRASSETTO, L.A.; SEBASTIAN, A. How metabolic acidosis and oxidative stress alone and interacting may increase the risk of fracture in diabetic subjects. **Med Hypotheses**, v.79, n.2, p.189-192, 2012.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 34, p. 2540-2545, 1981.

GAMBOA, J.L.; BILLINGS, F.T.; BOJANOWSKI, M.T. et al Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. **Physiol Rep**, v.4, n.9, p.e12780, 2016.

GOODMAN, A.D.; LEMANN, J.Jr.; LENNON, E.J.; RELMAN, A.S. Production, excretion, and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. **J Clin Invest**, v.44, p.495-506, 1965.

GORAYA, N.; SIMONI, J.; JO, C.; WESSON, D.E. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. **Kidney Int**, v.81, n.1, p. 86-93, 2012.

GORAYA, N.; SIMONI, J.; JO, C.; WESSON, D.E. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.8, p.371–381, 2013.

GORAYA, N.; SIMONI, J.; JO, C.; WESSON, D.E. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. **Kidney Int**, v.86, n.5, p.1031-1038, 2014.

GOSMANOVA, E.O.; LE, N.A. Cardiovascular Complications in CKD Patients: Role of Oxidative Stress. **Cardiol Res Pract**, v.2011, p.156326, 2011.

GONZÁLEZ-PARRA, E.; GRACIA-IGUACEL, C.; EGIDO, J.; ORTIZ, A. Phosphorus and nutrition in chronic kidney disease. **Int J Nephrol**, v.2012, p. 597605, 2012.

GLUBA-BRZÓZKA, A.; FRANCZYK, B.; RYSZ, J. Vegetarian Diet in Chronic Kidney Disease-A Friend or Foe. **Nutrients**, v.9, n.4, p.E374, 2017.

GÜNAL, S.Y.; USTÜNDAĞ, B.; GÜNAL, A.I'. The assessment of oxidative stress on patients with chronic renal failure at different stages and on dialysis patients receiving different hypertensive treatment. **Indian J Clin Biochem**, v.28, n.4, p.390-395, 2013.

GUPTA, L.K.; SAHNI, N. Dietary antioxidants and oxidative stress in predialysis chronic kidney disease patients. **J Nephropathol**, v.1, n.3, p.134-142, 2012.

GURNEY, J.M.; JELLIFFE, D.B. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. **Am J Clin Nutr**, v.26, p.912-915, 1973.

HAMM, L.L.; NAKHOUL, N.; HERING-SMITH, K.S. Acid-Base Homeostasis. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.10, n.12, p.2232-2242, 2015.

HARRIS, J.A.; BENEDICT, F.G. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.4, n.12, p. 370–373, 1918.

HARRISON, G.G.; BUSKIRK, E.R.; CARTER, J.E.L. et al. Skinfold thicknesses and measurement technique. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics Books; p. 55-70, 1988.

HELMERSSON, J.; BASU, S. F2-isoprostane and prostaglandin F2 α metabolite excretion rate and day to day variation in healthy humans. **Prostag Leukotr Ess Fatty Acids**, v.65, n.2, p.99–102, 2001.

HILL, N.R.; FATOBA, S.T.; OKE, J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease—A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v.11, n.7, p. e0158765, 2016.

HUSTON, H.K.; ABRAMOWITZ, M.K.; ZHANG, Y. et al. Net endogenous acid production and mortality in NHANES III. **Nephrology** (Carlton), v.20, n.3, p.209-215, 2015.

IKIZLER, H.O.; ZELNICK, L.; RUZINSKI, J. et al. Dietary Acid Load is Associated With Serum Bicarbonate but not Insulin Sensitivity in Chronic Kidney Disease. **J Ren Nutr**, v.26, n.2, p.93-102, 2016.

INSTITUTE OF MEDICINE/FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Aminoacids (Macronutrients). Washington: **National Academy Press**, 2002: 114

JENSEN, M.D.; RYAN, D.H.; APOVIAN, C.M. et al. AHA/ADD/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. **Circulation**, v.129, n. 25 Suppl 2, p. S102–S138, 2013.

JOINT, F.A.O. et al. Energy and protein requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNU expert Consultation. **Energy and Protein Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation.**, 1985.

KALANTAR-ZADEH, K.; MEHROTRA, R.; FOUQUE, D. et al. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. **Semin Dial**, v.17, p.445–465, 2004.

KANDA, E.; AI, M.; KURIYAMA, R.; YOSHIDA, M.; SHIIGAI, T. Dietary acid intake and kidney disease progression in the elderly. **Am J Nephrol**, v.39, n.2, p. 145-152, 2014.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney inter**, v.3, p.1-150, 2013.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis**, v.39, p. S1-266, 2002.

KHAIRALLAH, P.; SCIALLA, J.J. Role of Acid-Base Homeostasis in Diabetic Kidney Disease. **Curr Diab Rep**, v.17, n.4, p.28, 2017.

KOPPLE, J.D.; GREENE, T.; CHUMLEA, W.C. et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. **Kidney Int**, v.57, p1688–1703, 2000.

KOPPLE, J.D.; KALANTAR-ZADEH, K.; MEHROTRA, R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. **Kidney Int Supp**, n.95, p.S21-7, 2005.

KOPPLE, J.D.; MONTEON, F.J.; SHAIB, J.K. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. **Kidney Int**, v.29, p.734–742, 1986.

KOVESDY, C.P.; FURTH, S.; ZOCCALI C. et al. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. **Clin Kidney J**, v.10, n.1, p.1-8, 2017.

KRAUT, J.A.; KURTZ, I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics and treatment. **Am J Kidney Dis**, v.45, p.978-993, 2005.

KRAUT, J.A.; MADIAS, N.E. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. **Am J Kidney Dis**, v.67, n.2, p.307-17, 2016.

KRUPP, D.; SHI, L.; REMER, T. Longitudinal relationships between diet-dependent renal acid load and blood pressure development in healthy children. **Kidney Int**, v.85, n.1, p.204-210, 2014.

KUCHTA, A.; PACANIS, A.; KORTAS-STEMPAK, B. et al. Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. **Kidney Blood Press Res**, v.34, n.1, p.12-19, 2011.

KUO, C.C.; YEH, H.C.; CHEN, B. et al. Prevalence of Metformin Use and the Associated Risk of Metabolic Acidosis in US Diabetic Adults With CKD: A National Cross-Sectional Study. **Medicine (Baltimore)**, v.94, n.51, p.e2175, 2015.

LEAL, V.O.; LEITE JUNIOR, M.; MAFRA, D. Metabolic acidosis in chronic kidney disease: the nutritional approach. **Rev. Nutr.**, Campinas, v.21, n.1, p.93-103, 2008.

LEAL, V.O.; DELGADO, A.G.; LEITE, M. Jr. et al. Influence of renal function and diet on acid-base status in chronic kidney disease patients. **J Ren Nutr**, v.19, n.2, p.178-182, 2009.

LEE, S.W.; KIM, H.J.; KWON, H.K. et al. Agreements between indirect calorimetry and prediction equations of resting energy expenditure in end-stage renal disease patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Yonsei Med J**, v.49, n.2, p.255-264, 2008.

LEMMANN, J. Jr. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. **Nephron**, v.81, n.Cuppl1, p.18-25, 1999.

LEWERENZ, J.; DARGUSCH, R.; MAHER, P. Lactacidosis modulates glutathione metabolism and oxidative glutamate toxicity. **J Neurochem**, v.113, n.2, p.502-514, 2010.

LITZOW, J.R.; LEMANN, J. JR.; LENNON, E.J. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. **J J Clin Invest**, v.46, n.2, p.280-286, 1967.

LIU, B.; HOU, X.; ZHOU, Q. et al. Detection of advanced oxidation protein products in patients with chronic kidney disease by a novel monoclonal antibody. **Free Radic Res**, v.45, n.6, p.662-671, 2011.

LONG, C.L.; SCHAFFEL, N.; GEIGER, J.W. et al. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v.3, n.6, p.452-456, 1979.

MAHAJAN, A.; SIMONI, J.; SHEATHER, S.J. et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. **Kidney Int**, v.78, p.303-309, 2010.

MCDONIEL, S. O. A systematic review on use of a handheld indirect calorimeter to assess energy needs in adults and children. **Int J Sport Nutr**, v.17, p.491-500, 2007.

METGES, C.C.; BARTH, C.A. Metabolic consequences of a high dietary-protein intake in adulthood: assessment of the available evidence. **J Nutr**, v.130, n.4, p.886–889, 2000.

MILNE, G.L.; SANCHEZ, S.C.; MUSIEK, E.S.; MORROW, J.D. Quantification of F2-isoprostanes as a biomarker of oxidative stress. **Nat Protoc**, v.2, n.1, p.221-226, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia Alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. 1st ed. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2008.

MISRA, M. Pro Higher serum bicarbonate in dialysis patients is protective. **Nephrol Dial Transplant**, v.31, n.8, p.1220-1224, 2016.

MODARESI, A.; NAFAR, M.; SAHRAE, Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. **Iran J Kidney Dis**, v.9, n.3, p.165-179, 2015.

MOE, S.M.; ZIDEHSARAI, M.P.; CHAMBERS, M.A. et al. Vegetarian Compared with Meat Dietary Protein Source and Phosphorus Homeostasis in Chronic Kidney Disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.6, n.2, p.257–264, 2011.

MOGHADAM, S.K.; BAHADORAN, Z.; MIRMIRAN, P. et al. Association between Dietary Acid Load and Insulin Resistance: Tehran Lipid and Glucose Study. **Prev Nutr Food Sci**, v.21, n.2, p.104–109, 2016.

MONTEON, F.J.; LAIDLAW, S.A.; SHAI, J.K.; KOPPLE, J.D. Energy expenditure in patients with chronic renal failure. **Kidney Int**, v.30, n.5, p.741-747, 1986.

MORROW, J. D. et al. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non cyclooxygenase free-radical catalyzed mechanism. **Proc Natl Acad Sci**, v.87, p.9383–9387, 1990.

MOVILLI, E.; VIOLA, B.F.; CAMERINI, C. et al. Correction of metabolic acidosis on serum albumin and protein catabolism in hemodialysis patients. **J Ren Nutr**, v.19, n.2, p.172-177, 2009.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KDOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis**, v.35, n.suppl 2, p.1-140, 2000.

NAVANEETHAN, S.D.; SCHOLD, J.D.; ARRIGAIN, S. et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.6, p.2395–2402, 2011.

NAVANEETHAN, S.D.; KIRWAN, J.P.; ARRIGAIN, S.; SCHOLD, J.D. Adiposity measures, lean body mass, physical activity and mortality: NHANES 1999-2004. **BMC Nephrol**. 2014 Jul 8;15:108. doi: 10.1186/1471-2369-15-108.

NEYRA, R.; CHEN, K.Y.; SUN, M. et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v.27, n.1, p.36-42, 2003.

NOORI, N.; SIMS, J.J.; KOPPLE, J.D. et al. Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. **Iran J Kidney Dis**, v.4, n.2, p.89-100, 2010.

OJO, A. Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v.125, p.229-246, 2014.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Saúde, bem-estar e envelhecimento – **O Projeto SABE no Município de São Paulo**: uma abordagem inicial. Brasília, 2003.

ORTEGA, L.M.; AURORA, S. Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease: incidence, pathogenesis, and therapeutic options. **Nefrologia**, v. 32, n. 6, p. 724-730, 2012.

O'SULLIVAN, A.J.; LAWSON, J.A.; CHAN, M.; KELLY, J.J. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. **Am J Kidney Dis**, v.39, n.2, p. 369-375, 2002.

PALMER, B.F.; CLEGG, D.J. Achieving the benefits of a high-potassium, paleolithic diet, without the toxicity. **Mayo Clin. Proc**, v.91, p.496–508, 2016.

PASSEY, C. Reducing the Dietary Acid Load: How a More Alkaline Diet Benefits Patients With Chronic Kidney Disease. **J Ren Nutr**, v.27, n.3, p.151-160, 2017.

PASSEY, C.; BUNKER, V.; JACKSON, A.; LEE, H. Energy balance in predialysis patients on a low-protein diet. **J Ren Nutr**, v.13, n.2, p.120-125, 2003.

PAVLOVIĆ, D.; SAVIĆ-RADOJEVIĆ, A.; PLJEŠA-ERCEGOVAC, M. et al. Biomarkers of oxidative damage and antioxidant enzyme activities in pre-dialysis Balkan endemic nephropathy patients. **Int Urol Nephrol**, v.48, n.2, p.257-263, 2016.

PICKERING, W.P.; PRICE, S.R.; BIRCHER, G. et al. Nutrition in CAPD: Serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. **Kidney Int**, v.61, p.1286–1292, 2002.

RAPHAEL, K.L.; ZHANG, Y.; YING, J.; GREENE, T. Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. **Nephrology**, v.19, n.10, p. 648-654, 2014.

RAPHAEL, K.L.; WEI, G.; BAIRD, B.C. et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. **Kidney Int**, v.79, n.3, p.356–362, 2011.

RAPHAEL, K.L.; ZHANG, Y.; WEI, G. et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. **Nephrol. Dial. Transplant**, v.28, n.5, p.1207–1213, 2013.

RANGANATHAN, N.; RANGANATHAN, P.; FRIEDMAN, E.A. et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. **Adv Ther**, v.27, n.9, p.634-47, 2010.

RASOOL, M.; ASHRAF, M.A.; MALIK, A. et al. Comparative study of extrapolative factors linked with oxidative injury and anti-inflammatory status in chronic kidney disease patients experiencing cardiovascular distress. **PLoS One**, v.12, n.2, p.e0171561, 2017.

RASTEGAR, M.; NAGAMI, G.T. Non-Anion Gap Metabolic Acidosis: A Clinical Approach to Evaluation. **Am J Kidney Dis**, v.69, n.2, p.296-301, 2017.

REMER, T.; MANZ, F. Dietary protein as a modulator of the renal net acid excretion capacity: Evidence that an increased protein intake improves the capability of the kidney to excrete ammonium. **J Nutr Biochem**, v.6, p.431–437, 1995.

RIELLA, M. C.; RIELLA, L.V.; RIELLA, C.V.; PACHALY, M.A. Metabolismo Ácidobásico. In: RIELLA, M.C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrolíticos**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 168-195, 2010.

ROCCO, J.R. Diagnóstico dos Distúrbios do Metabolismo Ácido-base. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v.15, n.4, p.184, 2003.

RODRIGUES, J. C. D.; LAMARCA, F.; OLIVEIRA, C. L.; AVESANI, C. M. Estimativa das necessidades energéticas em pacientes com doença renal crônica. **Ver Nutr**, Campinas, v. 26, n. 1, p.97–107, 2013.

RODRIGUES, C.Q.D.; SANTOS, J.A.P.; QUINTO, B.M.R. et al. Impact of metabolic syndrome on resting energy expenditure in patients with chronic kidney disease. **Clin Nutr ESPEN**, v.15, p.107-113, 2016.

ROSADO, E.L.; MONTEIRO, J.B.R. Obesidade e a Substituição de Macronutrientes da Dieta. **Rev Nutr**, v.14, n.2, p.145-52, 2001.

ROOZBEH, J.; SHAHRIYARI, B.; AKMALI, M. et al. Comparative effects of silymarin and vitamin E supplementation on oxidative stress markers, and hemoglobin levels among patients on hemodialysis. **Ren Fail**, v. 33, n.2, p.118-23, 2011.

RUSTOM, R.; WANG, B.; MCARDLE, F. et al. Oxidative stress in a novel model of chronic acidosis in LLC-PK1 cells. **Nephron Exp Nephrol**, v.95, n.1, p.e13-23, 2003.

SARGENT, J.A.; GOTCH, F.A. Mass balance: A quantitative guide to clinical nutritional therapy I. The predialysis patient with renal disease. **J Am Diet Assoc**, v. 75, n.5, p.547-51, 1979.

SARIC, T.; GRAEF, C. I.; GOLDBERG, A. L. Pathway for degradation of peptides generated by proteasomes: a key role for thimet oligopeptidase and other metallopeptidases. **J. Biol. Chem**, v.279, p.46723–46732, 2004.

SCHOFIELD, W.N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. **Hum Nutr Clin Nutr**, v.39, n.Suppl1, p.5-41, 1985.

SCIALLA, J.J.; ANDERSON, C.A. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? **Adv Chronic Kidney Dis**, v.20, n.2, p.141-149, 2013.

Scialla JJ. The balance of the evidence on acid-base homeostasis and progression of chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.88, n.1, p.9-11, 2013.

SCIALLA, J.J.; APPEL, L.J.; ASTOR, B.C. et al. Estimated net endogenous acid production and serum bicarbonate in African Americans with chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol**, v.6, n.7, p.1526-1532, 2011.

SCIALLA, J.J.; APPEL, L.J.; ASTOR, B.C. et al. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. **Kidney Int**, v.82, p.106-112, 2012^a.

SCIALLA, J.J.; APPEL, L.J.; WOLF, M. et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. **J. Ren. Nutr**, v. 22, n.4, p.379–388, 2012b.

SCIALLA, J.J.; ASPLIN, J.; DOBRE, M. et al. Higher net acid excretion is associated with a lower risk of kidney disease progression in patients with diabetes. **Kidney Int**, v.91, n.1, p.204-215, 2017.

SEBASTIAN, A.; FRASSETTO, L.A.; SELLMEYER, D.E. et al. Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors. **Am J Clin Nutr**, v.76, n.6, p.1308–1316, 2002.

SEIFTER, J.L.; CHANG, H.Y. Disorders of Acid-Base Balance: New Perspectives. **Kidney Dis (Basel)**, v.2, n.4, p.170-186, 2017.

SESSO, R.C.; LOPES, A.A.; THOMÉ, F.S. et al. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. **J BrasNefrol**, v.33, n.4, p.442-447, 2011.

SHAH, S.N.; ABRAMOWITZ, M.; HOSTETTER, T.H. et al. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. **Am J Kidney Dis**, v.54, p.270–277, 2009.

SIGNORINI, L.; GRANATA, S.; LUPO, A. ET al. New Potential Weapons against Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. **Int J Mol Sci**, v.18, n.7, p.E148, 2017.

SIRI, W.E. Body composition from fluid spaces and density analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A. Techniques for measuring body composition. Washington, DC: **National Research Council**, p. 223-44, 1961.

SMALL, D.M.; BEETHAM, K.S.; HOWDEN, E.J. et al. Effects of exercise and lifestyle intervention on oxidative stress in chronic kidney disease. **Redox Rep**, v.22, n.3, p.127-136, 2017.

SRIDHARAN, S.; WONG, J.; VILAR, E.; FARRINGTON, K. Comparison of energy estimates in chronic kidney disease using doubly-labelled water. **J Hum Nutr Diet**, v.29, n.1, p.59-66, 2016.

STEIBER, A.L.; KALANTAR-ZADEH, K.; SECKER, D. et al. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review **J Ren Nutr**, v.14, n.4, p.191-200, 2004.

STROHLE, A.; HAHN, A.; SEBASTIAN, A: Estimation of the diet-dependent net acid load in 229 worldwide historically studied hunter-gatherer societies. **Am J Clin Nutr**, v.91, n.2, p.406–412, 2010.

URIBARRI, J.; DOUYON, H.; OH, M.S. A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. **Kidney Int**, v.47, n.2, p.624-627, 1995.

UTAKA, S.; AVESANI, C.M.; DRAIBE, S.A. et al. Inflammation is associated with increased energy expenditure in patients with chronic kidney disease. **Am J Clin Nutr**, v.82, n.4, p.801e5, 2005.

VAN DEN BERG, E.; ENGBERINK, M.F.; BRINK, E.J.; et al. Dietary acid load and metabolic acidosis in renal transplant recipients. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol**, v.7, n.11, p.1811–1818, 2012.

VALLET, M.; METZGER, M.; HAYMANN, J.P. et al. Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease. **Kidney Int**, v.88, n.1, p.137-145, 2015.

VEJAKAMA, P.; INGSATHIT, A.; MCEVOY, M. et al. Progression of chronic kidney disease: an illness-death model approach. **BMC Nephrol**, v.18, n.1, p.205(1):205, 2017.

VEROVE, C.; MAISONNEUVE, N.; EL AZOUZI, A. et al. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. **J Ren Nutr**, v.12, n.4, p.224-228, 2002.

VOLP, A.C.P.; OLIVEIRA, E.F.C.; ALVES, M.R.D. et al. Energy expenditure components and evaluation methods. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, n. 3, 2011.

WANG, X.H.; MITCH, W.E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. **Nat Rev Nephrol**, v.10, n.9, p.504-516, 2014.

WEINER, I.D.; VERLANDER, J.W. Role of NH₃ and NH₄⁺ transporters in renal acid-base transport. **Am J Physiol Renal Physiol**, v.300, n.1, p.F11-23, 2011.

WEIR, J.B. New methods for calculating metabolic rate with special references to protein metabolism. **J Physiol**, v.109, n.1-2, p.1-9, 1949.

WELTMAN, A.; SEIP, R.L.; TRAN, Z.V. Practical assessment of body composition in adult obese males. **Hum Biol**, v.59, p.523–55, 1987.

WEN, M.S.; WANG, C.Y.; LIN, S.L.; HUNG, K.C. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. **PLoS One**, v.8, n.5, p.e64025, 2013.

WESSON, D.E.; SIMONI, J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. **Kidney Int**, v.78, p.1128– 1135, 2010.

WHITEHOUSE, W.; QUIMBY, J.; WAN, S. et al. Urinary F2 -Isoprostanes in Cats with International Renal Interest Society Stage 1-4 Chronic Kidney Disease. **J Vet Intern Med**, v.31, n.2, p.449-456, 2017.

WILLIAMS, R.S.; KOZAN, P.; SAMOCHA-BONET, D. The role of dietary acid load and mild metabolic acidosis in insulin resistance in humans. **Biochimie**, v.124, p.171-177, 2016.

WITKO-SARSAT, V. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. **Kidney International**, v.49, p.1304-1313, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPERT COMMITTEE ON PHYSICAL STATUS. The use and interpretation of anthropometry. **Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry** – Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: Preventing and managing the global epidemic** – Report of WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.

WORKENEH, B.T.; RONDON-BERRIOS, H.; ZHANG, L. et al. Development of a diagnostic method for detecting increased muscle protein degradation in patients with catabolic conditions. **J Am Soc Nephrol**, v.17, n.11, p.3233-3239, 2006.

ZATZ, R.; REBOUÇAS, N. A.; MALNIC, G. Fundamentos de equilíbrio ácido-base e mecanismos de acidificação urinária. In: ZATZ, R.; SEGURO, A. C.; MALNIC, G. **Bases Fisiológicas da Nefrologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2011. Cap 09. p. 197-221.

ZHA, Y.; QIAN, Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p.E208, 2017.

ZOCCALI, C.; TORINO, C.; TRIPEPI, G.; MALLAMACI, F. Assessment of obesity in chronic kidney disease: what is the best measure? **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.21, n.6, p.641-646, 2012.

YANG, X.B.; HOU, F.F.; WU, Q. et al. Increased levels of advanced oxidation protein products are associates with atherosclerosis in chronic kidney disease. **Zhonghua Nei Ke Za Zhi**, v.44, n.5, p.342-346, 2005.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP/USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ingestão proteica para o equilíbrio ácido básico em pacientes nos estágios 3 e 4 da doença renal crônica.

Pesquisador: Larissa Rodrigues Neto Angélico

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 07052413.1.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 358.478

Data da Relatoria: 31/07/2013

Apresentação do Projeto:

O estudo enfoca a Doença Renal Crônica como um problema de saúde mundial e a manutenção da nutrição neste contexto como um aspecto relevante na preparação do paciente para iniciar a diálise, tendo em vista que a acidose metabólica é uma complicação comum em indivíduos renais crônicos nos estágios 3-5, capaz de produzir repercussões negativas no estado proteico-energético desses pacientes. Dessa forma, pretende-se investigar a qualidade e quantidade da ingestão proteica, uma vez que esta pode contribuir para o desenvolvimento da acidose e causar ainda o aumento do estresse oxidativo e inflamação, resultando em alterações no gasto energético de repouso com consequente prejuízo nutricional desses pacientes. Justifica-se a realização do estudo pois o mesmo pode trazer subsídios para a assistência nutricional ao paciente portador de Doença Renal Crônica no sentido de manter sua estabilidade metabólica. Está fundamentado em referências atualizadas e pertinentes.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a ingestão proteica em aspectos qualitativos e quantitativos que contribuam para manter melhores níveis de bicarbonato sérico e caracterizar estresse oxidativo proteico, inflamação e gasto energético em pacientes não dialíticos nos estágios 3 e 4 da Doença Renal Crônica.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 358.478

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O TCLE esclarece os riscos e desconfortos relacionados ao procedimentos de coleta de sangue e ao exame de calorimetria indireta. Os benefícios descritos são relacionados à contribuição dos participantes para uma melhor compreensão da associação entre a ingestão proteica e acidose metabólica nos pacientes com Doença Renal Crônica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo transversal, conduzido com 100 pacientes em estágios 3 e 4 da Doença Renal Crônica e 30 participantes serão recrutados entre a população sadia para o grupo controle, com pareamento com os grupos de pacientes em relação ao IMC (Índice de Massa Corpórea) e faixa etária. Para cada participante será aplicado um protocolo de avaliação geral, preenchido por meio de questões dirigidas ao paciente ou revisão de prontuário. Nesse protocolo serão coletados dados demográficos e dados clínicos (comorbidades associadas e estadiamento da DRC). Além dessas informações serão coletados dados antropométricos, incluindo a composição corporal (peso, altura, prega cutânea do tríceps, bíceps, subescapular e supra-iliaca, circunferência abdominal, circunferência do braço), bioquímicos (gasometria venosa, ureia, creatinina plasmática, ácido úrico, albumina, proteínas totais, hemograma, ferritina, ferro sérico, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade, triglicerídeo, glicemia, fósforo, potássio, cálcio ionizado, cálcio total, proteína C reativa, hormônio paratormônio e isoprostanos séricos, de consumo alimentar (por meio do registro de ingestão diária de cada participante por 3 dias), PNA (Equivalente proteico do aparecimento do nitrogênio, por meio da dosagem do nitrogênio ureico em urina de 24 horas), além da estimativa da carga ácida da dieta, oxidação proteica, inflamação e gasto energético de cada participante. Para as medidas da taxa metabólica basal será utilizada a técnica de calorimetria indireta. Será realizada a análise por meio de testes estatísticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além das modificações realizadas anteriormente, foi adequada a descrição da recusa inócua e incluído a solicitação de autorização para utilização de dados do prontuário médico no TCLE dirigido aos pacientes com Doença Renal Crônica.

Recomendações:

Este parecer foi avaliado anteriormente, com último parecer de julho de 2013, ainda com necessidade de algumas adequações no projeto e TCLE para sua aprovação. Todas as solicitações foram atendidas, sendo este protocolo considerado aprovado, com a versão 3 do TCLE para o grupo controle e versão 4 para o grupo de pacientes com Doença Renal Crônica.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 358.478

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa pode ser considerado aprovado, assim como o TCLE para o grupo controle versão 3 e o TCLE para o grupo de pacientes com Doença Renal Crônica versão 4 datado de 30/07/2013.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRAO PRETO, 13 de Agosto de 2013

Assinador por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO B – Avaliação Subjetiva Global de 7 pontos

Avaliação Global Subjetiva - 7 pontos																				
Paciente: _____		Data: _____																		
HISTÓRIA																				
		Pontuação: 1 a 7																		
PESO/MUDANÇA DE PESO 1. Peso anterior (kg) _____ (peso seco de 6 meses atrás) Peso atual (kg) _____ (peso seco hoje) Perda de peso/últimos 6 meses _____ (%)/_____ (Kg): perda desde início ou da última AGS. 2. Mudança de peso nas últimas 2 semanas: _____ Sem mudança _____ Aumento _____ Redução																				
INGESTÃO ALIMENTAR Sem mudança (adequada): _____ Sem mudança (inadequada) _____ 1. Mudança: ingestão reduzida: _____ proteína: _____ kcal: _____ tempo observado _____ Apenas líquida: _____ Líquida hipocalórica: _____ Jejum: _____																				
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS <table border="0"> <thead> <tr> <th>Sintomas</th> <th>Frequência</th> <th>Duração</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>_____ Nenhum</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Anorexia</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Náusea</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Vômito</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Diarréia</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table> Frequência: Nunca, diariamente, 2 a 3x/semana; 1 a 2 x/semana Duração: > 2 semanas/< 2 semanas		Sintomas	Frequência	Duração	_____ Nenhum	_____	_____	_____ Anorexia	_____	_____	_____ Náusea	_____	_____	_____ Vômito	_____	_____	_____ Diarréia	_____	_____	
Sintomas	Frequência	Duração																		
_____ Nenhum	_____	_____																		
_____ Anorexia	_____	_____																		
_____ Náusea	_____	_____																		
_____ Vômito	_____	_____																		
_____ Diarréia	_____	_____																		
CAPACIDADE FUNCIONAL <table border="0"> <thead> <tr> <th>Descrição</th> <th>Duração</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>_____ Sem alteração</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Com alteração</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Dificuldade para deambular</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Dificuldade em realizar atividades (aquelas "normais" ao paciente)</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Atividade leve</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Sentado/acamado com pouca ou nenhuma atividade</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>_____ Melhora para realizar atividades</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table>		Descrição	Duração	_____ Sem alteração	_____	_____ Com alteração	_____	_____ Dificuldade para deambular	_____	_____ Dificuldade em realizar atividades (aquelas "normais" ao paciente)	_____	_____ Atividade leve	_____	_____ Sentado/acamado com pouca ou nenhuma atividade	_____	_____ Melhora para realizar atividades	_____			
Descrição	Duração																			
_____ Sem alteração	_____																			
_____ Com alteração	_____																			
_____ Dificuldade para deambular	_____																			
_____ Dificuldade em realizar atividades (aquelas "normais" ao paciente)	_____																			
_____ Atividade leve	_____																			
_____ Sentado/acamado com pouca ou nenhuma atividade	_____																			
_____ Melhora para realizar atividades	_____																			
DOENÇAS E COMORBIDADES RELACIONADAS COM AS NECESSIDADES NUTRICIONAIS Diagnóstico principal: _____ Comorbidades: _____ Requerimento: _____ Normal: _____ Aumentado: _____ Reduzido: _____ Estresse metabólico agudo: _____ Nenhum: _____ Baixo: _____ Moderado: _____ Elevado: _____																				
EXAME FÍSICO																				
_____ Redução de gordura subcutânea (tríceps, bíceps, peito, abaixo dos olhos) Todas áreas: _____ Algumas áreas: _____ _____ Redução de muscular (têmporas, clavículas, escápulas, costela, quadríceps, panturrilha, joelho e interósseos) Todas áreas: _____ Algumas áreas: _____ _____ Edema (relacionado à desnutrição/usar este item para avaliar mudança de peso)																				
Pontuação Geral																				
Risco muito leve para desnutrição a bem nutrido = 6 a 7 para maioria das categorias ou com melhora continuada ou significativa.																				
Desnutrição leve a moderada = 3, 4 ou 5. Sem sinais evidentes de desnutrição severa ou de estado nutricional normal.																				
Desnutrição grave = 1 ou 2 na maioria das categorias/com sinais importantes de desnutrição.																				

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo de pacientes portadores de doença renal crônica.

Universidade de São Paulo
Faculdade de medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Clínica Médica

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar do projeto **"Ingestão protéica para o equilíbrio ácido básico em pacientes nos estágios 3 e 4 da doença renal crônica"**.

Indivíduos com doença renal crônica frequentemente apresentam acidez no sangue, a qual pode resultar em prejuízo nutricional. Uma dieta inadequada pode contribuir para o aparecimento dessa acidez. Assim, o objetivo do estudo é investigar a sua dieta, em busca de alimentos que poderiam colaborar para o desenvolvimento dessa acidez e resultar em um estado nutricional pior.

Caso aceite participar dessa pesquisa, suas medidas corporais serão avaliadas (peso, altura, pregas cutâneas, circunferências abdominal e do braço). Você mesmo deverá coletar sua urina de um dia inteiro, em um frasco fornecido por nós, que você levará para casa, no qual mediremos o volume de urina e dosaremos um componente que permitirá determinar a sua ingestão de proteína.

Para o estudo também vamos fazer um exame que se chama calorimetria indireta que mede sua energia gasta durante todo o dia. Para este exame você deverá estar em jejum de 2 a 3 horas e permanecer em repouso por 30 minutos antes do início do procedimento. Durante o exame você deverá respirar em uma máscara por 30 minutos, o que pode trazer um pequeno desconforto.

Para sabermos como se alimenta, você deverá escrever todos os alimentos e bebidas consumidos durante três dias, sendo dois dias durante a semana e um no final de semana, que deverão ser entregues no dia da avaliação nutricional. Desses 3 registros, 1 deverá ser anotado no mesmo dia em que fizer a coleta de urina. Para fazer essa anotação você será treinado por um nutricionista.

Você também precisará passar por uma coleta de sangue em jejum, na qual serão coletados três tubos de sangue (mais ou menos três colheres de sopa). A coleta de sangue em veia do braço será feita com seringa e pode trazer algum desconforto e talvez a formação de uma mancha roxa no local.

Estes exames serão realizados em um dia útil e, se precisar, você receberá o dinheiro para cobrir passagens e uma refeição do dia. Além disso, gostaria da solicitação para utilização dos dados de seu prontuário médico.

O senhor(a) pode concordar ou não em participar da pesquisa. Você terá todos os esclarecimentos que precisar, em qualquer etapa do estudo, e poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento, a qualquer momento da pesquisa. Caso decida retirar o seu consentimento durante a pesquisa, isso não acarretará em nenhum prejuízo no seu atendimento no serviço. Terá também a garantia de sigilo dos resultados e de todas as informações a seu respeito.

Poderei esclarecer dúvidas a qualquer momento, assim me coloco a disposição pelos telefones (16) 3623-4496 e (16) 9256-9994 ou por e-mail larissa.angeloco@usp.br.

Eu, _____, RG do participante/Responsável _____, declaro ter compreendido o termo de consentimento acima e concordo em participar voluntariamente da pesquisa "Ingestão protéica para o equilíbrio ácido básico em pacientes nos estágios 3 e 4 da doença renal crônica".

Data:

Participante/Responsável

Pesquisadora Responsável: _____
Larissa Rodrigues N. Angélico
(16) 3623-4496 ou 99256-9994

Orientadora da pesquisa: _____
Profa. Dra. Paula Garcia Chiarello
(16) 36023097

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.

**Universidade de São Paulo
Faculdade de medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Clínica Médica**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar do projeto **“Ingestão protéica para o equilíbrio ácido básico em pacientes nos estágios 3 e 4 da doença renal crônica”**.

Indivíduos com doença renal crônica frequentemente apresentam acidez no sangue e tal complicação pode ser decorrente de uma dieta inadequada. Esse estudo tem como objetivo investigar a dieta de pacientes com doença renal, em busca de alimentos que poderiam contribuir para o desenvolvimento dessa acidez. A sua participação é necessária nesse projeto, pois precisamos de um grupo com uma população sadia para conseguirmos valores de normalidade para as seguintes variáveis: acidez no sangue e na urina, ingestão de proteínas, e de energia gasta durante todo o dia. Assim, poderemos fazer comparações com os pacientes com doenças renais.

Caso aceite participar dessa pesquisa, suas medidas corporais serão avaliadas (peso, altura, pregas cutâneas, circunferências abdominal e do braço). Você mesmo deverá coletar sua urina de um dia inteiro, em um frasco fornecido por nós, que você levará para casa, no qual mediremos o volume de urina e dosaremos um componente que permitirá estimar a sua ingestão de proteínas.

Para o estudo também vamos fazer um exame que se chama calorimetria indireta que mede sua energia gasta durante todo o dia. Para este exame você deverá estar em jejum de 2 a 3 horas e permanecer em repouso por 30 minutos antes do início do procedimento. Durante o exame, você deverá respirar em uma máscara por 30 minutos, o que pode trazer um pequeno desconforto.

Para sabermos como se alimenta, você deverá escrever todos os alimentos e bebidas que consumiu durante três dias, sendo dois dias durante a semana e um no final de semana, que deverão ser entregues no dia da avaliação nutricional. Desses 3 registros, 1 deverá ser anotado no mesmo dia

em que fizer a coleta de urina. Para fazer essa anotação você será treinado por um nutricionista.

Você também precisará passar por uma coleta de sangue em jejum, na qual serão coletados três tubos de sangue (mais ou menos três colheres de sopa). A coleta de sangue em veia do braço será feita com seringa e pode trazer algum desconforto e talvez a formação de uma mancha roxa no local.

Estes exames serão realizados em um dia útil e, se precisar, você receberá o dinheiro para cobrir passagens e uma refeição do dia.

O senhor(a) pode concordar ou não em participar da pesquisa. Você terá todos os esclarecimentos que precisar, em qualquer etapa do estudo, e poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento, a qualquer momento da pesquisa. Terá também a garantia de sigilo dos resultados e de todas as informações a seu respeito.

Poderei esclarecer dúvidas a qualquer momento, assim me coloco a disposição pelos telefones (16) 3623-4496 e (16) 99256-9994 ou por e-mail larissa.angeloco@usp.br.

Eu, _____, RG do participante/Responsável _____, declaro ter compreendido o termo de consentimento acima e concordo em participar voluntariamente da pesquisa "Ingestão protéica para o equilíbrio ácido básico em pacientes nos estágios 3 e 4 da doença renal crônica".

Data:

Participante/Responsável

Pesquisadora Responsável:

Larissa Rodrigues N. Angélico
(16) 3623-4496 ou 99256-9994

Orientadora da pesquisa:

Profa. Dra. Paula Garcia Chiarello
(16) 3602-3097

APÊNDICE C – Instrução entregue ao paciente para coleta de urina 24 horas.

Universidade de São Paulo
Faculdade de medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Clínica Médica

Projeto "Ingestão proteica para o equilíbrio ácido básico em pacientes nos estágios 3 e 4 da doença renal crônica".

Instruções para coleta de urina 24 horas

1. Ao levantar pela manhã, esvazie a bexiga e despreze toda esta urina. Anote o horário.
2. A partir desse momento, **TODA VEZ QUE URINAR** deve-se **RECOLHER INTEGRALMENTE A URINA**, durante o resto do dia e também à noite, colocando-a no mesmo frasco de coleta. Este deve ser bem fechado e guardado na geladeira (não congelar), entre as micções.
3. Armazene toda a urina colhida no frasco descartável que foi fornecido. Caso a quantidade de urina for maior que a quantidade de frascos fornecidos, use garrafas vazias de água mineral sem gás para coletar todo o volume das 24 horas. Não usar outro tipo embalagem.
5. **Na manhã seguinte**, deve-se **coletar a 1ª urina da manhã, no mesmo horário que desprezou a 1ª urina do dia anterior** e no mesmo frasco, completando assim o período de 24 horas.
6. Durante as 24 horas de coleta, a ingestão de líquidos deve ser a habitual.

APÊNDICE D – Instruções entregue ao paciente para anotação do registro alimentar.

REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS

Durante 3 dias, você deverá anotar **TUDO** que **INGERIR**, com exceção da água. Lembre-se que deve haver um registro de FINAL DE SEMANA e os outros durante a semana.

Orientações gerais

- Leve sempre seu Registro junto com você, para todos os lugares.
- Escreva tudo o que comer, desde a hora que acordar até a hora que for dormir à noite.
- Anote logo após comer para não se esquecer de anotar nada.
- Quando comer um sanduíche, terá de anotar os ingredientes e as quantidades contidos nele (ex: misto quente – 1 fatia de presunto, 1 fatia de queijo, 1 ponta de faca com pequena quantidade de maionese).
- Lembre-se de anotar detalhes como a adição de açúcar, sal, óleo e molhos.

Exemplo

Dia 03/09 - Terça

Horário	O que comeu? (Colocar os alimentos ou bebidas que ingeriu)	Quanto? (Anotar a quantidade de cada alimento)	Como se sente? (fome, ansiedade, sensações, etc.)
12:00	ARROZ FEIJÃO FILÉ DE FRANGO À MILANESA SUCO DE LARANJA NATURAL AÇÚCAR NO SUCO MACARRÃO COUVE-FLOR	4 COLHERES DE SERVIR CHEIA 1 CONCHA RASA 1 BIFE GRANDE 1 COPO REQUEIJÃO 1 COLHER DE SOPA 2 PEGADORES 1 PIRES CHEIO	FOME

Dicas para preencher o Registro Alimentar:

No item "alimento ou bebida consumidos" deve ser anotado o nome do alimento. Exemplo: leite, ovo, arroz, cenoura, linguiça. Alguns detalhes referentes aos alimentos:

SÓLIDOS

- Carnes: Bovina, frango, peixe ou suína? Assado, grelhado, ensopado ou frito? Com ou sem gordura? Com ou sem pele? Se souber, informar o tipo: patinho, alcatra, coxa, sobrecoxa, asa, atum, cação, pernil, costelinha, lombo. Exemplo de preparações com carne: bife à rolê, à milanesa ou à parmegiana.
- Arroz: branco, integral, à grega, carreteiro, arroz doce.
- Feijão: marrom, preto, branco, feijoadá.
- Salada: de alface, de cenoura, de pepino, de rúcula? Cru, cozido? Colocou azeite ou óleo, limão ou vinagre para temperar?
- Macarrão/Nhoque: Com molho, qual? Bolonhesa, alho e óleo, sugo, molho branco?
- Massa: Caneloni, rondeli, panqueca? Com molho, qual? Com ou sem recheio?
- Pão: Francês (pão comum), de forma normal ou integral, de queijo, rosca, de cachorro quente, de hambúrguer, de batata, pão sírio? Com ou sem recheio?
- Margarina ou Manteiga: Normal ou light? Com ou sem sal?
- Queijo: Prato, mussarela, ralado, minas?
- Requeijão: Era light, normal?
- Bolo: Com recheio, sem recheio? Com cobertura, sem cobertura? Qual sabor?
- Bolacha: Doce ou salgada? Qual a marca? Com ou sem recheio? Qual o sabor?
- Iogurte: Integral ou desnatado? Morango, chocolate, ameixa? Era diet ou light?
- Sanduíche: Qual o nome (misto-quente, cheeseburger)? Quais os ingredientes? Tinha presunto? Queijo? Maionese? Ketchup? Mostarda?
- Salgado: Coxinha, esfirra, pastel? Qual o recheio? De carne, de palmito, de frango, de camarão?
- Chocolate: Preto, branco, ao leite, meio amargo? Era light, diet? Qual a marca?

LÍQUIDOS

- Suco: Preparado com a fruta? Qual fruta? Com ou sem açúcar? Era em pó? Concentrado? Era polpa congelada? Era de caixinha? Qual era a marca?
- Refrigerante: Qual a marca? Qual o sabor? Era light? Era diet?
- Leite: Integral, semidesnatado, desnatado, de soja, em pó? Com ou sem açúcar?
- Vitamina: Qual o sabor da vitamina (de banana, de mamão, de maçã)? Quais os ingredientes? Tinha leite? Fruta? Açúcar?

Anote a quantidade dos alimentos consumidos em **MEDIDAS CASEIRAS**:

- Colher: de servir, de sopa, de sobremesa, de chá, de café. A colher estava cheia (bastante quantidade) ou rasa (pouca quantidade).
- Escumadeira ou concha: pequena, média, grande. A escumadeira ou concha estavam cheias (bastante quantidade) ou rasas (pouca quantidade).
- Copo: americano, requeijão ou duplo (grande).
- Pegador de macarrão: Estava cheio (bastante quantidade) ou raso (pouca quantidade).
- Xícara: de café ou de chá.
- Fatia: pequena, média, grande.
- Rodela: de tomate, de pepino.
- Ponta de faca: com grande quantidade ou com pequena quantidade.

Tamanho

- Frutas: pequena, média, grande.
- Bife de carne: pequeno, médio, grande.
- Filé de frango ou peixe: pequeno, médio ou grande.

Quantidade

Número de colheres (ex.: 2 colheres de servir de arroz branco; 3 conchas pequenas de feijão preto; 4 rodelas de tomate; 1 copo americano de coca-cola; 2 pontas de faca de margarina normal com sal).

DIA:

Horário	O que comeu? (Colocar os alimentos ou bebidas que ingeriu)	Quanto? (Anotar a quantidade de cada alimento) MEDIDA CASEIRA

APÊNDICE E – Protocolo de atendimento

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

PROJETO: "Ingestão proteica para o equilíbrio ácido básico de pacientes nos estágios 3 e 4 da doença renal crônica".

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Registro: _____

Sexo: Feminino () Masculino ()

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Telefones: _____ Residencial: _____ Celular: _____

Endereço eletrônico: _____

Raça: _____ Profissão: _____

Renda familiar: _____ Escolaridade: _____

Orientação nutricional prévia: SIM () NÃO ()

2. DADOS CLÍNICOS

Diagnóstico: _____

Medicamentos em uso: _____

Diálise Prévia: () SIM () NÃO Tempo: _____ Tipo de diálise: _____

Observações: _____

3. EXAMES LABORATORIAIS (Sangue)

EXAMES	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
Creatinina (mg/dL)		0,7 – 1,5
Ureia (mg/dL)		10 - 50
Albumina (g/dL)		3,5 - 4,8
Proteína total (g/dL)		6 - 8,5
Hb (g/dl)		12 - 15,5
Ht (%)		35 - 45
Bicarbonato mmol/L)		22 - 26
Glicemia (mg/dl)		70 - 100
Colesterol Total (mg/dL)		<200
Triglicerídios (mg/dL)		<150
HDL-c (mg/dL)		>35
LDL-c (mg/dL)		<130
Proteína C Reativa (mg/dL)		Até 0,5
Sódio (mmol/L)		135 - 145
Potássio (mmol/L)		3,5 - 5,0
Fósforo (mg/dl)		2,5 - 5,6
Ferro (ug/dL)		40 - 160
Ácido úrico (mg/dL)		2 - 5

4. EXAMES LABORATORIAIS (Urina)

Ureia urinária	
pH da urina	

5. ANTROPOMETRIA

Data ____/____/____

Peso atual (kg): _____ Peso usual (kg): _____

Altura (cm): _____ IMC (kg/m²): _____

Perda de Peso: _____ %PP: _____ Classificação: _____

Adequação Peso: _____ Peso Ideal: _____ Peso Ajustado: _____

CB (cm): _____ Adequação: _____ Classificação: _____

CMB (cm): _____ Adequação: _____ Classificação: _____

AMBc (cm²): _____ Adequação: _____ Classificação: _____

CC (cm): _____

PT (mm): _____ Adequação: _____ Classificação: _____

PSE (mm): _____ Adequação: _____ Classificação: _____

PB (mm): _____ Adequação: _____ Classificação: _____

PSI (mm): _____ Adequação: _____ Classificação: _____

6. CALORIMETRIA INDIRETA

Data: ____/____/____

Peso: _____ Tempo de jejum: _____ RQ: _____

VO₂(L/min): _____ VCO₂ (L/min): _____ VE(L/min): _____

GER – DRIS (kcal/dia): _____

GER – calorimetria (kcal/dia): _____

Duração do exame: _____

LISTA DE ABREVIações

AMB: Área Muscular do Braço
CB: Circunferência do braço
CA: Circunferência abdominal
CMB: Circunferência Muscular do Braço
CT: Colesterol Total
GER: Gasto Energético de Repouso
Hb: Hemoglobina
HB: Harris-Benedict
HDL: *High Density Lipoprotein*
Ht: Hematócrito
IMC: Índice de Massa Corporal
LDL: *Low Density Lipoprotein*
PP: Perda de Peso
PCT: Prega Cutânea Tricipital
RQ: Quociente Respiratório
VCO₂: Volume de Dióxido de Carbono
VET: Valor Energético Total
VO₂: Volume de Oxigênio