

ALISSON DIEGO MACHADO

Associação entre a carga ácida da dieta e eventos de mortalidade e terapia renal substitutiva em pacientes com doença renal crônica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia
Orientadora: Profa. Dra. Silvia Maria de Oliveira Titan

São Paulo
2022

ALISSON DIEGO MACHADO

Associação entre a carga ácida da dieta e eventos de mortalidade e terapia renal substitutiva em pacientes com doença renal crônica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia
Orientadora: Profa. Dra. Silvia Maria de Oliveira Titan

São Paulo
2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Alisson Diego

Associação entre a carga ácida da dieta e eventos de mortalidade e terapia renal substitutiva em pacientes com doença renal crônica / Alisson Diego Machado. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Sílvia Maria de Oliveira Titan.

Descritores: 1.Insuficiência renal crônica
2.Acidose 3.Dieta 4.Mortalidade 5.Terapia de substituição renal 6.Diabetes mellitus 7.Seguimentos 8.Análise de sobrevivência

USP/FM/DBD-109/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de Andrade Lourenção Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3.ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia da doença renal crônica.....	2
1.2 Dieta e progressão da doença renal crônica	4
1.3 Carga ácida da dieta	6
1.4 Carga ácida da dieta e balanço ácido-base	9
1.5 Intervenções sobre a carga ácida da dieta na doença renal crônica.....	10
1.6 Carga ácida da dieta em estudos epidemiológicos	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 MÉTODOS	18
3.1 Amostra	19
3.2 Ética em pesquisa	20
3.3 Coleta de dados	20
3.4 Consumo alimentar e carga ácida da dieta	23
3.5 Desfechos	24
3.6 Análise estatística	26
4 RESULTADOS	29

5 DISCUSSÃO	56
6 CONCLUSÕES	64
7 ANEXOS	66
8 REFERÊNCIAS.....	71

Lista de figuras

- Figura 1 - PRAL de alguns alimentos..... 8
- Figura 2 - Resíduos de Schoenfeld com a distribuição dos tempos dos eventos de óbito em função das estimativas de carga ácida da dieta 27
- Figura 3 - Resíduos de Schoenfeld com a distribuição dos tempos dos eventos de TRS em função das estimativas de carga ácida da dieta..... 28
- Figura 4 - Histograma com a distribuição das estimativas de carga ácida da dieta de uma amostra de pacientes com DRC..... 32
- Figura 5 - Gráfico de dispersão entre as estimativas de NEAP e PRAL 34
- Figura 6 - Gráfico de dispersão entre a estimativa de NEAP e seus nutrientes preditores 34
- Figura 7 - Gráfico de dispersão entre a estimativa de PRAL e seus nutrientes preditores 35
- Figura 8 - Correlograma com estimativas de carga ácida da dieta e ingestão de macro e micronutrientes de uma amostra de pacientes com DRC 36

Figura 9 - Contribuição percentual de grupos alimentares para a estimativa de NEAP em uma amostra de pacientes com DRC 37

Figura 10 - Contribuição percentual de grupos alimentares para a estimativa de PRAL em uma amostra de pacientes com DRC 38

Figura 11 - Probabilidade de sobrevivência até o evento de óbito pelo estimador de Kaplan-Meier 44

Figura 12 - Probabilidade de sobrevivência até o evento de TRS pelo estimador de Kaplan-Meier 48

Figura 13 - Hazard ratio para a associação entre as estimativas de carga ácida da dieta e eventos de TRS em pacientes com DRC e diabéticos 54

Lista de tabelas

Tabela 1 - Estágios da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada.....	2
Tabela 2 - Estágios da doença renal crônica de acordo com as categorias de albuminúria.....	3
Tabela 3 - Reações metabólicas que produzem ácidos e bases não voláteis	7
Tabela 4 - Fórmulas para cálculo do PRAL e da NEAP a partir do consumo alimentar.....	8
Tabela 5 - Métodos e kits utilizados nas análises laboratoriais do estudo PROGREDIR.....	22
Tabela 6 - Grupos alimentares e seus constituintes.....	25
Tabela 7 - Pacotes estatísticos utilizados nas análises.....	26
Tabela 8 - Características sociodemográficas e clínicas de todos os participantes incluídos no estudo e de acordo com o histórico de diabetes	30

Tabela 9 - Exames laboratoriais de todos os participantes incluídos no estudo e de acordo com o histórico de diabetes.....	31
Tabela 10 - Estimativas de NEAP e PRAL para todos os participantes e de acordo com sexo, histórico de diabetes e estágio da DRC	33
Tabela 11 - Contribuição dos alimentos e preparações consumidos por uma amostra de pacientes com DRC para a estimativa da NEAP.....	37
Tabela 12 - Contribuição dos alimentos e preparações consumidos por uma amostra de pacientes com DRC para a estimativa do PRAL	38
Tabela 13 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de acordo com tercís de NEAP	39
Tabela 14 - Exames laboratoriais dos participantes de acordo com tercís de NEAP	40
Tabela 15 - Regressão multinomial entre as estimativas de NEAP e PRAL e o status de bicarbonato em uma amostra de pacientes com DRC.....	41
Tabela 16 - Regressão linear entre a estimativa de NEAP e o log de bicarbonato sérico em uma amostra de pacientes com DRC	42

Tabela 17 - Regressão linear entre a estimativa de NEAP e variáveis de metabolismo mineral em uma amostra de pacientes com DRC.....	42
Tabela 18 - Regressão linear entre a estimativa de NEAP e o log de glicemia pós-TTOG em uma amostra de pacientes com DRC sem histórico de diabetes	43
Tabela 19 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes de acordo com mortalidade geral	44
Tabela 20 - Exames laboratoriais dos participantes de acordo com mortalidade geral	45
Tabela 21 - Regressão de riscos proporcionais de Cox entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de mortalidade geral em uma amostra de pacientes com DRC.....	45
Tabela 22 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes diabéticos de acordo com mortalidade geral	46
Tabela 23 - Exames laboratoriais dos participantes diabéticos de acordo com mortalidade geral.....	47

Tabela 24 - Regressão de riscos proporcionais de Cox entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de mortalidade geral em uma amostra de pacientes com DRC de acordo com o histórico de diabetes	48
Tabela 25 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes de acordo com necessidade de TRS	49
Tabela 26 - Exames laboratoriais dos participantes de acordo com necessidade de TRS	50
Tabela 27 - Regressão de Weibull entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de TRS em uma amostra de pacientes com DRC	50
Tabela 28 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes diabéticos de acordo com necessidade de TRS	51
Tabela 29 - Exames laboratoriais dos participantes diabéticos de acordo com necessidade de TRS	52
Tabela 30 - Regressão de Weibull entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de TRS em uma amostra de pacientes com DRC de acordo com o histórico de diabetes	53
Tabela 31 - Análise de subdistribuição de riscos competitivos para TRS e mortalidade dos participantes diabéticos de acordo com PRAL e NEAP	55

Tabela A1 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de acordo com tercís de PRAL..... 67

Tabela A2 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de acordo com tercís de PRAL..... 68

Tabela A3 - Coeficiente de concordância de Kappa entre os tercís de NEAP e PRAL..... 69

Tabela A4 - Regressão de Weibull entre nutrientes que predizem as estimativas de carga ácida da dieta e risco de TRS nos participantes diabéticos incluídos no estudo 70

RESUMO

Machado AD. *Associação entre a carga ácida da dieta e eventos de mortalidade e terapia renal substitutiva em pacientes com doença renal crônica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A carga ácida da dieta representa a diferença entre os ácidos não carbônicos provenientes, sobretudo, do metabolismo de aminoácidos, e o total de bases absorvidas no trato gastrointestinal, predizendo o total de ácidos fixos que devem ser excretados para que o balanço ácido-base seja mantido. Estudos têm investigado a associação entre a carga ácida e a progressão da doença renal crônica (DRC), porém com resultados conflitantes. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a carga ácida da dieta e eventos de mortalidade e terapia renal substitutiva (TRS) em pacientes com DRC. Foram incluídos 442 pacientes com DRC no presente estudo, provenientes do estudo de coorte Progridir. O consumo alimentar foi mensurado por um questionário de frequência alimentar e a carga ácida da dieta foi estimada por meio de dois algoritmos previamente validados, NEAP (net-endogenous acid production) e PRAL (potential renal acid load), calculados a partir da ingestão de determinados nutrientes. A associação entre as medidas de carga ácida e os eventos de mortalidade foi avaliada por meio de regressão de riscos proporcionais de Cox, e para os eventos de TRS por regressão de Weibull e modelos de risco competitivo. A maioria dos participantes era idosa (mediana de idade de 69 anos), do sexo masculino e com diabetes, majoritariamente em estágios 3 e 4 da DRC. As medianas de NEAP e PRAL foram de 49,5 e 4,8 mEq/dia,

respectivamente. Durante o seguimento foram identificados 244 óbitos e 75 eventos de TRS. Não houve associação entre as estimativas de NEAP e PRAL com os desfechos quando todos os participantes foram incluídos nas análises. Após estratificação por diabetes, ambas as medidas se associaram a um maior risco de evento de TRS nos participantes diabéticos, mesmo após ajustes para idade, sexo, estado nutricional, taxa de filtração glomerular, ingestão de proteína, fósforo e energia, e bicarbonato sérico (HR 1,027, IC 95% 1,007-1,048 para NEAP, e HR, 1,025, IC 95% 1,003-1,046 para PRAL). Esse achado foi confirmado pelos modelos de risco competitivo. Assim, neste estudo as estimativas de NEAP e PRAL se associaram a um risco aumentado de TRS em diabéticos, sugerindo que uma maior carga ácida da dieta possa ser especialmente prejudicial para essa população. Por outro lado, essa associação não foi identificada em não diabéticos, e nenhuma das medidas se associou à mortalidade.

Descritores: Insuficiência renal crônica; Acidose; Dieta; Mortalidade; Terapia de substituição renal; Diabetes mellitus; Seguintos; Análise de sobrevivência.

ABSTRACT

Machado AD. *Association between dietary acid load and events of mortality and kidney replacement therapy in chronic kidney disease patients* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Dietary acid load represents the difference between non-carbonic acids, mainly from amino acid metabolism, and the total bases absorbed in the gastrointestinal tract, predicting the total fixed acids that must be excreted to maintain the acid-base balance. Studies have investigated the association between acid load and the progression of chronic kidney disease (CKD), but with conflicting results. Thus, the present study aimed to evaluate the association between dietary acid load and mortality and kidney replacement therapy (KRT) events in patients with CKD. We included 442 patients with CKD from the ProgreDir cohort study. We measured the dietary intake by a food frequency questionnaire. The dietary acid load was estimated using two previously validated algorithms, NEAP (net-endogenous acid production) and PRAL (potential renal acid load), calculated from the intake of certain nutrients. The association between acid load measures and mortality events was assessed using Cox proportional hazards regression and for KRT events by Weibull regression and competing risk models. Most participants were older adults (median age 69 years old), male and with diabetes, mostly in CKD stages 3 and 4. Medians of NEAP and PRAL were 49.5 and 4.8 mEq/day, respectively. During follow-up, we ascertained 244 deaths and 75 KRT events. There was no association between NEAP and PRAL estimates with outcomes when all participants were included in the analyses. After stratification

by diabetes, both measures were associated with an increased risk of KRT in diabetic participants, even after adjusting for age, sex, nutritional status, glomerular filtration rate, intakes of protein and phosphorus, energy, and serum bicarbonate (HR 1.027, 95% CI 1.007-1.048 for NEAP, and HR, 1.025, 95% CI 1.003-1.046 for PRAL). This finding was confirmed by competing risk models. Thus, in this study, estimates of NEAP and PRAL were associated with an increased risk of KRT in diabetics, suggesting that a higher dietary acid load may be especially harmful for this population. On the other hand, this association was not found in non-diabetics, and none of the measures was associated with mortality.

Descriptors: Renal insufficiency, chronic; Acidosis; Diet; Mortality; Renal replacement therapy; Diabetes mellitus; Follow-up studies; Survival analysis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é definida como um conjunto de anormalidades na estrutura ou função renal por um período superior a três meses e com implicações para a saúde (KDIGO, 2013). O diagnóstico da DRC envolve a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) e ao menos um marcador de lesão renal, sendo o mais utilizado a albuminúria (KDIGO, 2013). A doença renal é classificada em estágios de acordo com a eTFG (Tabela 1) e com as categorias de albuminúria (Tabela 2).

Tabela 1 - Estágios da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada

Estágio	eTFG (mL/min/1,73 m²)	Termo
G1	≥90	Normal ou elevada
G2	60-89	Levemente diminuída
G3a	45-59	Levemente a moderadamente diminuída
G3b	30-44	Moderadamente a gravemente diminuída
G4	15-29	Gravemente diminuída
G5	<15	Falência renal

eTFG, taxa de filtração glomerular estimada

Fonte: adaptado de KDIGO (2013).

A doença renal pode ser considerada um problema emergente de saúde pública mundial devido ao rápido aumento de sua prevalência nos últimos anos e ao elevado ônus que gera para os sistemas de saúde (Eckardt et al., 2013; van der Tol et al., 2019). Apesar de se caracterizar como uma doença de etiologia multifatorial, as principais causas de DRC em todo o mundo são o diabetes mellitus e a hipertensão arterial sistêmica (Eckardt et al., 2013).

Importantemente, a DRC associa-se com aumento do risco cardiovascular, piora da qualidade e redução da expectativa de vida (Levin et al., 2017), e é projetado que a DRC seja a quinta maior responsável por óbitos em todo o mundo em 2040 (Foreman et al., 2018).

Tabela 2 - Estágios da doença renal crônica de acordo com as categorias de albuminúria

Estágio	Taxa de excreção de albumina (mg/24 horas)	Relação albumina/creatinina		Termo
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal a levemente aumentada
A2	30-300	3-30	30-300	Moderadamente diminuída
A3	>300	>30	>300	Gravemente diminuída

Fonte: adaptado de KDIGO (2013).

De acordo com a análise sistemática do estudo Global Burden of Disease, a prevalência mundial de DRC foi de 9,1% em 2017, o que representa quase 700 milhões de pessoas (GBD, 2020). No Brasil, poucos estudos avaliaram a prevalência de DRC. Apenas um estudo multicêntrico foi identificado, e a prevalência correspondeu a 8,9% para todos os participantes, mas com importante efeito de idade e raça nos resultados. Por exemplo, a prevalência de DRC foi de 3,6% em adultos de 35 a 44 anos, enquanto em idosos de 65 a 74 anos foi de 26,0% (Barreto et al., 2016). Em um estudo realizado com 511 adultos e idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família, moradores de Goiânia/GO, verificou-se uma eTFG menor que 60 mL/min/1,73 m² em 10,6% da amostra (Pereira et al., 2016). Utilizando esse mesmo critério, Piccolli et al.

(2017) encontraram uma prevalência de DRC de 11,4% em 5216 residentes de Campo Largo/PR e Dutra et al. (2014) identificaram uma prevalência de 13,6% em 822 idosos de Tubarão/SC.

Já em relação aos pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), de acordo com o Censo Brasileiro de Diálise Crônica de 2018 (Neves et al., 2020), o número estimado no Brasil correspondeu a 133.464, sendo a prevalência de tratamento dialítico de 640 pacientes por milhão da população (pmp). Comparativamente, a prevalência de tratamento dialítico em 2009 era de 405 pmp, indicando um aumento absoluto de 58% em quase uma década. O número estimado de pacientes que iniciaram diálise no país em 2018 foi de 42.546, correspondendo a um aumento de 54,1% em relação a 2009, sendo que nesse mesmo período o aumento no número de óbitos foi de 96,3%, demonstrando que o controle dos mecanismos de progressão da DRC e de mortalidade ainda é um desafio.

1.2 Dieta e progressão da doença renal crônica

Dentre os diversos mecanismos de progressão da DRC estudados, a dieta representa um mecanismo importante, porém ainda mal compreendido. Estudos experimentais da década de 1980 mostraram que a dieta hiperproteica promoveu hipertensão e hipertrofia glomerulares, bem como proteinúria, em ratos com DRC experimental, efeito que foi dependente da redução de massa

renal no início do estudo e que foi retardado com a restrição proteica (Brenner et al., 1982; Hostetter et al. 1986; Meyer et al., 1987).

Posteriormente, em humanos, o estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) não mostrou resultados conclusivos sobre o efeito de uma dieta hipoproteica (0,58 g/kg/dia) em comparação a uma dieta usual (1,3 g/kg/dia) após 2,2 anos de seguimento (Klahr et al., 1994). Contudo, em análises secundárias, os autores sugeriram efeitos benéficos da restrição de proteínas sobre a eTFG (Levey et al., 1999). Por sua vez, outros estudos não encontraram a mesma sugestão de efeito renoprotetor (Williams et al., 1991; Cianciaruso et al., 2009) e novas análises do estudo MRDR, agora com um longo tempo de seguimento, permaneceram inconclusivas (Levey et al., 2006).

Apesar dos resultados controversos do efeito da restrição de proteínas sobre a função renal, em 2000 a dieta hipoproteica (0,60-0,75 g/kg) foi recomendada pela *National Kidney Foundation* (2000) como uma estratégia para se evitar a progressão da DRC e, desde então, essa dieta passou a ser uma das principais estratégias terapêuticas aplicadas globalmente para o controle da progressão da doença renal. Recentemente, em 2020, essa diretriz foi atualizada e a dieta hipoproteica (0,55-0,60 g/kg) foi mantida como uma estratégia para o controle da progressão da DRC e redução do risco de mortalidade, com nível de evidência 1A para não diabéticos (Ikizler et al., 2020). Para pacientes diabéticos, a recomendação de proteínas atual é de 0,60-0,80 g/kg, mas baseada na opinião de especialistas (Ikizler et al., 2020), ainda sem nível de evidência.

Nos últimos anos, outros fatores dietéticos têm sido associados à progressão da DRC. Acredita-se que um maior consumo de fósforo esteja associado à progressão da DRC devido ao seu papel na fisiopatologia no

distúrbio mineral e ósseo (Isakova et al. 2009; Kovesdy et al., 2010; Machado et al., 2018a). Contudo, os resultados encontrados são conflitantes (Kawasaki et al., 2015; Selamet et al., 2016) e não há ensaio clínico demonstrando que a redução no consumo de fósforo se relacione a um menor risco de progressão da DRC. Um maior consumo de sódio é outro fator que parece estar associado à progressão da DRC, devido ao agravamento da pressão arterial e aumento da proteinúria (Vegter et al. 2012; He et al., 2016). Recentemente, estudos têm sugerido que a carga ácida da dieta é um fator que pode estar associado à progressão da DRC.

1.3 Carga ácida da dieta

A carga ácida da dieta representa a diferença entre a produção endógena de ácidos não carbônicos provenientes, sobretudo, do metabolismo de aminoácidos, e o total de bases absorvidas no trato gastrointestinal, equivalendo à soma de ácidos não voláteis (H^+) que devem ser excretados para que o balanço ácido-base seja mantido (Frassetto et al., 1998). As reações metabólicas que produzem ácidos e bases não voláteis podem ser conferidas na Tabela 3. Em geral, alimentos ricos em proteínas, como carne vermelha, frango, peixe e queijo, são alimentos com potencial acidificante, uma vez que são ricos em aminoácidos sulfurados e catiônicos, cujo metabolismo gera íons H^+ (ácido fixo). Por outro lado, frutas, legumes e verduras são alimentos com potencial

alcalinizante (Figura 1), pois contêm ânions orgânicos, como ácido cítrico, que são precursores de bases (Passey, 2017).

A partir desse conceito, foram criadas algumas fórmulas para o cálculo da carga ácida da dieta, sendo as mais utilizadas o potencial de carga ácida renal (PRAL, *potential renal acid load*) e a taxa de produção endógena de ácidos (NEAP, *net-endogenous acid production*) (Tabela 4).

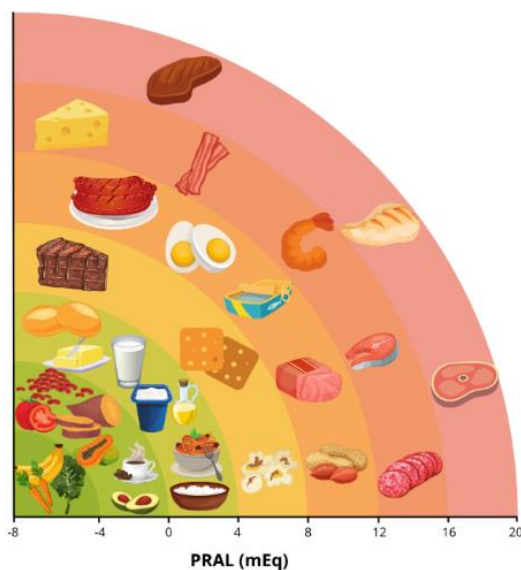
Tabela 3 - Reações metabólicas que produzem ácidos e bases não voláteis

Reações que produzem ácidos não voláteis
Oxidação de aminoácidos sulfurados (cisteína e metionina) $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow 2 \text{H}^+ + \text{SO}_4^{2-}$
Oxidação de aminoácidos catiônicos (arginina, histidina e lisina) $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$
Metabolismo de compostos contendo fósforo $\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{H}^+ + \text{H}_2\text{PO}_4^-$
Produção de ácidos orgânicos não metabolizáveis Oxidação incompleta de carboidratos e gorduras $\text{HA} \rightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$
Reações que produzem bases não voláteis
Oxidação de aminoácidos aniônicos (aspartato e glutamato) $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{HCO}_3^-$
Oxidação de ânions orgânicos $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{HCO}_3^-$

FONTE: adaptado de Giebisch e Windhager (2015).

O PRAL é representado por um valor positivo ou negativo - valores positivos de PRAL indicam um potencial acidificante, enquanto valores negativos representam um potencial alcalinizante (Remer, 2000). Por sua vez, o cálculo da NEAP leva em consideração que as ingestões de proteínas e de potássio são as principais determinantes da produção endógena de ácidos e, quanto maior o valor obtido, maior a carga ácida (Frassetto et al., 1998).

Figura 1 - PRAL de alguns alimentos



PRAL, potencial de carga ácida renal.

O PRAL considera o balanço iônico dos maiores componentes inorgânicos da dieta (potássio, cálcio, magnésio e fósforo) e valores de referência para a sua taxa de absorção intestinal, assim como taxa de absorção de proteínas e o grau de dissociação de fosfatos em um pH fisiológico (Remer, Manz, 1994).

Tabela 4 - Fórmulas para cálculo do PRAL e da NEAP a partir do consumo alimentar

Parâmetro	Fórmula	Referência
NEAP (mEq/dia)	$54,5 \times [\text{proteína (g)/potássio (mEq)}] - 10,2$	Frassetto et al. (1998)
PRAL (mEq/dia)	$0,49 \times \text{proteína (g)} + 0,037 \times \text{fósforo (mg)} - 0,021 \times \text{potássio (mg)} - 0,026 \times \text{magnésio (mg)} - 0,013 \times \text{cálcio (mg)}$	Remer e Manz (1994)

NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

1.4 Carga ácida da dieta e balanço ácido-base

O balanço ácido-base é finamente regulado por uma série de processos que ocorrem simultaneamente nos rins e pulmões. Uma carga diária de 70 mEq de H⁺ (proveniente do metabolismo celular e da dieta, além da perda de álcali nas fezes) titula 70 mEq de bicarbonato em H₂O e CO₂, que é então eliminado pelos pulmões por meio da respiração. Por sua vez, cabe aos rins manter o bicarbonato sérico e o pH em uma estreita faixa fisiológica. Para isso, os rins realizam três processos fundamentais e relacionados entre si. O primeiro deles é reabsorver praticamente todo o bicarbonato filtrado pelos glomérulos (cerca de 4000 mEq/dia), evitando sua perda pela urina. O segundo é transferir para o plasma o bicarbonato novo gerado no túbulo proximal, a fim de compensar o bicarbonato titulado pelo H⁺. Por fim, o terceiro processo envolve a secreção do H⁺ produzido durante a geração de bicarbonato novo. Esse H⁺ titula outros tampões e é excretado como amônio e acidez titulável, aumentando assim a acidificação urinária (Geyer et al., 2013).

Assim, um fator potencialmente agravante para a manutenção do balanço ácido-base na DRC é a carga ácida da dieta. Em um estudo experimental, Khanna et al. (2005) demonstraram que o incremento da carga ácida da dieta promoveu o aumento da produção de amônio no túbulo proximal, processo fundamental para a excreção de H⁺, como citado anteriormente. O aumento da geração de amônia em decorrência da carga ácida da dieta já havia sido reportado anteriormente em outros estudos experimentais, que indicaram um aumento do gradiente intramedular de amônio (Dorhout-Mees et al., 1966;

Packer et al., 1991). Contudo, apesar de indispensável, o aumento dos níveis de amônio na medula renal ativa vias complementares que causam injúria túbulo-intersticial (Nath et al., 1985) e que, em última instância, contribuem para a falência renal.

Em ratos com DRC demonstrou-se que o incremento na produção e excreção de amônio promoveu o aumento de endotelina-1 e angiotensina II, que atuam na reabsorção de bicarbonato e excreção de hidrogênio (Khanna et al., 2005; Wesson et al., 2012; Levine et al., 1997; Wesson, 1997), mas que em níveis aumentados se associaram à redução da função renal, tanto em animais quanto em humanos (Phisitkul et al., 2008; Wesson, Simoni, 2009; Phisitkul et al., 2010).

1.5 Intervenções sobre a carga ácida da dieta na doença renal crônica

Considerando a associação entre a carga ácida e a excreção aumentada de amônio, e suas repercussões sobre os rins, estudos têm sido conduzidos para avaliar o papel de intervenções terapêuticas sobre a carga ácida da dieta. Em animais com DRC, estudos indicaram que o tratamento com álcali pode prevenir o declínio da função renal. Gadola et al. (2004) demonstraram que a administração de citrato de cálcio promoveu menores proliferação celular e lesões glomerulares e túbulo-intersticiais, bem como maiores níveis séricos de bicarbonato e maior eTFG. No estudo de Wesson e Simoni (2009), os animais que receberam bicarbonato de sódio por 24 semanas preservaram a função renal e apresentaram níveis normais de aldosterona e endotelina-1. Por sua vez, Phisitkul et al. (2008) verificaram que o tratamento com bicarbonato de sódio

preservou a função renal, mas apenas após o controle do aumento da pressão arterial, provocado pelo bicarbonato de sódio.

Em humanos, em um ensaio clínico randomizado conduzido em 134 pacientes adultos com DRC (eTFG entre 15 e 30 mL/min/1,73 m²) e acidose metabólica, o tratamento com bicarbonato de sódio por dois anos promoveu menor declínio da eTFG e redução da necessidade de TRS, além de ter melhorado o estado nutricional, avaliado por meio da circunferência muscular do braço e dos níveis séricos de albumina. Interessantemente, o grupo que recebeu bicarbonato de sódio apresentou um consumo de proteínas maior que o grupo controle ao final do experimento (1,2 g/kg versus 1,0 g/kg) e maior que a recomendação para a DRC e, mesmo assim, apresentaram menor declínio da eTFG (Brito-Ashurst et al., 2009), sinalizando a importância do balanço entre a ingestão de ácidos e bases. Em outro ensaio clínico randomizado, Mahajan et al. (2010) demonstraram que, após 5 anos, um grupo de pacientes com nefropatia hipertensiva com declínio da função renal (~75 mL/min/1,73 m²) tratado com bicarbonato de sódio apresentou maior eTFG em relação ao grupo controle e uma menor excreção de ácidos. Já no estudo de Phisitkul et al. (2010), o tratamento com citrato de sódio reduziu a produção de endotelina-1 e marcadores urinários de lesão renal (excreção de N-acetil-β-D-glicosaminidase, albuminúria e TGF-β1) em pacientes com DRC (eTFG entre 20 e 60 mL/min/1,73 m²), além de preservar a função renal.

Por outro lado, alguns resultados são conflitantes. No ensaio clínico conduzido por Melamed et al. (2020), o uso de bicarbonato de sódio por 24 meses não promoveu melhora da função renal. No mais, um ensaio clínico publicado recentemente mostrou que a administração de uma alta dose de

bicarbonato de sódio (0,8 mEq/kg de massa magra), por 28 semanas, foi segura para pacientes com DRC, sem diferenças significativas em relação à pressão arterial, peso ou potássio sérico. Entretanto, esses participantes apresentaram um aumento modesto, mas estatisticamente significativo, da albuminúria (Raphael et al., 2020).

Além desses resultados conflitantes, a utilização de bicarbonato ou citrato de sódio é limitada na DRC, uma vez que sua administração pode causar piora da pressão arterial, hipervolemia, edema e agravamento da insuficiência cardíaca (Chen, Abramowitz, 2014). Compostos alternativos, como citrato de cálcio ou de alumínio também têm limitações, pois o excesso de cálcio pode promover calcificação vascular (Chertow et al., 2002) e o alumínio pode causar toxicidade (Nolan et al., 1990).

Interessantemente, Goraya et al. (2013) compararam os efeitos do bicarbonato de sódio e de um maior consumo de frutas e vegetais, que são precursores de bases, sobre a função renal de pacientes com DRC (eTFG entre 15 e 29 mL/min/1,73 m²) e verificaram que, em um ano, ambos preservaram o declínio da função renal. Ainda, o maior consumo de frutas e vegetais não promoveu hipercalemia, que poderia ser um efeito adverso importante.

Recentemente, foi desenvolvido um medicamento (veverimer) de classe quelante de ácido clorogênico, ainda sem aprovação pela FDA. Após a sua administração oral, o veverimer impede a absorção de H⁺ e Cl⁻, que são eliminados pelas fezes, e forma bicarbonato pela reação do H⁺ com CO₂ e H₂O, reduzindo assim a carga ácida (Klaerner et al., 2020). Em ensaio clínico, foi demonstrado que seu uso foi capaz de corrigir acidose metabólica em indivíduos

com DRC (Wesson et al., 2019), e seu impacto sobre eventos de terapia renal substitutiva ainda estão sendo investigados.

1.6 Carga ácida da dieta em estudos epidemiológicos

Estudos demonstraram que a carga ácida da dieta, obtida pelo cálculo do PRAL ou da NEAP, se associou à incidência de hipertensão (Zhang et al., 2009), diabetes mellitus (Fagherazzi et al., 2014), doenças cardiovasculares (Han et al., 2016) e DRC (Rebholz et al., 2015).

Por sua vez, estudos iniciais têm demonstrado que a carga ácida da dieta também está associada à progressão da DRC. Em 632 afro-americanos com nefropatia hipertensiva, mas com baixa prevalência de diabetes, a NEAP se associou à progressão da doença renal em 3,2 anos, o que não foi observado em um período de seguimento de 7,7 anos (Scialla et al., 2012). Kanda et al. (2014), em um estudo retrospectivo realizado em 217 idosos com DRC, verificaram que os participantes que estavam no quartil mais alto do consumo de NEAP apresentaram maior progressão da doença. Banerjee et al. (2015), em um estudo de coorte que envolveu 1486 adultos, demonstraram que aqueles participantes com albuminúria e maior carga ácida da dieta apresentaram maior risco para progressão da DRC. Contudo, Scialla et al. (2017), ao analisarem os dados do estudo CRIC, verificaram que uma maior taxa de excreção de ácidos (NAE) se associou a um menor risco de progressão da DRC nos participantes com diabetes. Os autores também incluíram a NEAP estimada a partir da dieta

nas análises, que não se associou ao desfecho. Vale ressaltar que a média da eTFG foi estatisticamente maior nos participantes do último quartil de NAE, o que pode indicar melhor habilidade do rim em excretar ácido ou mesmo um melhor perfil metabólico. Além disso, os participantes diabéticos apresentaram maior excreção total de ácidos, mas menor percentual de ácidos excretados como amônio, e é justamente a formação do amônio que tem sido relacionada ao aumento de moléculas pró-fibróticas, como endotelina e aldosterona (Khanna et al. 2005; Wesson, Simoni, 2009), suscitando a hipótese de que os resultados podem ser diferentes em pacientes com e sem diabetes. Sabe-se que diabéticos tendem a apresentar uma maior excreção de ácidos em relação a indivíduos sem histórico da doença (Cameron et al., 2006), sendo que a hipótese mais provável para esse fato está relacionada ao papel da insulina na amoniogênese (Kliscic et al., 2002).

Já em relação à mortalidade, apenas um estudo avaliou a associação entre esse desfecho e a NEAP, não sendo observada associação entre eles para a população em geral e nem para pessoas com DRC (Huston et al., 2015).

Apesar dos resultados promissores da carga ácida da dieta, é importante considerar que esses estudos apresentam limitações importantes. Primeiramente, alguns estudos não incluíram o consumo proteico como um fator de confusão em suas análises e é importante que se leve em consideração que, como as estimativas de carga ácida utilizam a ingestão de proteínas, nutriente que tem sido associado à progressão da DRC, seu consumo se torna um importante fator de confusão. Além disso, a maioria dos estudos utilizou, para o cálculo dos algoritmos, biomarcadores que não são validados para a população com DRC, como o potássio urinário como marcador da ingestão desse mineral

(Lobene et al., 2021), que sofre influência da função renal, da aldosterona e do uso de diuréticos. Outra limitação importante é que a maioria dos estudos incluiu populações com DRC com baixa prevalência de diabetes e indivíduos diabéticos apresentam diferenças na produção endógena de ácidos (Cameron et al., 2006), o que torna essa população especialmente vulnerável a uma maior carga ácida.

Assim, a carga ácida da dieta emergiu nos últimos anos como um potencial fator de risco para progressão de DRC, mas os estudos ainda não são conclusivos. Também não está claro se a carga ácida poderia ser um fator de risco apenas para progressão ou se também se relaciona a eventos de mortalidade, quer seja via agravação da DRC, quer seja pelas alterações metabólicas que causa. Por último, ainda não está claro o efeito e o papel de medidas de intervenção de carga ácida sobre eventos renais e cardiovasculares em indivíduos com DRC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre a carga ácida da dieta e o risco de eventos de (1) mortalidade geral e (2) TRS em análises tradicionais e segundo o risco competitivo para mortalidade, em uma população com DRC, considerando-se também a (3) estratificação por diabetes.

2.2 Objetivos específicos

Analisar o perfil sociodemográfico dos participantes e a sua relação com a carga ácida da dieta.

Identificar os alimentos e grupos alimentares que mais contribuíram com a carga ácida de pacientes com DRC.

Verificar se há associação entre as estimativas de carga ácida com o bicarbonato e com variáveis de metabolismo mineral na DRC.

3 MÉTODOS

3.1 Amostra

Foram utilizados os dados do estudo de coorte PROGREDIR - “Doença renal crônica: determinantes de progressão e de risco cardiovascular. Estudo de coorte em população brasileira”, que foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo 2011/17341-0). A coorte é composta por 453 pacientes com DRC em tratamento conservador, recrutados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre fevereiro de 2012 e dezembro de 2013.

Os critérios de inclusão no estudo foram: pacientes ambulatoriais do HCFMUSP com idade ≥ 30 anos e com ao menos duas dosagens de creatinina sérica $\geq 1,6$ mg/dL para o sexo masculino e $\geq 1,4$ mg/dL para o sexo feminino, com um intervalo mínimo de três meses entre as medidas. Foram captados tanto casos prevalentes (pacientes que já eram atendidos no hospital), como casos incidentes (pacientes recém-admitidos no atendimento do hospital no período da captação). Inicialmente, foi gerada uma lista com os contatos de potenciais participantes. Foram excluídos da lista todos os pacientes oriundos dos ambulatórios de oncologia, cirurgia, psiquiatria, reumatologia, infectologia e glomerulopatias. Os potenciais candidatos foram então abordados por contato telefônico, no qual os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: internação nos últimos seis meses, infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses, intervenção hospitalar programada para os seis meses subsequentes, diálise, lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrites agudas ou em atividade, tratamento atual com drogas imunossupressoras ou quimioterápicos, doenças

renais obstrutivas, gestantes, pacientes com doença mental, portadores de deficiência auditiva grave, com sorologia positiva para HIV ou hepatites B ou C, e participação em ensaio clínico. Os pacientes elegíveis que concordaram em participar do estudo foram orientados a comparecerem em jejum ao Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), em data e horário previamente agendados.

3.2 Ética em pesquisa

Foram seguidas as determinações da Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996). O estudo PROGREDIR foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HU-USP (protocolo 11147/11) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (protocolo 0798/11).

3.3 Coleta de dados

No dia da visita, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi inicialmente lido e assinado. Sequencialmente, foram realizadas a coleta de história médica, aferição de medidas antropométricas, coleta de fluidos e avaliação do consumo alimentar. Detalhes sobre a coleta de dados já foram publicados (Domingos et al., 2017).

As medidas antropométricas foram aferidas com os pacientes em jejum. O peso foi determinado com auxílio de uma balança devidamente calibrada (Toledo®). A estatura foi aferida com a utilização de um estadiômetro (Secca®), com os pacientes mantidos no plano de Frankfurt. A partir do peso e da estatura foi calculado o índice de massa corporal (IMC), que foi então classificado de acordo com os pontos de corte da Organização Mundial de Saúde (2000) para adultos e da Organização Pan-Americana da Saúde (2002) para idosos (≥ 60 anos). Considerando que os pontos de corte são diferentes para cada ciclo de vida, o estado nutricional dos participantes foi agrupado em baixo peso (IMC $< 18,5$ kg/m² para adultos e IMC $< 23,0$ kg/m² para idosos), peso adequado (IMC 18,5-24,9 kg/m² para adultos e IMC 23,0-27,9 kg/m² para idosos) e excesso de peso (IMC $\geq 25,0$ kg/m² para adultos e IMC $\geq 28,0$ kg/m² para idosos).

As análises incluídas no estudo foram: cálcio total, creatinina, fator de crescimento de fibroblatos-23 (FGF-23), fosfatase alcalina óssea (BAP), fósforo, gasometria venosa, glicemia pós-TTOG (teste de tolerância oral à glicose), hemoglobina glicada, potássio, paratormônio intacto (iPTH), sódio e ureia, todas em soro. A partir das amostras de urina foram mensuradas a albuminúria e a excreção de fósforo. As dosagens foram realizadas de acordo com métodos padronizados (Fedeli et al., 2013) no Laboratório do HU-USP, com exceção de FGF-23 e BAP, que foram analisados pela DiaSorin Brasil. Os métodos e equipamentos utilizados estão descritos na Tabela 5.

A eTFG foi estimada pela fórmula 2021 CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (Inker et al., 2021), e os estágios da DRC foram classificados pela KDIGO (2013).

Tabela 5 - Métodos e kits utilizados nas análises laboratoriais do estudo PROGREDIR

Análise	Método	Equipamento/Kit
Albuminúria	Ensaio imunoquímico (nefelometria)	Nefelômetro BN II, Siemens®
BAP	Ensaio quimioluminescente do tipo sanduíche	LIAISON® BAP OSTASE®, DiaSorin
Cálcio total	Ensaio colorimétrico	ADVIA 1200, Siemens®
Creatinina	Ensaio enzimático-colorimétrico (Jaffé)	ADVIA 1200, Siemens®
FGF-23	Ensaio quimioluminescente automatizado	LIAISON®, DiaSorin
Fósforo sérico	Ensaio colorimétrico (fosfomolibdato)	ADVIA 1200, Siemens®
Fósforo urinário	Ensaio colorimétrico	ADVIA 1200, Siemens®
Gasometria venosa	Potenciometria/cálculo ^a	Cobas b 121, Roche
Glicose	Método da hexoquinase (enzimático)	ADVIA 1200, Siemens®
Hemograma	Método automatizado	XT 2000
Hemoglobina glicada	CLAE	Variant Bio Rad®
Potássio	Potenciometria (ISE)	ADVIA 1200, Siemens®
iPTH	Ensaio quimioluminescente do tipo sanduíche	Centaur, Siemens®
Sódio	Potenciometria (ISE)	ADVIA 1200, Siemens®
Ureia	Ensaio cinético (urease/glutamato desidrogenase)	ADVIA 1200, Siemens®

BAP, fosfatase alcalina óssea; CLAE, cromatografia líquida de alta eficiência; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; ISE, eletrodos íon-seletivo.

^aO bicarbonato foi calculado a partir da equação de Henderson-Hasselbalch.

Neste estudo, foram considerados os seguintes pontos de corte para a classificação do status de bicarbonato: <23 mEq/L (baixo), 23-28 mEq/L (adequado) e ≥28 mEq/L (elevado) (Raphael et al., 2016).

As variáveis demográficas (idade, sexo, cor de pele e escolaridade) e de estilo de vida (tabagismo e etilismo) foram autorrelatadas. A presença de hipertensão foi definida como história médica prévia de hipertensão e o diabetes

mellitus foi determinado utilizando uma definição de cinco critérios, que incluiu histórico prévio de diabetes, uso de medicamentos para tratamento de diabetes, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ e glicemia ≥ 200 mg/dL após duas horas da realização do TTOG.

3.4 Consumo alimentar e carga ácida da dieta

Para a avaliação do consumo alimentar foi utilizado o questionário de frequência alimentar (QFA) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA), já validado (Molina et al., 2013). O questionário é composto por 114 alimentos ou preparações culinárias e avaliou a frequência (diária, semanal ou mensal) e a quantidade (em medidas caseiras) habitual de ingestão de cada alimento ou preparação. Além disso, também contém 19 questões sobre as características gerais do hábito alimentar em referência aos últimos 12 meses. O QFA foi aplicado por pessoal devidamente treinado para tal função.

Para a avaliação do consumo de energia e nutrientes foi utilizada a tabela de composição de alimentos da USDA (2016). Quando o valor do nutriente variou para menos de 80% ou mais de 120% em relação à Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (2011), foi utilizado o valor disponível nesta última.

A ingestão de macro e micronutrientes foi ajustada pela energia pelo método dos resíduos (Willett, Stampfer, 1986) e foram excluídos das análises os pacientes que apresentaram um consumo inferior a 500 kcal ou superior a 5000 kcal ($n = 9$), por serem valores de ingestão improváveis, que poderiam sub ou

superestimar o consumo de nutrientes (Willett, 1998). Ainda, foram excluídos dois participantes que não responderam o QFA. Assim, as análises do presente estudo foram realizadas em 442 participantes.

As medidas de carga ácida da dieta foram estimadas por fórmulas já validadas, apresentadas na seção Introdução (Tabela 4, página 8). A identificação dos alimentos que mais contribuíram para as estimativas de NEAP e PRAL foi feita pelo método de Block et al. (1985), em que:

$\% \text{ de contribuição} = (\text{quantidade fornecida pelo alimento} \times 100) / \text{quantidade fornecida por todos os alimentos}$

Seguindo esse mesmo critério, foram identificados os grupos alimentares que mais contribuíram para as estimativas de carga ácida. Os grupos alimentares estão descritos na Tabela 6.

3.5 Desfechos

Os desfechos clínicos foram acompanhados anualmente por meio de uma entrevista telefônica que incluiu questões sobre o estado de saúde (autorreferido), hospitalizações e necessidade de TRS. Os principais desfechos avaliados foram a mortalidade por todas as causas e a necessidade de TRS (diálise ou transplante renal) que ocorreram até 16 de dezembro de 2021, com um seguimento de 7 anos para os óbitos e 6 anos para TRS.

Tabela 6 - Grupos alimentares e seus constituintes

Grupo	Alimento
Cereais	Arroz integral, arroz branco, aveia, polenta, milho verde
Pães, bolos e biscoitos	Pão light, pão francês, pão doce, pão integral, bolo simples, bolo recheado, biscoito salgado, biscoito doce com e sem recheio
Raízes e tubérculos	Farofa, farinha de mandioca, batata inglesa cozida, mandioca, batata frita
Massas	Macarrão, macarrão instantâneo
Frutas	Laranja, banana, mamão, maçã, melancia, melão, abacaxi, abacate, manga, uva, goiaba, morango, pêssigo, caqui e salada de frutas, suco natural
Legumes e verduras	Alface, couve, repolho, chicória, tomate, abóbora, abobrinha, vagem, quiabo, cenoura, beterraba, couve-flor e brócolis
Oleaginosas	Nozes
Feijões	Feijão e lentilha
Carnes e ovos	Ovo cozido, ovo frito, fígado, bucho, carne de boi com osso, carne de boi sem osso, carne de porco, peito de frango, frango frito, frango cozido, bacon, peixe cozido, peixe frito, sardinha, camarão, caranguejo, estrogonofe
Carnes processadas	Linguiça, hambúrguer, frios light, presunto
Leite e derivados	Leite desnatado, leite semidesnatado, leite integral, iogurte light, iogurte normal, queijo branco, queijo amarelo, requeijão light, requeijão normal
Óleos e gorduras	Maionese light, maionese comum, margarina, manteiga
Doces	Sorvete cremoso, picolé, caramelo/bala, gelatina, chocolate em pó, chocolate em barra, pudim, geleia, mel
Miscelâneas	Pão de queijo, feijoada, pizza, salgados assados, salgados fritos, acarajé, cachorro-quente, sushi, sashimi, yakissoba, sopa de legumes, leite de soja, pipoca, sopa instantânea, barra de cereais e água de coco
Bebidas açucaradas	Refrigerante normal, suco industrializado, suco artificial
Bebidas diet	Refrigerante diet, suco industrializado com adoçante, suco artificial com adoçante
Bebidas alcoólicas	Cerveja, vinho tinto, vinho branco, bebidas alcoólicas destiladas
Infusões	Café, chá e chimarrão

Os óbitos foram confirmados e ativamente buscados junto às instituições pertinentes (PRO-AIM/SMS, Fundação SEADE e Registro Nacional de Óbitos), com a obtenção da declaração de óbito. Os eventos de TRS foram confirmados em prontuários médicos e junto aos registros das Secretarias de Saúde do Município e Estado de São Paulo.

3.6 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS, versão 17.0, e no R, versão 4.1.2. Os pacotes utilizados estão descritos na Tabela 7.

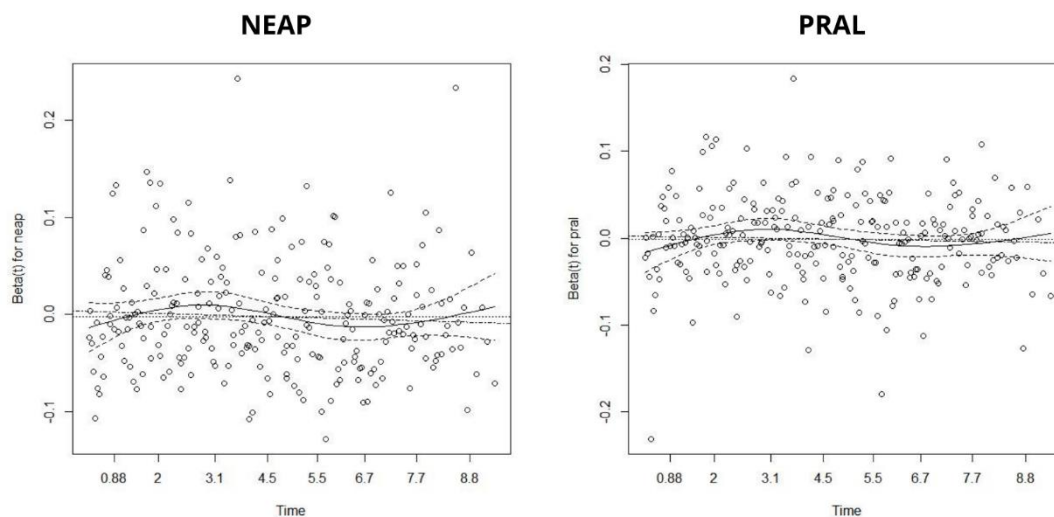
Tabela 7 - Pacotes estatísticos utilizados nas análises

Pacote	Versão	Referência
cmprsk	2.2-11	Gray (2022)
GGally	2.1.2	Schloerke (2021)
ggplot2	3.3.5	Wickham (2021)
Rcmdr	2.7-2	Fox e Bouchet-Valat (2021)
riskRegression	2021.10.10	Gerds e Kattan (2021)
survival	3.2-13	Therneau (2021)
SurvRegCensCov	1.5	Hubeaux e Rufibach (2022)

Foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para as variáveis contínuas, que apresentaram distribuição não normal. A diferença entre os grupos foi avaliada por meio dos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Para as variáveis qualitativas a diferença entre os grupos foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado. Os dados quantitativos foram apresentados em mediana e intervalo interquartil; os dados qualitativos foram apresentados em frequências absoluta e relativa. As correlações foram avaliadas por coeficiente de Spearman.

A proporcionalidade dos eventos foi testada pelos resíduos de Schoenfeld. Como a mortalidade foi proporcional ao longo do tempo (Figura 2), a sua associação com as estimativas de carga ácida foi avaliada por meio de regressão de riscos proporcionais de Cox, com estimativa do HR e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Figura 2 - Resíduos de Schoenfeld com a distribuição dos tempos dos eventos de óbito em função das estimativas de carga ácida da dieta

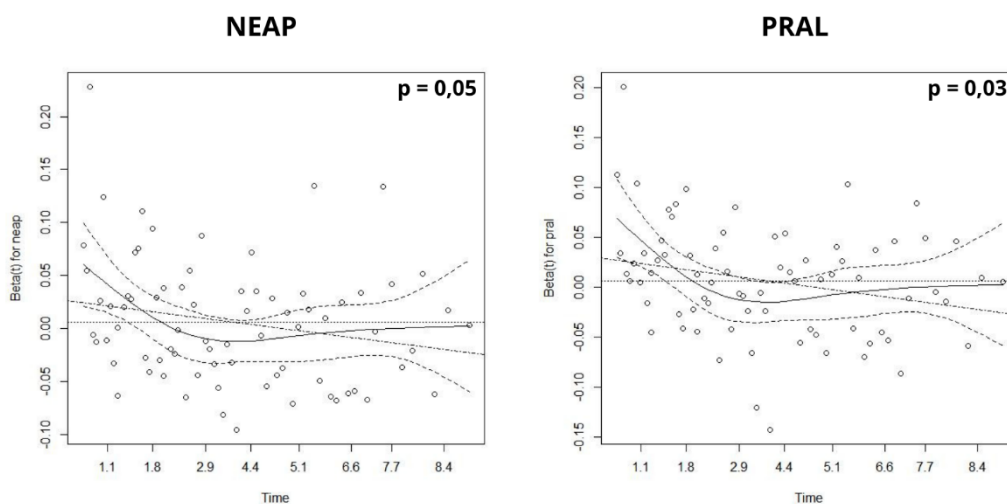


NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Os eventos de TRS não foram proporcionais ao longo do tempo (Figura 3). Assim, sua associação com a carga ácida foi avaliada por meio de regressão de Weibull. Os modelos para TRS foram repetidos com a utilização de análise de risco competitivo (Fine, Gray, 1999), uma vez que a mortalidade elevada entre indivíduos com DRC impõe importante efeito competitivo no cálculo de estimativas de razões de risco de eventos de TRS (Hsu et al., 2017; Ravani et al., 2019). Para todos os testes realizados foi considerada diferença

significativamente estatística valores de $p < 0,05$. Todos os modelos de regressão foram estratificados para diabetes.

Figura 3 - Resíduos de Schoenfeld com a distribuição dos tempos dos eventos de TRS em função das estimativas de carga ácida da dieta



NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Para o modelo final de todas as análises foi avaliada a presença de pontos influentes que poderiam sub ou superestimar a associação entre as medidas de carga ácida da dieta e os desfechos. Contudo, não foram observados indivíduos mal ajustados pelos modelos que tenham, de fato, modificando as associações encontradas.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 442 pacientes com DRC no presente estudo. Como pode ser observado na Tabela 8, a maioria dos participantes era idosa (mediana de idade de 69 anos), do sexo masculino, de cor de pele branca, com baixa escolaridade, hipertensos, diabéticos e com excesso de peso. Em relação ao perfil da DRC, a grande maioria dos participantes (86,6%) estava nos estágios 3a, 3b e 4.

Tabela 8 - Características sociodemográficas e clínicas de todos os participantes incluídos no estudo e de acordo com o histórico de diabetes

Variável	Todos (n = 442)	Histórico de diabetes		p
		Sim (n = 250)	Não (n = 192)	
Idade (anos)	69 (61-77)	68 (61-76)	70 (59-78)	0,60
Sexo masculino	277 (62,7)	160 (64,0)	117 (60,9)	0,51
Cor de pele branca	275 (63,1)	158 (64,2)	117 (61,6)	0,57
Escolaridade (≤ 8 anos de estudo)	284 (64,3)	161 (64,4)	123 (64,1)	0,94
Tabagismo prévio ou atual	262 (59,4)	146 (58,6)	116 (60,4)	0,71
Etilismo prévio ou atual	301 (68,1)	166 (66,4)	135 (70,3)	0,38
Hipertensão (sim)	406 (92,3)	236 (95,2)	170 (88,5)	0,01
DCV (sim)	182 (42,6)	114 (46,5)	68 (37,4)	0,06
Estágios de DRC				0,74
G2	51 (11,6)	25 (10,0)	26 (13,6)	
G3a	112 (25,4)	65 (26,0)	47 (24,6)	
G3b	167 (37,9)	93 (37,2)	74 (38,7)	
G4	103 (23,3)	62 (24,8)	41 (21,5)	
G5	8 (1,8)	5 (2,0)	3 (1,6)	
Status de bicarbonato				0,25
Baixo	62 (14,4)	38 (15,6)	24 (12,8)	
Normal	303 (70,1)	174 (71,3)	129 (68,6)	
Alto	67 (15,5)	32 (13,1)	35 (18,6)	
PAS (mmHg)	138 (124-155)	138 (125-157)	138 (123-153)	0,43
Estado nutricional				0,01
Baixo peso	30 (6,8)	9 (3,6)	21 (11,0)	
Peso adequado	145 (32,9)	82 (32,8)	63 (33,0)	
Excesso de peso	266 (60,3)	159 (63,6)	107 (56,0)	

DCV, doenças cardiovasculares; DRC, doença renal crônica; PAS, pressão arterial sistólica.

O perfil sociodemográfico e clínico dos participantes com e sem diabetes foi semelhante, com exceção das prevalências de hipertensão, doenças cardiovasculares e excesso de peso, que foram maiores nos diabéticos (Tabela 8).

Tabela 9 - Exames laboratoriais de todos os participantes incluídos no estudo e de acordo com o histórico de diabetes

Variável	Todos (n = 442)	Histórico de diabetes		p
		Sim (n = 250)	Não (n = 192)	
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	40 (30-50)	39 (29-49)	40 (31-50)	0,36
Ureia (mg/dL)	69 (54-89)	74 (56-93)	64 (51-82)	0,002
Albuminúria (mg/g creatinina)	85 (15-671)	132 (19-833)	55 (12-433)	0,01
Bicarbonato (mEq/L)	26 (23-28)	26 (23-27)	26 (23-28)	0,43
Fósforo (mg/dL)	3,6 (3,2-4,1)	3,7 (3,3-4,2)	3,5 (3,2-3,9)	0,002
Cálcio (mg/dL)	9,6 (9,2-9,9)	9,6 (9,2-9,9)	9,6 (9,2-9,9)	0,67
FGF-23 (pg/mL)	93 (68-128)	97 (67-134)	91 (72-122)	0,28
iPTH (pg/mL)	94 (66-143)	95 (62-148)	90 (69-138)	0,96
Excreção de P (mg/24 h)	489 (349-653)	481 (360-651)	496 (339-659)	0,91
FeP (%)	24,6 (17,9-33,5)	24,6 (17,8-33,7)	24,6 (17,9-33,1)	0,83
BAP (µg/L)	12,9 (9,6-17,9)	13,1 (9,8-18,5)	12,5 (9,6-17,3)	0,30
Glicemia pós-TTOG (mg/dL) ^a	137 (114-163)	-	-	-
Hemoglobina glicada (%)	6,2 (5,8-7,2)	7,0 (6,3-8,2)	5,8 (5,6-6,1)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,0 (11,9-14,4)	12,9 (11,6-14,3)	13,2 (12,1-14,4)	0,08
Potássio (mEq/L)	4,6 (4,3-4,9)	4,6 (4,3-5,0)	4,6 (4,2-4,8)	0,02
Sódio (mEq/L)	142 (140-145)	142 (140-144)	143 (141-145)	0,20

BAP, fosfatase alcalina óssea; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; P, fósforo; TTOG, teste de tolerância oral à glicose.

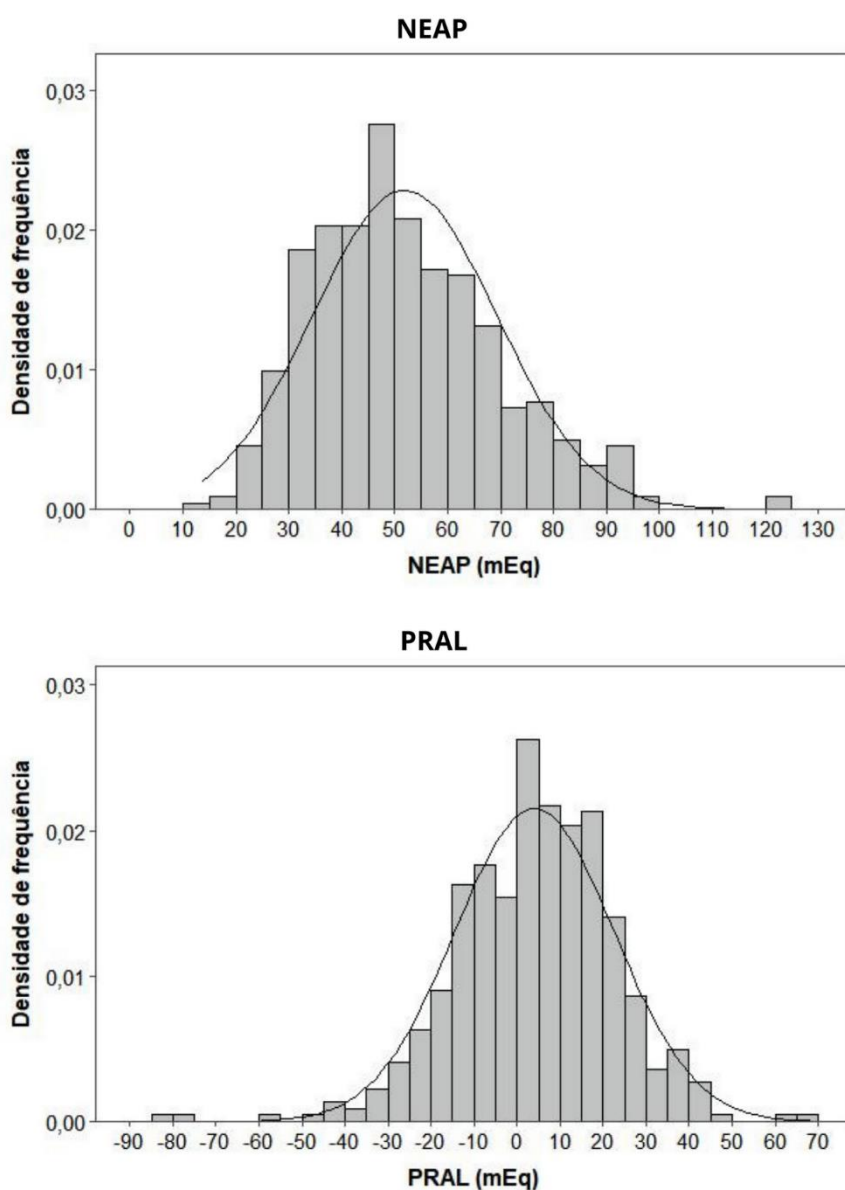
^aExame realizado apenas em participantes não diabéticos.

As medianas dos exames laboratoriais realizados na linha de base estão descritas na Tabela 9. Os participantes com diabetes apresentaram maiores

valores de ureia, albuminúria, fósforo, potássio e hemoglobina glicada. Não foi verificada diferença na eTFG entre esses grupos.

As distribuições das estimativas de NEAP e PRAL estão apresentadas na Figura 4.

Figura 4 - Histograma com a distribuição das estimativas de carga ácida da dieta de uma amostra de pacientes com DRC



DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

A mediana da NEAP correspondeu a 49,5 mEq, enquanto a da PRAL foi de 4,8 mEq, e não houve diferença estatisticamente significativa nas medidas de acordo com sexo, histórico de diabetes e estágio da DRC (Tabela 10).

Tabela 10 - Estimativas de NEAP e PRAL para todos os participantes e de acordo com sexo, histórico de diabetes e estágio da DRC

Grupo	NEAP (mEq/dia)	p	PRAL (mEq/dia)	p
Todos	49,5 (39,2, 62,6)	-	4,8 (-7,5, 16,7)	-
Sexo		0,22		0,12
Masculino	50,9 (39,9, 62,7)		6,2 (-5,9, 16,7)	
Feminino	48,1 (37,6, 62,6)		2,6 (-10,1, 16,7)	
Histórico de diabetes		0,30		0,48
Sim	49,7 (39,7, 63,3)		5,4 (-7,5, 17,9)	
Não	49,4 (38,5, 61,4)		4,2 (-7,7, 15,8)	
Estágio da DRC		0,73		0,72
G2	47,9 (33,3, 64,1)		0,7 (-18,1, 18,0)	
G3a	49,7 (35,8, 62,5)		6,4 (-12,1, 16,8)	
G3b	50,0 (41,1, 62,2)		4,6 (-6,4, 16,6)	
G4	49,0 (39,7, 63,3)		5,3 (-6,5, 16,4)	
G5	48,6 (34,8, 73,4)		5,5 (-8,2, 25,0)	

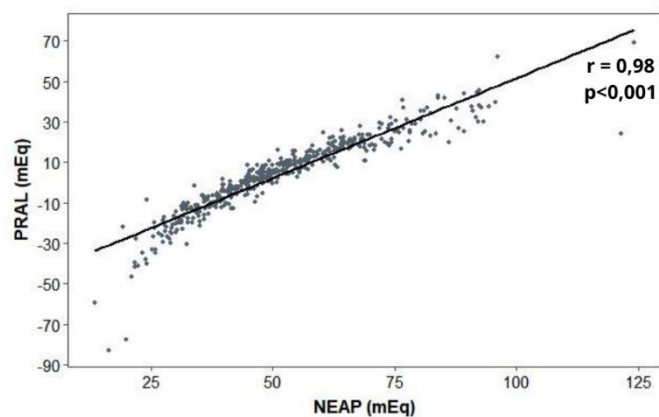
DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Como indicado na Figura 5, os valores de NEAP e PRAL apresentaram uma correlação quase perfeita. Já em relação aos nutrientes que predizem as medidas de carga ácida, as correlações foram moderadas para proteína, potássio e magnésio (Figuras 6 e 7) e fracas entre PRAL, fósforo e cálcio (Figura 7), ainda que o valor de p tenha sido significativo.

A correlação entre as medidas de carga ácida, macro e micronutrientes está apresentada na Figura 8. As proteínas de origem animal apresentaram forte correlação com as estimativas de NEAP e PRAL, e proteínas em g/kg, gorduras totais e niacina tiveram correlação moderada. Por outro lado, a ingestão de

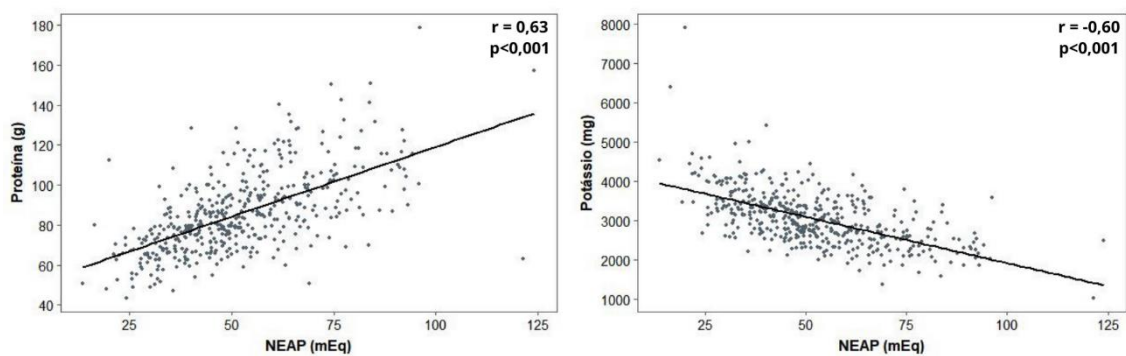
carboidratos, fibras alimentares, vitamina C e folato exibiram as maiores correlações negativas.

Figura 5 - Gráfico de dispersão entre as estimativas de NEAP e PRAL



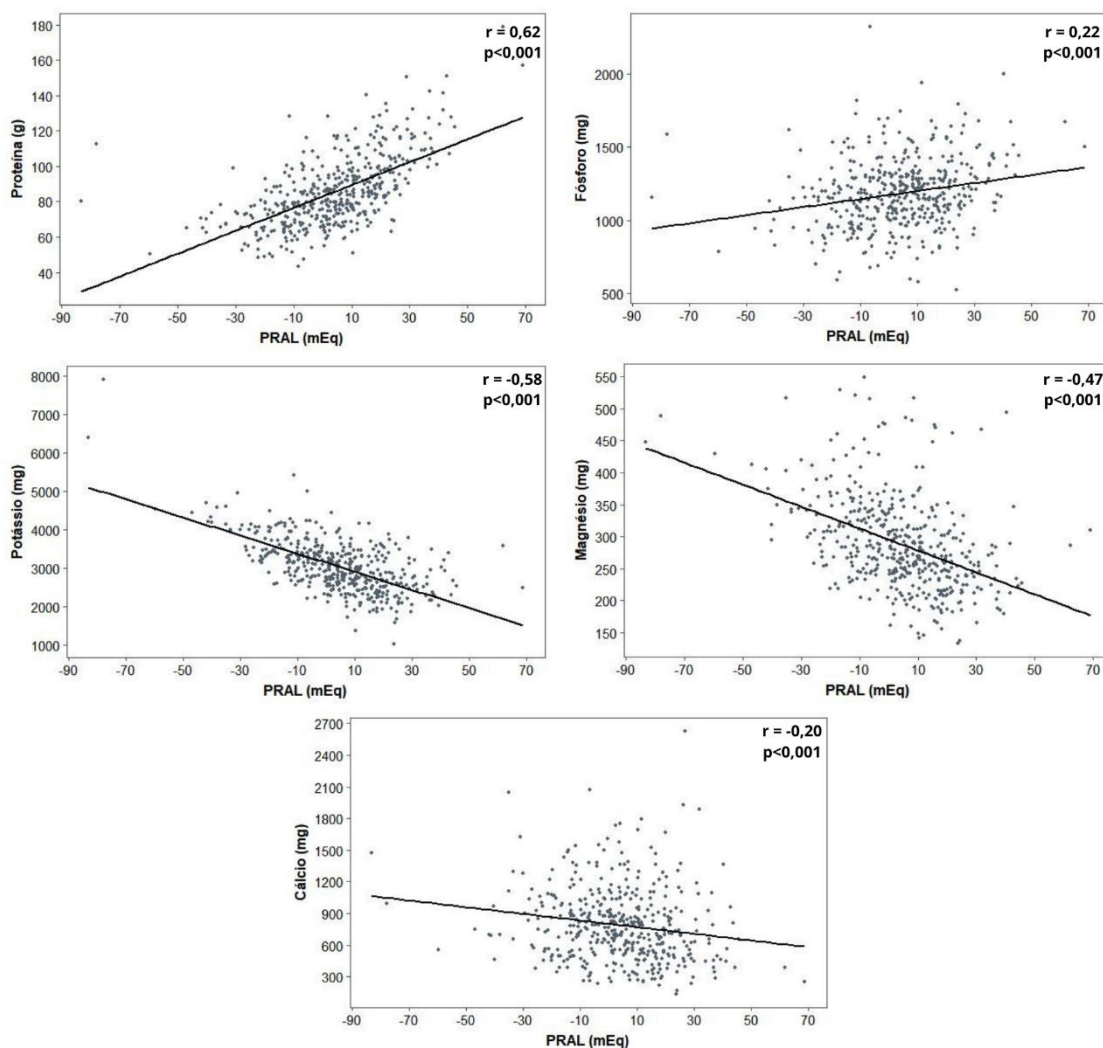
NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Figura 6 - Gráfico de dispersão entre a estimativa de NEAP e seus nutrientes preditores



NEAP, taxa de produção endógena de ácidos.

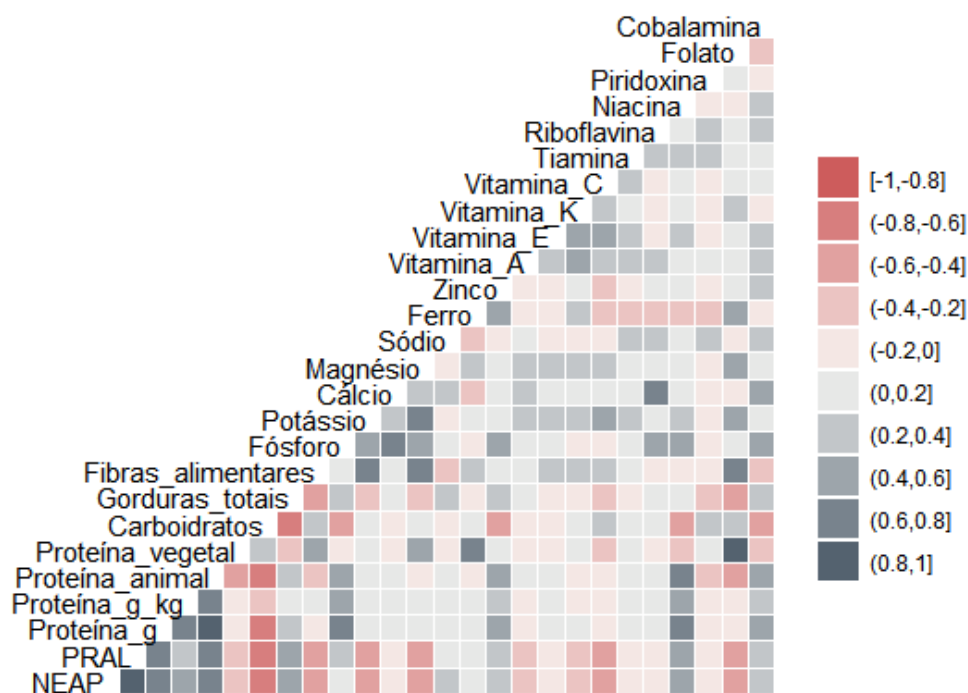
Figura 7 - Gráfico de dispersão entre a estimativa de PRAL e seus nutrientes preditores



PRAL, potencial de carga ácida renal.

Em relação aos alimentos e preparações que mais contribuíram para as estimativas de carga ácida nesta amostra, verificou-se que para a NEAP aqueles com maior percentual de contribuição foram arroz, frango, pães, leite, feijão e carne bovina, que juntos representaram 74% do total estimado da medida (Tabela 11).

Figura 8 - Correlograma com estimativas de carga ácida da dieta e ingestão de macro e micronutrientes de uma amostra de pacientes com DRC



DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

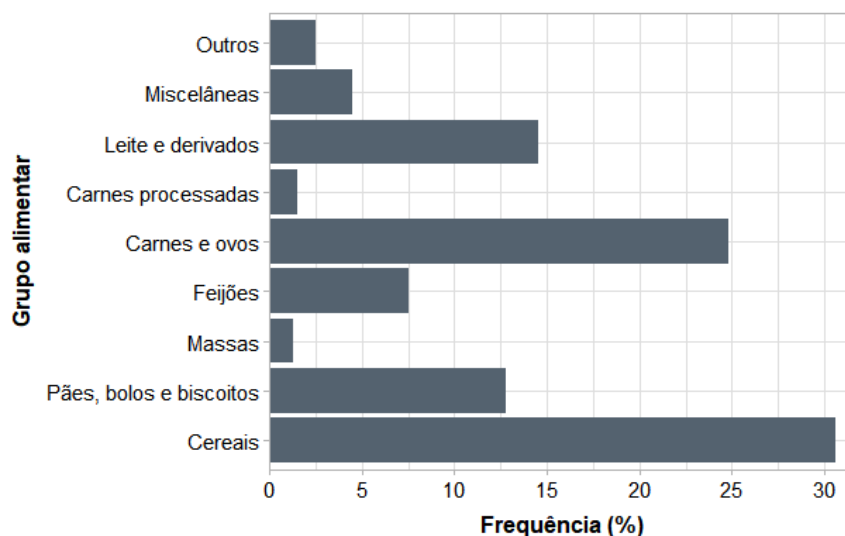
Os alimentos que mais contribuíram para a estimativa do PRAL foram frango, carne bovina, arroz, pães e peixe, somando 70,2% da contribuição total (Tabela 12). Há 26 alimentos diferentes nas tabelas e 15 (57,7%) aparecem em ambas, independentemente da posição ocupada. Os grupos alimentares que mais contribuíram para a estimativa da carga ácida foram os cereais, carnes e ovos, pães e leite e derivados para ambas as medidas, com diferenças no percentual de contribuição (Figuras 9 e 10). É possível notar que o percentual de contribuição do grupo dos cereais foi razoavelmente maior para a NEAP do que para o PRAL, em que o responsável por quase 60% da medida foi o grupo das carnes, demonstrando que para alimentos e grupos alimentares essas medidas podem variar significativamente.

Tabela 11 - Contribuição dos alimentos e preparações consumidos por uma amostra de pacientes com DRC para a estimativa da NEAP

Classificação	Alimento/preparação	n	%	% acumulada
1	Arroz	441	29,6	29,6
2	Frango	393	13,3	42,9
3	Pães	420	10,7	53,6
4	Leite	366	8,6	62,2
5	Feijão	408	7,2	69,4
6	Carne bovina	396	4,6	74,0
7	Queijo amarelo	198	3,8	77,8
8	Ovo	354	2,4	80,2
9	Peixe	319	1,8	82,0
10	Embutidos	286	1,4	83,4
11	Queijo branco	240	1,4	84,8
12	Bucho	38	1,3	86,1
13	Biscoito salgado	249	1,3	87,4
14	Sopa de legumes	263	1,1	88,5
15	Pizza	213	1,0	89,5
16	Macarrão	352	0,8	90,3
17	Carne suína	152	0,8	91,1
18	Polenta	149	0,7	91,8
19	Feijoada	105	0,7	92,5
20	Cerveja	93	0,7	93,2
21	Bolo	202	0,6	93,8
22	Salgados e lanches	191	0,6	94,4
23	logurte	165	0,6	95,0

DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos.
n = número de participantes que relataram o consumo do alimento/preparação.

Figura 9 - Contribuição percentual de grupos alimentares para a estimativa de NEAP em uma amostra de pacientes com DRC



DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos.

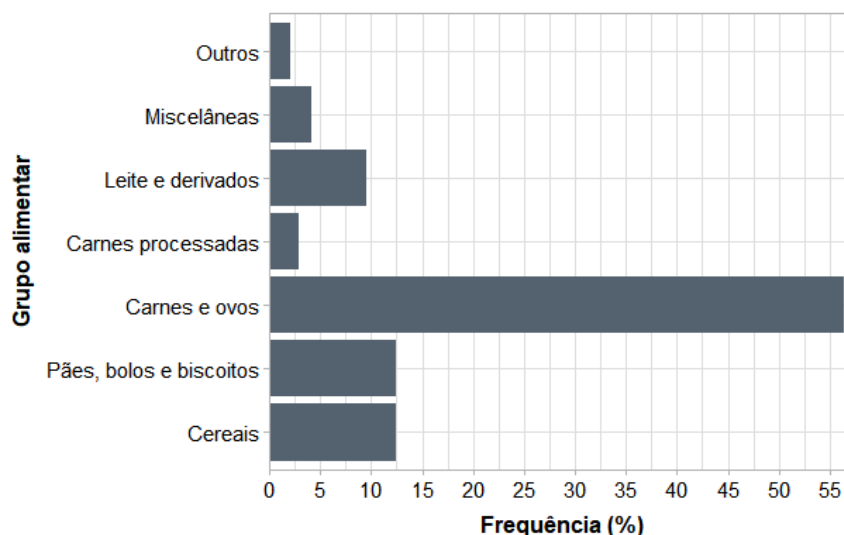
Tabela 12 - Contribuição dos alimentos e preparações consumidos por uma amostra de pacientes com DRC para a estimativa do PRAL

Classificação	Alimento/preparação	n	%	% acumulada
1	Frango	393	29,8	29,8
2	Carne bovina	396	12,2	42,0
3	Arroz	441	11,4	53,4
4	Pães	420	10,7	64,1
5	Peixe	319	6,1	70,2
6	Queijo amarelo	198	4,3	74,5
7	Ovo	354	3,7	78,2
8	Queijo branco	240	3,6	81,8
9	Embutidos	286	2,8	84,6
10	Carne suína	152	2,0	86,6
11	Pizza	213	1,6	88,2
12	Leite	366	1,4	89,6
13	Biscoito salgado	249	1,1	90,7
14	Aveia	109	1,0	91,7
15	Salgados e lanches	191	1,0	92,7
16	Sardinha	91	1,0	93,7
17	Feijoada	105	0,9	94,6
18	Macarrão instantâneo	79	0,6	95,2

DRC, doença renal crônica; PRAL, potencial de carga ácida renal.

n = número de participantes que relataram o consumo do alimento/preparação.

Figura 10 - Contribuição percentual de grupos alimentares para a estimativa de PRAL em uma amostra de pacientes com DRC.



DRC, doença renal crônica; PRAL, potencial de carga ácida renal.

O perfil sociodemográfico e clínico dos participantes de acordo com tercis de NEAP está descrito na Tabela 13. Observou-se que aqueles no maior tercil tenderam a ser mais jovens, e a prevalência de baixos níveis de bicarbonato foi maior nesses participantes.

Tabela 13 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de acordo com tercis de NEAP

Variável	1º tercil 13,60 a 42,77^a (n = 147)	2º tercil 42,78 a 57,41^a (n = 148)	3º tercil 57,42 a 124,02^a (n = 147)	p
Idade (anos)	70 (63-77)	69 (62-77)	66 (57-76)	0,07
Sexo masculino	84 (57,1)	100 (67,6)	93 (63,3)	0,18
Cor de pele branca	91 (63,2)	100 (68,0)	84 (57,9)	0,20
Escolaridade (≤8 anos de estudo)	98 (66,7)	98 (66,2)	88 (59,9)	0,40
Tabagismo prévio ou atual	82 (55,8)	94 (63,5)	86 (58,9)	0,40
Etilismo prévio ou atual	103 (70,1)	105 (70,9)	93 (63,3)	0,30
Diabetes (sim)	78 (53,1)	85 (57,4)	87 (59,2)	0,55
Hipertensão (sim)	133 (91,1)	140 (94,6)	133 (91,1)	0,43
Diabetes (sim)	78 (53,1)	85 (57,4)	87 (59,2)	0,55
DCV (sim)	68 (48,6)	55 (38,5)	59 (41,0)	0,20
Estágios da DRC				0,33
G2	21 (14,3)	15 (10,2)	15 (10,2)	
G3a	38 (25,8)	35 (23,8)	39 (26,6)	
G3b	49 (33,3)	68 (46,3)	50 (34,0)	
G4	37 (25,2)	26 (17,7)	40 (27,2)	
G5	2 (1,4)	3 (2,0)	3 (2,0)	
Status de bicarbonato				0,01
Baixo	16 (11,1)	13 (9,2)	33 (22,6)	
Normal	104 (72,2)	106 (74,6)	93 (63,7)	
Alto	24 (16,7)	23 (16,2)	20 (13,7)	
PAS (mmHg)	140 (124-158)	135 (123-152)	138 (124-155)	0,52
Excesso de peso	79 (54,1)	96 (64,9)	91 (61,9)	0,41

DCV, doenças cardiovasculares; DRC, doença renal crônica; PAS, pressão arterial sistólica.

^aValor expresso em mEq/dia.

O bicarbonato sérico, quando avaliado como variável contínua, foi menor em relação aos dois primeiros tercís. Além disso, esses participantes possuíram menores níveis de BAP quando comparados com aqueles no primeiro tercil ($p = 0,04$). Não houve diferença estatística para as demais variáveis avaliadas (Tabela 14).

Tabela 14 - Exames laboratoriais dos participantes de acordo com tercís de NEAP

Variável	1º tercil 13,60 a 42,77^a (n = 147)	2º tercil 42,78 a 57,41^a (n = 148)	3º tercil 57,42 a 124,02^a (n = 147)	p
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	39 (29-51)	41 (33-48)	39 (27-50)	0,54
Ureia (mg/dL)	70 (49-88)	69 (54-86)	70 (56-93)	0,26
Albuminúria (mg/g creatinina)	69 (18-774)	77 (15-521)	121 (14-760)	0,63
Bicarbonato (mEq/L)	26 (24-28)	26 (24-27)	25 (23-27)	0,01
Fósforo (mg/dL)	3,6 (3,3-4,1)	3,6 (3,2-4,0)	3,6 (3,3-4,0)	0,92
Cálcio (mg/dL)	9,6 (9,3-9,9)	9,5 (9,2-9,8)	9,6 (9,2-10,0)	0,26
FGF-23 (pg/mL)	97 (69-127)	94 (73-130)	91 (63-130)	0,63
iPTH (pg/mL)	95 (68-144)	96 (66-143)	90 (56-138)	0,47
Excreção de P (mg/24 h)	478 (320-656)	501 (359-696)	493 (355-637)	0,60
FeP (%)	24,2 (16,3- 34,3)	24,3 (19,4- 31,9)	25,8 (17,6- 36,1)	0,69
BAP (µg/L)	14,3 (10,2- 18,8)	13,1 (9,6-19,4)	12,0 (9,1-16,0)	0,03
Glicemia pós- TTOG (mg/dL) ^b	141 (120-173)	136 (114-161)	127 (106-158)	0,29
Hemoglobina glicada (%)	6,2 (5,7-7,0)	6,2 (5,8-7,4)	6,2 (5,8-7,1)	0,53
Hemoglobina (g/dL)	13,1 (12,1- 14,4)	13,0 (11,9- 14,4)	13,0 (11,4- 14,4)	0,66
Potássio (mEq/L)	4,6 (4,2-4,8)	4,6 (4,2-5,0)	4,7 (4,3-4,9)	0,59
Sódio (mEq/L)	142 (140-144)	143 (141-144)	142 (140-145)	0,37

BAP, fosfatase alcalina óssea; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; P, fósforo; TTOG, teste de tolerância oral à glicose.

^aValor expresso em mEq/dia.

^bExame realizado apenas em participantes não diabéticos.

As mesmas análises foram repetidas para os tercís de PRAL e os resultados foram muito semelhantes (Tabelas A1 e A2, ANEXOS 1 e 2). A concordância entre os tercís de NEAP e PRAL na qual os participantes foram divididos pode ser considerada excelente (Tabela 3, ANEXO 3).

Foram realizadas análises de regressão para testar a associação da carga ácida com bicarbonato, variáveis de metabolismo mineral e resistência à insulina (TTOG). Nestas análises, a NEAP, mas não o PRAL, se associou a uma maior chance de baixos níveis de bicarbonato (Tabela 15), contudo sem associação com a variável contínua transformada em log (Tabela 16).

Tabela 15 - Regressão multinomial entre as estimativas de NEAP e PRAL e o status de bicarbonato em uma amostra de pacientes com DRC

Modelo	Bicarbonato <23 mEq/L		p	Bicarbonato >28 mEq/L		p
	OR	IC95%		OR	IC95%	
<i>NEAP</i>						
1	1,023	1,008-1,038	0,003	1,000	0,985-1,016	0,96
2	1,021	1,005-1,036	0,01	1,002	0,986-1,017	0,84
3	1,022	1,007-1,039	0,01	1,003	0,987-1,018	0,75
4	1,017	1,001-1,034	0,04	1,007	0,990-1,023	0,42
<i>PRAL</i>						
1	1,019	1,003-1,035	0,02	1,001	0,987-1,015	0,90
2	1,015	0,999-1,032	0,06	1,002	0,988-1,017	0,79
3	1,017	1,001-1,034	0,04	1,003	0,988-1,018	0,71
4	1,011	0,994-1,029	0,20	1,007	0,992-1,023	0,35

IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; OR, *odds ratio*; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Referência: bicarbonato 23-28 mEq/L.

Modelo 1 - sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade e sexo

Modelo 3 - ajuste para idade, sexo, diabetes, estado nutricional e energia

Modelo 4 - ajuste para idade, sexo, diabetes, estado nutricional, energia, hemoglobina e taxa de filtração glomerular estimada

Tabela 16 - Regressão linear entre a estimativa de NEAP e o log de bicarbonato sérico em uma amostra de pacientes com DRC

Modelo	β	IC 95%	p
1	-0,038	-0,070, 0,007	0,02
2	-0,013	-0,043, 0,017	0,39

DRC, doença renal crônica; IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos.

Variável independente: log NEAP.

Modelo 1- sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade, sexo, diabetes, estado nutricional, energia, hemoglobina e taxa de filtração glomerular estimada

Tabela 17 - Regressão linear entre a estimativa de NEAP e variáveis de metabolismo mineral em uma amostra de pacientes com DRC

Modelo	β	IC 95%	p
log fósforo sérico			
1	-0,011	-0,059, 0,038	0,67
2	-0,030	-0,076, 0,016	0,20
log FGF-23			
1	0,011	-0,142, 0,163	0,89
2	-0,095	-0,222, 0,032	0,14
log iPTH			
1	-0,081	-0,270, 0,108	0,40
2	-0,145	-0,316, 0,026	0,10
log excreção de fósforo			
1	0,077	-0,089, 0,243	0,36
2	-0,024	-0,175, 0,126	0,75
log FeP			
1	0,107	-0,038, 0,252	0,15
2	-0,017	-0,138, 0,105	0,79
log BAP			
1	-0,168	-0,305, 0,032	0,02
2	-0,173	-0,308, -0,039	0,01

BAP, fosfatase alcalina óssea; DRC, doença renal crônica; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos.

Variável independente: log NEAP.

Modelo 1- sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade, sexo, diabetes, estado nutricional e taxa de filtração glomerular estimada

Já para as variáveis de metabolismo mineral, verificou-se uma associação inversa entre NEAP e BAP (Tabela 17). O TTOG foi realizado nos indivíduos não-diabéticos e não houve relação entre a NEAP e a glicemia após 2 horas do início do exame (Tabela 18).

Tabela 18 - Regressão linear entre a estimativa de NEAP e o log de glicemia pós-TTOG em uma amostra de pacientes com DRC sem histórico de diabetes

Modelo	β	IC 95%	p
1	-0,029	-0,138, 0,079	0,59
2	-0,023	-0,131, 0,086	0,68

DRC, doença renal crônica; IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; TTOG, teste de tolerância oral à glicose.

Variável independente: log NEAP.

Modelo 1 - sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade, sexo, diabetes, estado nutricional, energia, e taxa de filtração glomerular estimada

Nesta amostra, em um seguimento médio de 7 anos, foram identificados 244 óbitos dentre 441 participantes, o que corresponde a 55,3% de eventos de mortalidade. Um participante não pode ter dados de seguimento determinados. A probabilidade de sobrevivência até o evento de óbito está ilustrada na Figura 11.

Comparativamente, os participantes que faleceram eram mais velhos e, em sua maioria, de cor de pele branca e com histórico de doenças cardiovasculares e baixo peso (Tabela 19). Ainda, esses participantes possuíam menores eTFG, excreção urinária de fósforo e concentração de hemoglobina, e maiores valores de albuminúria, PAS, ureia, fósforo, FGF-23, PTH e FeP (Tabela 20). As medianas de NEAP e PRAL não se associaram à mortalidade nessas análises.

Figura 11 - Probabilidade de sobrevivência até o evento de óbito pelo estimador de Kaplan-Meier

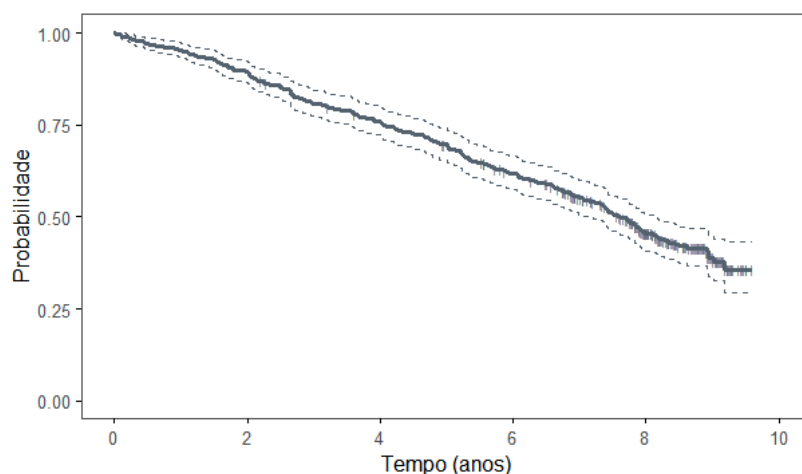


Tabela 19 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes de acordo com mortalidade geral

Variável	Mortalidade geral		p
	Sim n = 244	Não n = 197	
Idade (anos)	72 (64-78)	64 (55-74)	<0,001
Sexo masculino	157 (64,3)	119 (60,4)	0,40
Cor de pele branca	162 (67,8)	113 (57,7)	0,03
Escolaridade (≤8 anos de estudo)	162 (66,4)	121 (61,4)	0,28
Tabagismo prévio ou atual	148 (60,9)	114 (57,9)	0,52
Etilismo prévio ou atual	172 (70,5)	128 (65,0)	0,22
Diabetes (sim)	148 (60,7)	102 (51,8)	0,06
Hipertensão (sim)	227 (93,0)	178 (91,3)	0,50
DCV (sim)	126 (53,2)	56 (29,6)	<0,001
Estágios da DRC			0,01
G2	24 (9,9)	27 (13,7)	
G3a	53 (21,8)	58 (29,5)	
G3b	89 (36,6)	78 (39,6)	
G4	72 (29,6)	31 (15,7)	
G5	5 (2,1)	3 (1,5)	
Status de bicarbonato			0,18
Baixo	30 (12,7)	32 (16,5)	
Normal	164 (69,2)	138 (71,1)	
Elevado	43 (18,1)	24 (12,4)	
PAS (mmHg)	141 (125-163)	135 (123-148)	0,004
Baixo peso	22 (9,1)	8 (4,1)	0,002
NEAP (mEq)	48,8 (39,3-60,6)	50,9 (39,0-64,9)	0,43
PRAL (mEq)	4,4 (-7,1, 14,0)	5,8 (-8,7, 18,2)	0,44

DCV, doenças cardiovasculares; DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PAS, pressão arterial sistólica; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Tabela 20 - Exames laboratoriais dos participantes de acordo com mortalidade geral

Variável	Mortalidade geral		p
	Sim n = 244	Não n = 197	
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	36 (27-48)	43 (34-51)	<0,001
Ureia (mg/dL)	75 (58-93)	63 (51-82)	<0,001
Albuminúria (mg/g creatinina)	141 (30-899)	44 (11-336)	<0,001
Bicarbonato (mEq/L)	26 (24-28)	25 (23-27)	0,12
Fósforo (mg/dL)	3,7 (3,3-4,2)	3,5 (3,2-4,0)	0,003
Cálcio total (mg/dL)	9,5 (9,2-9,8)	9,6 (9,2-9,9)	0,09
FGF-23 (pg/mL)	99 (73-137)	90 (66-120)	0,01
iPTH (pg/mL)	104 (74-154)	83 (56-125)	<0,001
Excreção de P (mg/24 h)	452 (316-634)	538 (388-697)	0,002
FeP (%)	26,5 (19,1-36,3)	22,5 (17,3-31,3)	0,02
BAP (µg/L)	13,3 (10,0-18,1)	12,7 (9,4-17,8)	0,10
Glicemia pós-TTOG (mg/dL) ^a	140 (118-163)	134 (109-162)	0,33
Hemoglobina glicada (%)	6,3 (5,8-7,3)	6,1 (5,7-7,0)	0,03
Hemoglobina (g/dL)	12,9 (11,8-14,0)	13,3 (11,9-14,9)	0,05
Potássio (mEq/L)	4,6 (4,3-5,0)	4,6 (4,2-4,8)	0,18
Sódio (mEq/L)	143 (141-145)	142 (140-144)	0,07

BAP, fosfatase alcalina óssea; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; P, fósforo; TTOG, teste de tolerância oral à glicose.

^aExame realizado apenas em participantes não diabéticos.

Tabela 21 - Regressão de riscos proporcionais de Cox entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de mortalidade geral em uma amostra de pacientes com DRC

Modelo	NEAP		p	PRAL		p
	HR	IC 95%		HR	IC 95%	
1	0,998	0,990-1,005	0,52	0,999	0,992-1,005	0,72
2	0,999	0,992-1,007	0,86	1,000	0,993-1,007	0,93
3	0,999	0,992-1,006	0,78	1,000	0,993-1,007	0,98
4	0,997	0,990-1,005	0,48	0,998	0,991-1,006	0,65

DRC, doença renal crônica; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Modelo 1 - sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade e sexo

Modelo 3 - ajuste para idade, sexo, diabetes e estado nutricional

Modelo 4 - ajuste para idade, sexo, diabetes, estado nutricional e eTFG

Na regressão de riscos proporcionais de Cox tampouco houve associação entre as estimativas de NEAP ou PRAL e o risco de mortalidade por todas as causas, tanto nas análises sem ajuste quanto naquelas ajustadas para idade, sexo, diabetes, estado nutricional e eTFG (Tabela 21).

Tabela 22 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes diabéticos de acordo com mortalidade geral

Variável	Mortalidade geral		p
	Sim n = 148	Não n = 102	
Idade (anos)	70 (64-78)	65 (56-73)	<0,001
Sexo masculino	98 (66,2)	62 (60,8)	0,38
Cor de pele branca	98 (67,6)	60 (59,4)	0,19
Escolaridade (≤8 anos de estudo)	97 (65,5)	64 (62,7)	0,65
Tabagismo prévio ou atual	86 (58,5)	60 (58,8)	0,96
Etilismo prévio ou atual	100 (67,6)	66 (64,7)	0,64
Hipertensão (sim)	141 (95,3)	95 (95,0)	0,92
DCV (sim)	77 (53,1)	37 (37,0)	0,01
Estágios de eTFG			0,15
G2	12 (8,1)	13 (12,7)	
G3a	33 (22,3)	32 (31,4)	
G3b	56 (37,8)	37 (36,3)	
G4	43 (29,1)	19 (18,6)	
G5	4 (2,7)	1 (1,0)	
Status de bicarbonato			0,18
Baixo	18 (12,5)	20 (20,0)	
Normal	104 (72,2)	70 (70,0)	
Elevado	22 (15,3)	10 (10,0)	
PAS (mmHg)	142 (126-161)	136 (118-149)	0,03
Baixo peso	7 (4,7)	2 (2,0)	0,36
NEAP (mEq)	50,9 (41,2-62,7)	48,6 (36,6-64,3)	0,41
PRAL (mEq)	5,5 (-6,2-16,3)	4,8 (-12,6-18,6)	0,64

DCV, doenças cardiovasculares; DRC, doença renal crônica; PAS, pressão arterial sistólica.

As análises descritivas e as regressões também foram estratificadas de acordo com o histórico de diabetes. Foram acompanhados 250 participantes diabéticos no estudo e, destes, 148 (59,2%) foram à óbito. Na Tabela 22, estão

descritas as variáveis sociodemográficas, clínicas e de carga ácida da dieta de acordo com evento de óbito para esses participantes. Foi observado que, como para toda a amostra, os participantes que faleceram eram mais velhos, com menor eTFG e maiores valores de ureia, albuminúria, PAS, fósforo, FGF-23, PTH e sódio (Tabela 23). As medidas de carga ácida não se associaram à mortalidade geral nessas análises e, tampouco, nas regressões de Cox (Tabela 24).

Tabela 23 - Exames laboratoriais dos participantes diabéticos de acordo com mortalidade geral

Variável	Mortalidade geral		p
	Sim n = 148	Não n = 102	
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	37 (27-47)	43 (33-51)	0,003
Ureia (mg/dL)	76 (58-96)	67 (54-86)	0,03
Albuminúria (mg/g creatinina)	287 (39-1235)	38 (12-274)	<0,001
Bicarbonato (mEq/L)	26 (24-28)	25 (23-27)	0,06
Fósforo (mg/dL)	3,8 (3,4-4,2)	3,6 (3,2-4,0)	0,01
Cálcio total (mg/dL)	9,5 (9,2-9,8)	9,6 (9,2-10,0)	0,08
FGF-23 (pg/mL)	107 (70-142)	91 (66-120)	0,04
iPTH (pg/mL)	104 (68-156)	82 (53-137)	0,01
Excreção de P (mg/24 h)	444 (348-643)	528 (388-678)	0,09
FeP (%)	25,8 (18,7-37,0)	23,2 (17,4-31,3)	0,17
BAP (µg/L)	13,6 (10,1-19,3)	12,8 (9,3-18,1)	0,11
Hemoglobina glicada (%)	7,0 (6,3-8,0)	6,9 (6,2-8,3)	0,66
Hemoglobina (g/dL)	12,8 (11,6-13,9)	13,3 (11,5-14,8)	0,15
Potássio (mEq/L)	4,7 (4,3-5,0)	4,6 (4,3-4,9)	0,43
Sódio (mEq/L)	143 (140-145)	142 (140-144)	0,02

BAP, fosfatase alcalina óssea; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; P, fósforo.

Em relação aos eventos de TRS, houve quatro perdas de seguimento. Entre os 438 participantes incluídos nas análises, 75 (17,1%) iniciariam TRS no período de seguimento. A probabilidade de sobrevivência até o evento de TRS está apresentada na Figura 12.

Tabela 24 - Regressão de riscos proporcionais de Cox entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de mortalidade geral em uma amostra de pacientes com DRC de acordo com o histórico de diabetes

Modelo	NEAP		p	PRAL		p
	HR	IC 95%		HR	IC 95%	
<i>Diabéticos</i>						
1	1,005	0,996-1,014	0,31	1,004	0,994-1,013	0,45
2	1,008	0,998-1,017	0,12	1,006	0,996-1,015	0,23
3	1,007	0,997-1,017	0,17	1,005	0,996-1,015	0,28
4	1,005	0,995-1,015	0,34	1,003	0,993-1,013	0,54
<i>Não-diabéticos</i>						
1	0,987	0,976-0,999	0,03	0,993	0,984-1,003	0,17
2	0,988	0,977-1,000	0,05	0,994	0,983-1,004	0,21
3	0,988	0,976-0,999	0,04	0,993	0,983-1,004	0,21
4	0,987	0,975-0,999	0,03	0,992	0,982-1,003	0,15
5	0,991	0,977-1,005	0,20	0,997	0,985-1,009	0,61
6	0,994	0,979-1,009	0,40	0,999	0,987-1,012	0,89

DRC, doença renal crônica; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

Modelo 1 - sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade e sexo

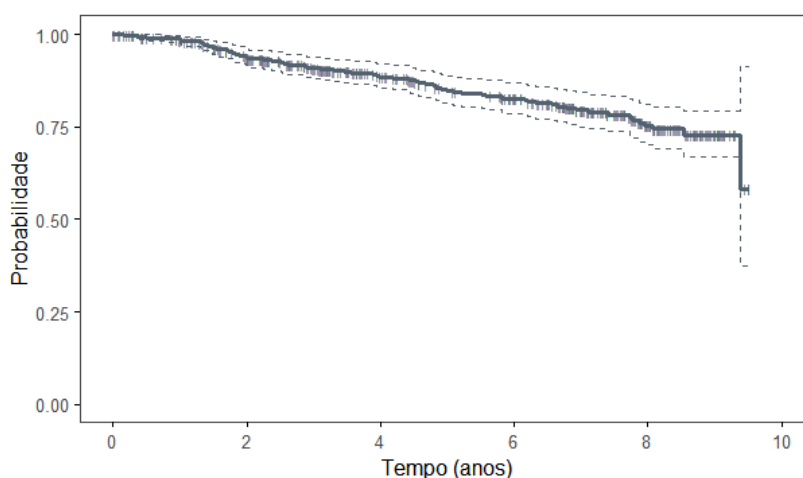
Modelo 3 - ajuste para idade, sexo e estado nutricional

Modelo 4 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional e eTFG

Modelo 5 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, proteínas (g/kg), fósforo e energia

Modelo 6 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, proteínas (g/kg), fósforo, energia e bicarbonato sérico

Figura 12 - Probabilidade de sobrevivência até o evento de TRS pelo estimador de Kaplan-Meier



TRS, terapia renal substitutiva.

Como pode ser observado nas Tabelas 25 e 26, esses participantes eram mais jovens e de maior escolaridade, com uma menor proporção de etilistas, menor eTFG, maiores albuminúria e PAS, e maiores níveis de ureia, fósforo, FGF-23, PTH, FeP, BAP e potássio. Por outro lado, esses pacientes apresentaram menores níveis de bicarbonato e cálcio, bem como menor concentração de hemoglobina.

Tabela 25 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes de acordo com necessidade de TRS

Variável	TRS		p
	Sim n = 75	Não n = 363	
Idade (anos)	63 (55-69)	70 (62-77)	<0,001
Sexo masculino	40 (53,3)	235 (64,7)	0,06
Cor de pele branca	41 (55,4)	233 (65,1)	0,12
Escolaridade (≤ 8 anos de estudo)	35 (46,7)	246 (67,8)	0,001
Tabagismo prévio ou atual	40 (53,3)	219 (60,5)	0,25
Etilismo prévio ou atual	43 (57,3)	255 (70,2)	0,03
Diabetes (sim)	49 (65,3)	200 (55,1)	0,10
Hipertensão (sim)	69 (92,0)	333 (92,2)	0,94
DCV (sim)	23 (32,4)	156 (44,3)	0,06
Estágio da DRC			<0,001
G2	1 (1,4)	48 (13,3)	
G3a	7 (9,3)	104 (28,7)	
G3b	15 (20,0)	151 (41,7)	
G4	45 (60,0)	58 (16,0)	
G5	7 (9,3)	1 (0,3)	
Status de bicarbonato			<0,001
Baixo	23 (31,5)	39 (11,0)	
Normal	45 (61,6)	254 (71,5)	
Elevado	5 (6,9)	62 (17,5)	
PAS (mmHg)	145 (126-162)	135 (124-153)	0,03
Baixo peso	5 (6,8)	25 (6,9)	0,82
NEAP (mEq)	50,9 (39,7-62,8)	49,4 (39,1-62,7)	0,52
PRAL (mEq)	6,5 (-9,5, 15,9)	4,5 (-7,4, 16,8)	0,65

DCV, doenças cardiovasculares; DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PAS, pressão arterial sistólica; PRAL, potencial de carga ácida renal; TRS, terapia renal substitutiva.

Tabela 26 - Exames laboratoriais dos participantes de acordo com necessidade de TRS

Variável	TRS		p
	Sim n = 75	Não n = 363	
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	24 (18-34)	42 (33-51)	<0,001
Ureia (mg/dL)	98 (79-122)	65 (53-81)	<0,001
Albuminúria (mg/g creatinina)	1115 (595-2125)	52 (12-291)	<0,001
Bicarbonato (mEq/L)	24 (22-26)	26 (24-28)	<0,001
Cálcio (mg/dL)	9,4 (9,1-9,9)	9,6 (9,2-9,9)	0,18
FGF-23 (pg/mL)	131 (97-196)	91 (66-122)	<0,001
PTH (pg/mL)	137 (84-185)	89 (61-134)	<0,001
Excreção de P (mg/24 h)	526 (384-695)	479 (345-650)	0,36
FeP (%)	33,7 (24,7-43,2)	23,4 (17,1-31,8)	<0,001
BAP (µg/L)	15,3 (11,2-20,2)	12,7 (9,6-17,4)	0,01
Glicemia pós-TTOG (mg/dL) ^a	125 (109-160)	138 (115-165)	0,36
Hemoglobina glicada (%)	6,6 (5,9-7,2)	6,2 (5,7-7,2)	0,07
Hemoglobina (g/dL)	11,9 (10,6-13,3)	13,2 (12,1-14,7)	<0,001
Potássio (mEq/L)	4,8 (4,4-5,2)	4,6 (4,2-4,9)	0,003
Sódio (mEq/L)	142 (140-145)	142 (140-145)	0,72

BAP, fosfatase alcalina óssea; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; P, fósforo; TRS, terapia renal substitutiva; TTOG, teste de tolerância oral à glicose.

^aExame realizado apenas em participantes não diabéticos.

Tabela 27 - Regressão de Weibull entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de TRS em uma amostra de pacientes com DRC

Modelo	NEAP			p	PRAL		
	HR	IC 95%			HR	IC 95%	p
1	1,006	0,993-1,019	0,37	1,006	0,994-1,019	0,35	
2	1,004	0,991-1,017	0,60	1,004	0,992-1,016	0,54	
3	1,004	0,991-1,018	0,51	1,005	0,992-1,018	0,47	
4	1,004	0,991-1,016	0,55	1,006	0,993-1,020	0,37	

DRC, doença renal crônica; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal; TRS, terapia renal substitutiva.

Modelo 1 - sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade e sexo

Modelo 3 - ajuste para idade, sexo, diabetes e estado nutricional

Modelo 4 - ajuste para idade, sexo, diabetes, estado nutricional e eTFG

Novamente, não foi identificada diferença estatisticamente significativa para as medianas de NEAP e PRAL entre os participantes que apresentaram necessidade de TRS ou não. Nas análises de regressão de Weibull também não

foi identificada associação entre as medidas de carga ácida da dieta e o risco de necessidade de TRS, considerando os mesmos fatores de confusão adotados nas regressões de Cox (Tabela 27).

Tabela 28 - Características sociodemográficas e clínicas e carga ácida da dieta dos participantes diabéticos de acordo com necessidade de TRS

Variável	TRS		p
	Sim n = 49	Não n = 200	
Idade (anos)	64 (56-69)	69 (63-76)	<0,001
Sexo masculino	25 (51,0)	135 (67,5)	0,03
Cor de pele branca	30 (62,5)	128 (65,0)	0,75
Escolaridade (≤ 8 anos de estudo)	25 (51,0)	135 (67,5)	0,03
Tabagismo prévio ou atual	24 (49,0)	121 (60,8)	0,13
Etilismo prévio ou atual	26 (53,1)	139 (69,5)	0,03
Hipertensão (sim)	48 (98,0)	187 (94,4)	0,31
DCV (sim)	17 (35,4)	96 (49,0)	0,09
Estágio da DRC			<0,001
G2	-	24 (12,0)	
G3a	6 (12,2)	59 (29,5)	
G3b	11 (22,5)	82 (41,0)	
G4	28 (57,1)	34 (17,0)	
G5	4 (8,2)	1 (0,5)	
Status de bicarbonato			0,002
Baixo	15 (31,3)	23 (11,8)	
Normal	30 (62,5)	143 (73,3)	
Elevado	3 (6,2)	29 (14,9)	
PAS (mmHg)	145 (126-163)	135 (124-155)	0,08
Baixo peso	2 (4,1)	7 (3,5)	0,77
NEAP (mEq)	58,2 (40,3-68,1)	48,9 (39,4-62,4)	0,17
PRAL (mEq)	8,5 (-7,0-18,8)	4,2 (-7,9-16,7)	0,22

DCV, doenças cardiovasculares; DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PAS, pressão arterial sistólica; PRAL, potencial de carga ácida renal; TRS, terapia renal substitutiva.

Entre os participantes diabéticos, 49 (19,7%) apresentaram evento de TRS. Esses participantes eram mais jovens e foi identificada maior proporção de necessidade de TRS de acordo com sexo, etilismo e escolaridade. Ainda, os valores de eTFG, hemoglobina e bicarbonato foram menores nesses

participantes, enquanto os valores de ureia, albuminúria, fósforo, FGF-23, PTH, FeP e potássio foram maiores (Tabelas 28 e 29).

Tabela 29 - Exames laboratoriais dos participantes diabéticos de acordo com necessidade de TRS

Variável	TRS		p
	Sim n = 49	Não n = 200	
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	24 (18-36)	42 (34-50)	<0,001
Ureia (mg/dL)	107 (81-130)	66 (54-85)	<0,001
Albuminúria (mg/g creatinina)	1415 (679-2746)	65 (15-366)	<0,001
Fósforo (mg/dL)	4,2 (3,7-4,7)	3,6 (3,2-4,0)	<0,001
Cálcio (mg/dL)	9,5 (9,1-10,0)	9,6 (9,2-9,8)	0,81
FGF-23 (pg/mL)	134 (97-198)	92 (66-124)	<0,001
iPTH (pg/mL)	126 (81-167)	93 (59-142)	0,02
Excreção de P (mg/24 h)	517 (379-655)	469 (356-650)	0,56
FeP (%)	33,5 (22,7-44,6)	23,4 (17,2-31,8)	<0,001
BAP (µg/L)	15,0 (10,0-18,9)	13,0 (9,6-18,5)	0,33
Hemoglobina glicada (%)	7,0 (6,5-8,2)	7,0 (6,2-8,1)	0,30
Hemoglobina (g/dL)	11,7 (10,7-12,8)	13,2 (11,9-14,7)	<0,001
Potássio (mEq/L)	4,8 (4,4-5,3)	4,6 (4,3-4,9)	0,003
Sódio (mEq/L)	142 (139-145)	142 (140-144)	0,72

BAP, fosfatase alcalina óssea; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; P, fósforo; TRS, terapia renal substitutiva.

As medianas de NEAP e PRAL não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Contudo, nas análises de regressão de Weibull verificou-se que a NEAP se associou a um maior risco de TRS na análise univariada e também após ajustes por variáveis de confusão (Tabela 30), indicando que, para diabéticos, o incremento de um mEq da NEAP correspondeu a um aumento de 2,7% do risco de necessidade de TRS, considerando o modelo final ajustado para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, consumo de proteínas (g/kg), consumo de fósforo, energia e bicarbonato sérico. Os mesmos modelos também foram conduzidos para o PRAL como variável independente e também foi

identificada associação entre a medida e o risco de necessidade de TRS, em que o incremento de um mEq se associou ao aumento de 2,5% no risco do evento. A representação gráfica destes modelos consta na Figura 13. Nestas análises, o consumo de proteínas em g/kg foi considerado como fator de confusão, pois o consumo de proteínas totais e de origem animal apresentaram multicolinearidade com as medidas de carga ácida (valores de VIF >5).

Tabela 30 - Regressão de Weibull entre as estimativas de carga ácida da dieta e risco de TRS em uma amostra de pacientes com DRC de acordo com o histórico de diabetes

Modelo	NEAP		p	PRAL		p
	HR	IC 95%		HR	IC 95%	
<i>Diabéticos</i>						
1	1,019	1,003-1,036	0,03	1,017	0,999-1,034	0,06
2	1,018	1,001-1,036	0,04	1,016	0,998-1,034	0,08
3	1,018	1,001-1,036	0,04	1,016	0,998-1,034	0,08
4	1,020	1,004-1,038	0,01	1,020	1,003-1,038	0,02
5	1,027	1,008-1,047	0,004	1,026	1,005-1,046	0,01
6	1,027	1,007-1,048	0,01	1,025	1,003-1,046	0,02
<i>Não-diabéticos</i>						
1	0,986	0,964-1,008	0,23	0,994	0,976-1,012	0,49
2	0,984	0,962-1,006	0,16	0,992	0,976-1,009	0,38
3	0,986	0,964-1,008	0,22	0,994	0,977-1,011	0,51
4	0,983	0,962-1,004	0,11	0,989	0,971-1,007	0,23

DRC, doença renal crônica; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal; TRS, terapia renal substitutiva.

Modelo 1 - sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade e sexo

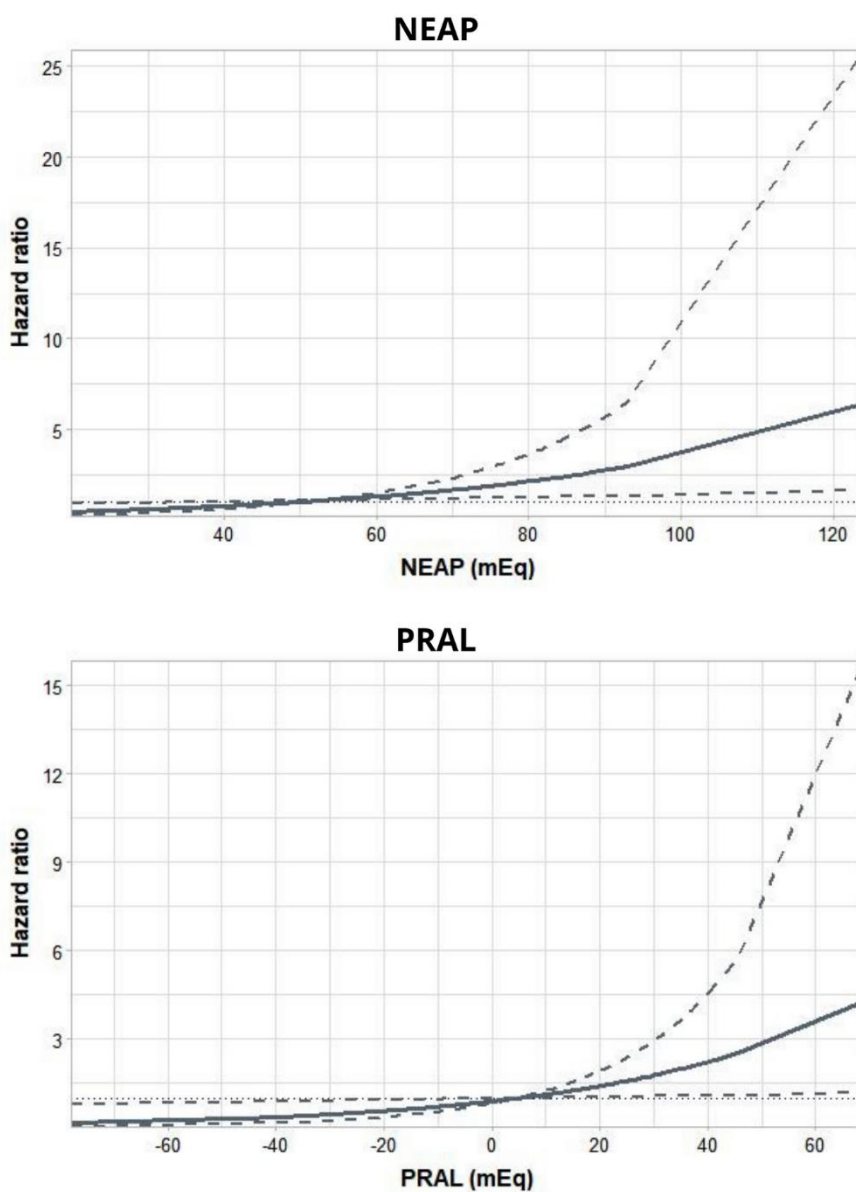
Modelo 3 - ajuste para idade, sexo e estado nutricional

Modelo 4 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional e eTFG

Modelo 5 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, proteínas (g/kg), fósforo e energia

Modelo 6 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, proteínas (g/kg), fósforo, energia e bicarbonato sérico

Figura 13 - Hazard ratio ajustado para a associação entre as estimativas de carga ácida da dieta e eventos de TRS em pacientes com DRC e diabéticos.



DRC, doença renal crônica; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal; TRS, terapia renal substitutiva.

Linha sólida: HR do modelo ajustado para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, proteínas (g/kg), fósforo, energia e bicarbonato sérico.

Linha tracejada: intervalos de confiança de 95%.

Referência: 49,5 mEq para PRAL e 5,3 mEq para NEAP.

Tabela 31 - Análise de subdistribuição de riscos competitivos para TRS e mortalidade dos participantes diabéticos de acordo com PRAL e NEAP.

Modelo	NEAP		p	PRAL		p
	sHR	IC 95%		sHR	IC 95%	
1	1,020	0,998-1,030	0,07	1,020	0,996-1,030	0,12
2	1,014	0,996-1,034	0,13	1,013	0,994-1,034	0,19
3	1,014	0,996-1,034	0,13	1,013	0,993-1,034	0,19
4	1,015	1,000-1,030	0,05	1,015	0,999-1,031	0,08
5	1,018	1,003-1,034	0,02	1,017	1,000-1,035	0,05
6	1,022	1,006-1,038	0,01	1,020	1,002-1,038	0,03

IC, intervalo de confiança; NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal; sHR, *hazard ratio* subdistribuído; TRS, terapia renal substitutiva.

Modelo 1 - sem ajuste

Modelo 2 - ajuste para idade e sexo

Modelo 3 - ajuste para idade, sexo e estado nutricional

Modelo 4 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional e eTFG

Modelo 5 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, proteínas (g/kg), fósforo e energia

Modelo 6 - ajuste para idade, sexo, estado nutricional, eTFG, proteínas (g/kg), fósforo, energia e bicarbonato sérico

Levando-se em consideração que a mortalidade elevada entre indivíduos com DRC impõe efeito competitivo no cálculo de estimativas de razões de risco de TRS, foi realizada uma análise para TRS considerando o risco competitivo de óbito. Nessas análises, tanto a NEAP quanto o PRAL permaneceram associados a um maior risco de necessidade de TRS para os participantes diabéticos, conforme demonstrado na Tabela 31.

5 DISCUSSÃO

Nestas análises foram incluídos 442 participantes com DRC, majoritariamente em estágios 3 e 4, provenientes do estudo de coorte Progridir, que foi desenhado especificamente para avaliar os fatores de risco associados à progressão da DRC em pacientes com prevalência elevada de diabetes, hipertensão e DCV. O perfil desses participantes é semelhante ao de outras coortes de DRC em termos de idade, sexo e prevalência de diabetes, porém com certa distinção na eTFG (Lash et al., 2009; Levin et al., 2013; Stengel et al., 2019).

As estimativas de NEAP e PRAL foram de 49,5 mEq/dia e 4,8 mEq/dia, respectivamente, e semelhantes ao encontrado em estudos conduzidos em pacientes com DRC (Banerjee et al., 2015; Scialla et al., 2017; Angeloco et al., 2020). Não há estudos que tenham avaliado a carga ácida da dieta na população brasileira com função renal normal. Entretanto, considerando as médias de ingestão da POF 2008-2009 (Souza et al., 2015; Verly Jr et al., 2021), a estimativa da NEAP seria de 71,2 mEq/dia para adultos e 64,7 mEq/dia para idosos. No presente estudo os participantes mais jovens tenderam a possuir maiores estimativas de carga ácida, e não foi observada diferença segundo sexo, estágio da DRC e diabetes.

Após um seguimento de 7 anos, ambas as estimativas de carga ácida não se relacionaram à mortalidade geral, ao passo que ambas as estimativas se associaram a um maior risco de TRS apenas nos participantes com diabetes. Nessas análises, as estimativas de NEAP e PRAL permaneceram associadas à TRS mesmo após ajustes para proteína e fósforo, que isoladamente não se

associaram ao desfecho (Tabela A4, ANEXO 4), sugerindo que o conjunto de nutrientes seja mais importante.

Os mecanismos que podem explicar este resultado não estão completamente elucidados. Já foi demonstrado que diabéticos apresentaram diferenças na acidificação urinária, que foi maior quando comparada com indivíduos sem diabetes, mesmo com carga ácida da dieta equivalentes (Cameron et al.; 2006). É provável que a resistência à insulina (RI) exerça um papel importante nessa relação. Em um estudo conduzido em indivíduos aparentemente saudáveis, Abate et al. (2004) demonstraram que a administração aguda de insulina se associou a um menor pH urinário, ou seja, a excreção de ácidos como amônio e acidez titulável foi aumentada. Estudos in vitro indicaram que a insulina aumenta a amoniogênese a partir da glutamina, além de ativar o trocador Na^+/H^+ NHE3 (Kliscic et al., 2002), que é necessário para o transporte de amônio (Bobulescu et al., 2006). O NHE3 também é fundamental para a reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal (Li et al., 2013), e a formação de amônio e acidez titulável implica na geração de bicarbonato novo (Giebisch, Windhager, 2015), o que pode justificar diferentes achados sobre diabetes e acidose metabólica (Adamczak, Surma, 2021).

Foi realizado um último modelo no qual o bicarbonato foi considerado como fator de confusão. Curiosamente, a inclusão dessa variável não modificou a associação entre as estimativas de carga ácida e TRS, indicando que esse efeito é independente do bicarbonato sérico, resultado demonstrado em estudos prévios (Scialla et al., 2012; Banerjee et al., 2015). O bicarbonato é o principal sistema tampão para manter o balanço ácido-base do organismo, ainda que outros sistemas tampão sejam relevantes na DRC (Nagami, Hamm 2017),

suscitando a hipótese de que o bicarbonato seja um marcador tardio dos mecanismos renais que controlam a excreção de ácidos. Estudos prévios demonstraram que o aumento da excreção renal de H⁺ como amônia promove o aumento de mediadores que provocam fibrose renal, como endotelina e aldosterona, porém sem mudanças no bicarbonato sérico (Hood, Tannen, 1998). Em um estudo recente, Raphael et al. (2018) testaram essa hipótese e verificaram que, de fato, o bicarbonato sérico não se relacionou ao TGF-β1, um marcador urinário de fibrose renal, em indivíduos com DRC. Por outro lado, a amônia urinária se mostrou fortemente associada a esse marcador, independentemente da eTFG.

Outra possibilidade é que existam outros mecanismos além da excreção urinária de ácidos que possam mediar a relação entre maior carga ácida e risco de evento de TRS. Uma hipótese envolve a associação entre acidose e resistência à insulina (RI). Williams et al. (2016), em um protocolo de superalimentação conduzido em indivíduos obesos sem histórico de diabetes DRC, verificaram que uma maior NEAP se associou à RI. Por sua vez, a RI é um estado que propicia a progressão da DRC, tanto pelo seu papel na inflamação sistêmica de baixo grau quanto pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que, em última instância, leva à fibrose renal e glomeruloesclerose e, por fim, à falência renal (Juszczak et al., 2020).

Neste estudo não foi verificada associação entre as medidas de carga ácida e a glicemia pós-TTOG nos participantes não diabéticos. Estudos anteriores apresentaram resultados conflitantes quanto a essa associação, e é preciso destacar que os participantes e os métodos de avaliação da RI foram heterogêneos (Xu et al., 2014; Akter et al., 2016; Ikizler et al., 2016; Gaede et al.,

2018; Abshirini et al., 2019; Lee, Shin, 2020). Apenas um desses estudos foi conduzido em indivíduos com DRC, e não houve associação entre as estimativas de NEAP e PRAL e a RI (Ikizler et al., 2016). Outra possibilidade é que a carga ácida implique em mudanças metabólicas e ativação de vias celulares prejudiciais não-medidas por excreção urinária ácida, que passa a ser apenas um marcador intermediário desse processo.

Os resultados deste estudo indicam que uma maior carga ácida da dieta é potencialmente prejudicial para indivíduos com DRC e diabetes. Isso se torna ainda mais preocupante se considerarmos que, em geral, o padrão alimentar seguido por esses pacientes possui maiores quantidades de carnes (Wai et al. 2017; Kim et al., 2021), apesar da recomendação de restrição proteica. Ainda, não é incomum que esses pacientes limitem o consumo de frutas, legumes e verduras considerando uma recomendação sobre a restrição de potássio para a DRC que em alguns casos não é necessária (Babich et al., 2022) ou mesmo por acreditarem que a restrição desses alimentos pode promover um melhor controle glicêmico (Ranasinghe et al., 2015).

Atualmente, não há recomendação expressa sobre a carga ácida da dieta ideal para a população em geral ou com DRC. Para diabéticos, a atual recomendação de proteínas é maior do que para não diabéticos (0,60-0,80 g/kg vs 0,55-0,60 g/kg) (Ikizler et al., 2020). É preciso destacar que o consumo de proteínas, isoladamente, não implica em maior carga ácida, que dependerá também de outros nutrientes, como o potássio, indicando que a restrição de proteínas é importante, mas que todo o padrão alimentar deve ser levado em consideração. Isso se torna especialmente relevante tendo-se em conta que muitas vezes a alimentação do paciente com DRC é restritiva, reduzida em

alimentos-fonte de potássio e que a adesão à restrição proteica é baixa (Ellam et al., 2014; Machado et al., 2018b), fazendo com que a carga ácida dessa dieta seja aumentada.

Há diferentes estratégias que podem ser conduzidas em nível individual e coletivo visando a redução da carga ácida da dieta, que implica na redução do consumo de alimentos-fonte de proteína, como carnes e ovos, e aumento da ingestão de frutas, legumes e verduras.

Em nível individual, fatores sociais, econômicos e culturais podem afetar a dieta, seja pela escolha alimentar, seja pelo acesso aos alimentos. Portanto, avaliar os fatores que influenciam a alimentação é fundamental para que intervenções sobre a carga ácida possam ser bem conduzidas. Sabe-se que a população brasileira tradicionalmente consome uma quantidade elevada de carne, sobretudo vermelha, que parece ter reduzido na última década, mas que foi acompanhada do aumento de outros tipos de carne e redução do consumo de frutas, legumes e verduras, sugerindo que a carga ácida da dieta pode ter aumentado (Carvalho et al., 2013; IBGE, 2019).

Ainda, é de fundamental importância considerar o papel de políticas públicas que possam garantir a todos ambientes alimentares saudáveis. Estudos têm demonstrado que populações que residem em regiões mais periféricas possuem pouco ou nenhum acesso a alimentos in natura, principalmente frutas e vegetais, enquanto o acesso a alimentos ultraprocessados é elevado (Farley et al., 2009). Isso pode comprometer diretamente a qualidade da dieta e também a carga ácida, uma vez que o consumo de alimentos precursores de bases é reduzido, enquanto o acesso a alimentos ricos em fósforo e com maior relação fósforo/proteína é aumentado.

Assim, mais estudos são necessários com o objetivo de elucidar os possíveis mecanismos pelos quais uma maior carga ácida da dieta possa se associar à progressão da DRC, que pode ser mediada não apenas pela acidificação urinária. Ainda, intervenções devem levar em consideração os fatores socioeconômicos e culturais que podem afetar a carga ácida da dieta.

Este estudo possui algumas limitações que devem ser levadas em consideração. Primeiramente, não foi possível mensurar a NAE e avaliar a associação entre a acidificação da urina com as estimativas de carga ácida da dieta. Apesar de diversos estudos indicarem que essas medidas possuem boa correlação (Frassetto et al., 1998; Ikizler et al., 2016; Parmenter et al., 2020), seria interessante comparar a diferença da NAE em nefropatas com e sem diabetes.

Além disso, o consumo alimentar foi mensurado por um QFA, que sabidamente pode sub ou superestimar a ingestão de alguns nutrientes. Entretanto, é preciso reconhecer que a dieta possui a vantagem de não sofrer influência da função renal em sua estimativa, como é o caso da medida estimada a partir de biomarcadores urinários (Lobene et al., 2021).

Uma limitação relevante das fórmulas utilizadas para a estimativa da carga ácida é que elas não levam em conta o tipo de proteína e de fósforo que foram consumidos, não refletindo a biodisponibilidade desses nutrientes. Ainda, há a limitação das tabelas de composição sobre a quantidade de fósforo inorgânico, que é frequentemente subestimada (Kalantar-Zadeh et al., 2010). Assim, pode ser que os valores de PRAL encontrados neste estudo sejam ainda maiores.

O uso de bicarbonato ou citrato não foi incluído como confundidor porque a frequência de uso foi baixa (5,0% e 1,4%, respectivamente). Ainda assim, foram conduzidas análises de sensibilidade que mostraram que a inclusão dessas variáveis não alterou nenhum dos resultados (dados não mostrados).

Por último, a avaliação do consumo alimentar foi realizada apenas na linha de base e, portanto, não é possível afirmar que a dieta não foi alterada ao longo do tempo em função da doença ou de outros fatores.

Também é importante refletir sobre o impacto da pandemia de COVID-19 sobre os eventos. O perfil sociodemográfico e clínico dos participantes que faleceram antes e após o início da pandemia foi semelhante, podendo indicar que o impacto sobre os eventos de mortalidade não foi substancial nessa coorte, ou que ao menos não modificou os fatores associados aos óbitos ao longo do tempo. Ainda, é pouco provável que a pandemia tenha impacto os eventos de TRS, uma vez que o risco para esse desfecho foi maior no início do seguimento.

6 CONCLUSÕES

1. Em uma amostra de pacientes com DRC a carga ácida da dieta, medida por meio dos valores de PRAL e NEAP, associou-se a um maior risco de necessidade de TRS em paciente diabéticos, enquanto a mesma associação não foi identificada em pacientes não diabéticos. A associação com TRS em diabéticos foi confirmada mesmo levando-se em consideração o efeito competitivo de mortalidade. Os mecanismos que podem explicar esses resultados ainda são incertos, mas sabidamente diabéticos possuem um maior risco de apresentar acidose, sugerindo que uma maior carga ácida da dieta possa ser particularmente prejudicial para essa população. Nenhuma das estimativas se associou à mortalidade geral.

2. Houve tendência de os participantes mais jovens possuírem maiores estimativas de carga ácida, e os alimentos que mais contribuíram para as medidas foram carnes, cereais, pães e laticínios.

3. A estimativa da NEAP, mas não o do PRAL, se associou a baixos níveis de bicarbonato, além de ter se associado inversamente à BAP. A associação entre acidose e metabolismo mineral e ósseo ainda é controversa, sinalizando a necessidade de mais estudos na área.

7 ANEXOS

ANEXO 1

Tabela A1 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de acordo com tercís de PRAL

Variável	1º tercil -83,06 a -3,03^a (n = 147)	2º tercil -3,04 a 11,71^a (n = 148)	3º tercil 11,72 a 68,92^a (n = 147)	p
Idade (anos)	70 (63-77)	69 (62-77)	66 (57-76)	0,06
Sexo masculino	86 (58,5)	96 (64,9)	95 (64,6)	0,44
Cor de pele branca	94 (65,3)	95 (64,6)	86 (59,3)	0,51
Escolaridade (≤8 anos de estudo)	97 (66,0)	99 (66,9)	88 (59,9)	0,39
Tabagismo prévio ou atual	83 (56,5)	90 (61,2)	89 (60,5)	0,67
Etilismo prévio ou atual	102 (69,4)	105 (70,9)	94 (63,9)	0,40
Diabetes (sim)	80 (54,4)	85 (57,4)	85 (57,8)	0,81
Hipertensão (sim)	136 (92,5)	137 (93,2)	133 (91,1)	0,79
DCV (sim)	66 (47,5)	52 (36,1)	64 (44,4)	0,13
Estágios de eTFG				0,60
G2	21 (14,3)	14 (9,6)	16 (10,9)	
G3a	38 (25,8)	32 (21,8)	42 (28,6)	
G3b	52 (35,4)	66 (44,9)	49 (33,3)	
G4	34 (23,1)	32 (21,8)	37 (25,2)	
G5	2 (1,4)	3 (2,0)	3 (2,0)	
Status de bicarbonato				0,06
Baixo	14 (9,8)	17 (11,9)	31 (21,2)	
Normal	106 (74,1)	101 (70,6)	96 (65,8)	
Alto	23 (16,1)	25 (17,5)	19 (13,0)	
PAS (mmHg)	140 (124-158)	135 (122-151)	139 (125-156)	0,43
Baixo peso	10 (6,8)	10 (6,8)	10 (6,8)	0,30

CC, circunferência da cintura; DCV, doenças cardiovasculares; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; PTH, paratormônio.

ANEXO 2

Tabela A2 - Características sociodemográficas e clínicas dos participantes de acordo com tercís de PRAL

Variável	1º tercil -83,06 a -3,03^a (n = 147)	2º tercil -3,04 a 11,71^a (n = 148)	3º tercil 11,72 a 68,92^a (n = 147)	p
eTFG (mL/min/1,73 m ²)	40 (30-51)	40 (30-48)	41 (28-50)	0,70
Ureia (mg/dL)	70 (51-87)	69 (54-89)	67 (54-92)	0,59
Albuminúria (mg/g creatinina)	68 (17-722)	86 (16-610)	115 (13-703)	0,96
Bicarbonato (mEq/L)	26 (24-28)	26 (24-28)	25 (23-27)	0,01
Fósforo (mg/dL)	3,6 (3,2-4,1)	3,6 (3,2-4,1)	3,6 (3,3-4,0)	0,82
Cálcio (mg/dL)	9,6 (9,3-10,0)	9,5 (9,2-9,8)	9,5 (9,1-10,0)	0,22
FGF-23 (pg/mL)	97 (68-126)	92 (70-134)	92 (66-130)	0,77
PTH (pg/mL)	94 (66-144)	95 (66-143)	90 (57-138)	0,56
Excreção de P (mg/24 h)	487 (322-656)	468 (343-705)	497 (363-637)	0,87
FeP (%)	24,1 (16,5-33,7)	25,4 (19,3-32,5)	24,9 (17,1-35,5)	0,72
BAP (µg/L)	13,9 (10,0-18,8)	13,1 (9,8-19,3)	12,2 (9,1-15,9)	0,04
Glicemia pós-TTOG (mg/dL) ^b	148 (121-175)	134 (113-156)	128 (106-159)	0,18
Hemoglobina glicada (%)	6,2 (5,7-7,0)	6,2 (5,8-7,6)	6,2 (5,7-7,1)	0,57
Hemoglobina (g/dL)	13,1 (12,1-14,6)	12,9 (11,9-14,3)	13,1 (11,6-14,4)	0,77
Potássio (mEq/L)	4,6 (4,2-4,8)	4,6 (4,3-5,0)	4,6 (4,3-4,9)	0,48
Sódio (mEq/L)	142 (140-144)	143 (141-145)	142 (140-145)	0,25

BAP, fosfatase alcalina óssea; eTFG, taxa de filtração glomerular estimada; FeP, fração de excreção de fósforo; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; iPTH, paratormônio intacto; P, fósforo; TTOG, teste de tolerância oral à glicose.

^aValor expresso em mEq/dia.

^bExame realizado apenas em participantes não diabéticos.

ANEXO 3

Tabela A3 - Coeficiente de concordância de Kappa entre os tercís de NEAP e PRAL

Tercil (PRAL)	Tercil (NEAP)			Kappa	p
	1	2	3		
1	137	10	0	0,88	<0,001
2	10	130	8		
3	0	8	139		

NEAP, taxa de produção endógena de ácidos; PRAL, potencial de carga ácida renal.

ANEXO 4

Tabela A4 - Regressão de Weibull entre nutrientes que predizem as estimativas de carga ácida da dieta e risco de TRS nos participantes diabéticos incluídos no estudo

Nutriente	Modelo	HR	IC 95%	p
Proteína (g)	1	1,008	0,994-1,023	0,28
	2	1,010	0,996-1,025	0,16
Proteína (g/kg)	1	1,381	0,604-3,161	0,45
	2	1,129	0,468-2,720	0,79
Fósforo	1	0,999	0,998-1,001	0,48
	2	1,000	0,999-1,002	0,57
Potássio	1	0,988	0,970-1,005	0,17
	2	0,989	0,972-1,007	0,23
Cálcio	1	0,999	0,998-0,999	0,03
	2	0,999	0,998-1,001	0,30
Magnésio	1	0,999	0,995-1,003	0,75
	2	0,999	0,995-1,004	0,76

HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; TRS, terapia renal substitutiva.

Modelo 1: sem ajuste

Modelo 2: ajuste para idade, sexo, estado nutricional e eTFG

8 REFERÊNCIAS

Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan Jr AV, Moe OW, Sakhaee K. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int.* 2004;65(2):386-92.

Abshirini M, Bagheri F, Mahaki B, Siassi F, Koohdani F, Safabakhsh M, Sotoudeh G. The dietary acid load is higher in subjects with prediabetes who are at greater risk of diabetes: a case-control study. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:52.

Adamczak M, Surma S. Metabolic acidosis in patients with CKD: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Kidney Dis (Basel).* 2021;7(6):452-67.

Akter S, Eguchi M, Kuwahara K, Kochi T, Ito R, Kurotani K, Tsuruoka H, Nanri A, Kabe I, Mizoue T. High dietary acid load is associated with insulin resistance: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Clin Nutr.* 2016;35(2):453-9.

Angeloco LRN, Arces de Souza GC, Romão EA, Frassetto L, Chiarello PG. Association of dietary acid load with serum bicarbonate in chronic kidney disease (CKD) patients. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(Supl 1):69-75.

Babich JS, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. Taking the kale out of hyperkalemia: plant foods and serum potassium in patients with kidney disease. *J Ren Nutr.* 2022;no prelo.

Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, Tilea AM, Saran R, Ríos-Burrows N, Williams DE, Powe NR. High dietary acid load predicts ESRD among adults with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(7):1693-700.

Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, Chor D, Griep RH, Vidigal PG, Ribeiro AL, Lotufo PA, Mill JG. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70(4):380-9.

Block G, Dresser CM, Hartman AM, Carroll MD. Nutrient sources in the American diet: quantitative data from the NHANES II survey. I. Vitamins and minerals. *Am J Epidemiol.* 1985;122(1):13-26.

Bobulescu IA, Moe OW. Na^+/H^+ exchangers in renal regulation of acid-base balance. *Semin Nephrol.* 2006;26(5):334-44.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982;307(11):652-9.

Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yagoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2075-84.

Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, Moe OW, Sakhaee K. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1422-8.

Carvalho AM, César CLG, Fisberg RM, Marchioni DML. Excessive meat consumption in Brazil: diet quality and environmental impacts. *Public Health Nutr.* 2013;16(10):1893-9.

Chen W, Abramowitz MK. Metabolic acidosis and the progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2014;15:55.

Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.

Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, Pisani A, Sabbatini M, Ravani P. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1052-61.

Domingos MAM, Goulart AC, Lotufo PA, Benseñor IJM, Titan SMO. Chronic kidney disease - determinants of progression and cardiovascular risk. PROGREDIR cohort study: design and methods. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(2):133-9.

Dorhout-Mees EJ, Machado M, Slatopolsky E, Klahr S, Bricker NS. The functional adaptation of the diseased kidney. 3. Ammonium excretion. *J Clin Invest.* 1966;45(3):289-96.

Dutra MC, Uliano EJM, Machado DFGP, Martins T, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ. Avaliação da função renal em idosos: um estudo de base populacional. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):297-303.

Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013;382(9887):158-69.

Ellam T, Fotheringham J, Kawar B. Differential scaling of glomerular filtration rate and ingested metabolic burden: implications for gender differences in chronic kidney disease outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(6):1186-94.

Fagherazzi G, Vilier A, Bonnet F, Lajous M, Balkau B, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Dietary acid load and risk of type 2 diabetes: the E3N-EPIC cohort study. *Diabetologia*. 2014;57(2):313-20.

Farley TA, Rice J, Bodor JN, Cohen DA, Bluthenthal RN, Rose D. Measuring the food environment: shelf space of fruits, vegetables, and snack foods in stores. *J Urban Health*. 2009;86(5):672-82.

Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, Mill JG, Lotufo PA, Pereira AC, Benseñor IM. Logística de coleta e transporte de material biológico e organização do laboratório central no ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(Supl 2):63-71.

Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496-509.

Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90.

Fox J, Bouchet-Valat M. Rcmdr: R Commander [pacote estatístico para R]. Versão 2.7-2; 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=Rcmdr>

Frassetto LA, Todd KM, Morris Jr RC, Sebastian A. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(3):576-83.

Gadola L, Noboa O, Márquez MN, Rodríguez MJ, Nin N, Boggia J, Ferreiro A, García S, Ortega V, Musto ML, Ponte P, Sesser P, Pizarrosa C, Ravaglio S, Vallega A. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int.* 2004;65(4):1224-30.

Gæde J, Nielsen T, Madsen ML, Toft U, Jørgensen T, Overvad K, Tjønneland A, Hansen T, Allin KH, Pedersen O. Population-based studies of relationships between dietary acidity load, insulin resistance and incident diabetes in Danes. *Nutr J.* 2018;17:91.

GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.

Gerds TA, Kattan MW. riskRegression: risk regression models and prediction scores for survival analysis with competing risks [pacote estatístico para R]. Versão 2021.10.10; 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=riskRegression>

Geyer RR, Parker MD, Toye AM, Boron WF, Musa-Aziz R. Relative CO₂/NH₃ permeabilities of human RhAG, RhBG and RhCG. *J Membr Biol.* 2013;246(12):915-26.

Giebisch G, Windhager E. Transport of acids and bases. In: Boron WF, Boulpaep EL. *Medical physiology: a cellular and molecular approach.* 2.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.851-65.

Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. 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*. 2013;8(3):371-81.

Gray B. cmprsk: subdistribution analysis of competing risks [pacote estatístico para R]. Versão 2.2-11; 2022. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>

Han E, Kim G, Hong N, Lee YH, Kim DW, Shin HJ, Lee BW, Kang ES, Lee IK, Cha BS. Association between dietary acid load and the risk of cardiovascular disease: nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):122.

He J, Mills KT, Appel LJ, Yang W, Chen J, Lee BT, Rosas SE, Porter A, Makos G, Weir MR, Hamm LL, Kusek JW. Urinary sodium and potassium excretion and CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):1202-12.

Hood VL, Tannen RL. Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med*. 1998;339(12):819-26.

Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*. 1986;30(4):509-17.

Hsu JY, Roy JA, Xie D, Yang W, Shou H, Anderson AH, Landis JR, Jepson C, Wolf M, Isakova T, Rahman M, Feldman HI. Statistical methods for cohort studies of CKD: survival analysis in the setting of competing risks. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1181-9.

Hubeaux S, Rufibach K. SurvRegCensCov: Weibull regression for a right-censored endpoint with interval-censored covariate [pacote estatístico para R].

Versão 1.5; 2022. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=SurvRegCensCov>

Huston HK, Abramowitz MK, Zhang Y, Greene T, Raphael KL. Net endogenous acid production and mortality in NHANES III. *Nephrology*. 2015;20(3):209-15.

Ikizler HO, Zelnick L, Ruzinski J, Curtin L, Utzschneider KM, Kestenbaum B, Himmelfarb J, de Boer IH. Dietary acid load is associated with serum bicarbonate but not insulin sensitivity in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2016;26(2):93-102.

Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Wang AYM, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Supl 1):S1-107.

Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutiérrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-49.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: primeiros resultados. Rio de Janeiro: IBGE; 2019.

Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):388-96.

Juszczak F, Caron N, Mathew AV, Declèves AE. Critical role for AMPK in metabolic disease-induced chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7994.

Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):519-30.

Kanda E, Ai M, Kuriyama R, Yoshida M, Shiigai T. Dietary acid intake and kidney disease progression in the elderly. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):145-52.

Kawasaki T, Maeda Y, Matsuki H, Matsumoto Y, Akazawa M, Kuyama T. Urinary phosphorus excretion per creatinine clearance as a prognostic marker for progression of chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2015;16:116.

KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.

Khanna A, Simoni J, Wesson DE. Endothelin-induced increased aldosterone activity mediates augmented distal nephron acidification as a result of dietary protein. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):1929-35.

Kim H, Anderson CAM, Hu EA, Zheng Z, Appel LJ, He J, Feldman HI, Anderson AH, Ricardo AC, Bhat Z, Kelly TN, Chen J, Vasani RS, Kimmel PL, Grams ME, Coresh J, Clish CB, Rhee EP, Rebholz CM. Plasma metabolomic signatures of healthy dietary patterns in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Nutr*. 2021;151(10):2894-907.

Klaerner G, Shao J, Biyani K, Kade M, Kierstead P, Gbur R, Tabakman S, Nguyen S, Buysse J. Mechanism of action of veverimer: a novel, orally

administered, nonabsorbed, counterion-free, hydrochloric acid binder under development for the treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2020;375(3):439-50.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84.

Klisic J, Hu MC, Nief V, Reyes L, Fuster D, Moe OW, Ambühl PM. Insulin activates Na^+/H^+ exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(3):F532-9.

Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL, Kalantar-Zadeh K. Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):842-51.

Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, Townsend RR, Xie D, Cifelli D, Cohan J, Fink JC, Fischer MJ, Gadegbeku C, Hamm LL, Kusek JW, Landis JR, Narva A, Robinson N, Teal V, Feldman HI. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1302-11.

Lee KW, Shin D. Positive association between dietary acid load and future insulin resistance risk: findings from the Korean Genome and Epidemiology Study. *Nutr J.* 2020;19:137.

Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2426-39.

Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Kopple JD. Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):879-88.

Levin A, Rigatto C, Brendan B, Madore F, Muirhead N, Holmes D, Clase CM, Tang M, Djurdjev O. Cohort profile: Canadian study of prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events (CanPREDDICT). *BMC Nephrol.* 2013;14:121.

Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, Fox CS, Gansevoort RT, Heerspink HJL, Jardine M, Kasiske B, Köttgen A, Kretzler M, Levey AS, Luyckx VA, Mehta R, Moe O, Obrador G, Pannu N, Parikh CR, Perkovic V, Pollock C, Stenvinkel P, Tuttle KR, Wheeler DC, Eckardt KU. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017;S0140-6736(17)30788-2.

Levine DZ, Iacovitti M, Buckman S, Hincke MT, Luck B, Fryer JN. ANG II-dependent HCO₃⁻ reabsorption in surviving rat distal tubules: expression/activation of H(+)-ATPase. *Am J Physiol.* 1997;272(6 Pt 2):F799-808.

Li HC, Du Z, Barone S, Rubera I, McDonough AA, Tauc M, Zahedi K, Wang T, Soleimani M. Proximal tubule specific knockout of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE3: effects on bicarbonate absorption and ammonium excretion. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(8):951-63.

Lobene AJ, Stremke ER, McCabe GP, Moe SM, Moorthi RN, Gallant KMH. Spot urine samples to estimate Na and K intake in patients with chronic kidney disease and healthy adults: a secondary analysis from a controlled feeding study. *J Ren Nutr.* 2021;31(6):602-10.

Machado AD, Anjos FSN, Domingos MAM, Molina MCB, Marchioni DML, Benseñor IJM, Titan SMO. Dietary intake of non-dialysis chronic kidney disease patients: the PROGREDIR study. A cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2018b;136(3):208-15.

Machado AD, Gómez LM, Marchioni DML, Anjos FSN, Molina MCB, Lotufo PA, Benseñor IJM, Titan SMO. Association between dietary intake and coronary artery calcification in non-dialysis chronic kidney disease: the PROGREDIR study. Nutrients. 2018a;10(3):372.

Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. Kidney Int. 2010;78(3):303-9.

Melamed ML, Horwitz EJ, Dobre MA, Abramowitz MK, Zhang L, Lo Y, Mitch WE, Hostetter TH. Effects of sodium bicarbonate in CKD stages 3 and 4: a randomized, placebo-controlled, multicenter clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2020;75(2):225-34.

Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. Kidney Int. 1987;31(3):752-9.

Molina MCB, Benseñor IM, Cardoso LO, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, Faria CP, Melere C, Manato L, Gomes ALC, Fonseca MJM, Sichieri R. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. Cad Saúde Pública. 2013;29(2):379-89.

Nagami GT, Hamm LL. Regulation of acid-base balance in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5):274-9.

Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest*. 1985;76(2):667-75.

National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6 Supl 2):S1-140.

Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. *Braz J Nephrol*. 2020;42(2):191-200.

Nolan CR, Califano JR, Butzin CA. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int*. 1990;38(5):937-41.

Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação, Universidade Estadual de Campinas. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. 4.ed. Campinas: NEPA-UNICAMP; 2011.

Packer RK, Desai SS, Hornbuckle K, Knepper MA. Role of countercurrent multiplication in renal ammonium handling: regulation of medullary ammonium accumulation. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(1):77-83.

Pan American Health Organization. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin America and the Caribbean (SABE): preliminary report. Washington: PAHO; 2001.

Parmenter BH, Dymock M, Banerjee T, Sebastian A, Slater GJ, Frassetto LA. Performance of predictive equations and biochemical measures quantifying net endogenous acid production and the potential renal acid load. *Kidney Int Rep*. 2020;5(10):1738-45.

Passey C. Reducing the dietary acid load: how a more alkaline diet benefits patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2017;27(3):151-60.

Pereira ERS, Pereira AC, Andrade GB, Naghettini AV, Pinto FKMS, Batista SR, Marques SM. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):22-30.

Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int.* 2008;73(2):192-9.

Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, Wesson DE. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* 2010;77(7):617-23.

Piccolli AP, Nascimento MM, Riella MC. Prevalência da doença renal crônica em uma população do Sul do Brasil (estudo Pro-Renal). *Braz J Nephrol.* 2017;39(4):384-90.

Ranasinghe P, Pigera ASAD, Ishara MH, Jayasekara LM, Jayawardena R, Katulanda P. Knowledge and perceptions about diet and physical activity among Sri Lankan adults with diabetes mellitus: a qualitative study. *BMC Public Health.* 2015;15:1160.

Raphael KL, Gilligan S, Hostetter TH, Greene T, Beddhu S. Association between urine ammonium and urine TGF- β 1 in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(2):223-30.

Raphael KL, Isakova T, Ix JH, Raj DS, Wolf M, Fried LF, Gassman JJ, Kendrick C, Larive B, Flessner MF, Mendley SR, Hostetter TH, Block GA, Li P, Middleton JP, Sprague SM, Wesson DE, Cheung AK. A randomized trial comparing the

safety, adherence, and pharmacodynamics profiles of two doses of sodium bicarbonate in CKD: the BASE pilot trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(1):161-74.

Raphael KL, Murphy RA, Shlipak MG, Satterfield S, Huston HK, Sebastian A, Sellmeyer DE, Patel KV, Newman AB, Sarnak MJ, Ix JH, Fried LF. Bicarbonate concentration, acid-base status, and mortality in the Health, Aging, and Body Composition Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(2):308-16.

Ravani P, Fiocco M, Liu P, Quinn RR, Hemmelgarn B, James M, Lam N, Manns B, Oliver MJ, Strippoli GFM, Tonelli M. Influence of mortality on estimating the risk of kidney failure in people with stage 4 CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(11):2219-27.

Rebholz CM, Coresh J, Grams ME, Steffen LM, Anderson CA, Appel LJ, Crews DC. Dietary acid load and incident chronic kidney disease: results from the ARIC Study. *Am J Nephrol.* 2015;42(6):427-35.

Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(6):1356-61.

Remer T. Influence of diet on acid-base balance. *Semin Dial.* 2000;13(4):221-6.

Schloerke B, Cook D, Larmarange J, Briatte F, Marbach M, Thoen E, Elberg A, Crowley J. GGally: extension to 'ggplot2' [pacote estatístico para R]. Versão 2.1.2; 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=GGally>

Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, Miller ER III, Beddhu S, Woodward M, Parekh RS, Anderson CAM. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int.* 2012;82(1):106-12.

Scialla JJ, Asplin J, Dobre M, Chang AR, Lash J, Hsu CY, Kallem RR, Hamm LL, Feldman HI, Chen J, Appel LJ, Anderson CA, Wolf M. Higher net acid excretion

is associated with a lower risk of kidney disease progression in patients with diabetes. *Kidney Int.* 2017;91(1):204-15.

Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, Beck G, Levey AS, Block G, Ix JH. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2016;89(1):176-84.

Souza RAG, Yokoo EM, Sichieri R, Pereira RA. Energy and macronutrient intakes in Brazil: results of the first nationwide individual dietary survey. *Public Health Nutr.* 2015;18(17):3086-95.

Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav C, Fouque D, Laville M, Frimat L, Pascal C, Herpe YE, Morel P, Deleuze JF, Schanstra JP, Lange C, Legrand K, Speyer E, Liabeuf S, Robinson BM, Massy ZA. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: the French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):277-86.

Therneau T. survival: survival analysis [pacote estatístico para R]. Versão 3.2-13; 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>

United States Department of Agriculture. Agricultural Research Service. USDA Food Composition Databases. 2016. Acesso em 17 maio 2016. Disponível em: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>.

van der Tol A, Lameire N, Morton RL, Biesen WV, Vanholder R. An international analysis of dialysis services reimbursement. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(1):84-93.

Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):165-73.

Verly Junior E, Marchioni DM, Araujo MC, De Carli E, Oliveira DCRS, Yokoo EM, Sichieri R, Pereira RA. Evolução da ingestão de energia e nutrientes no Brasil entre 2008-2009 e 2017-2018. *Rev Saúde Pública*. 2021;55(Supl 1):5s.

Wai SN, Kelly JT, Johnson DW, Campbell KL. Dietary patterns and clinical outcomes in chronic kidney disease: the CKD.QLD Nutrition Study. *J Ren Nutr*. 2017;27(3):175-82.

Wesson DE, Jo CH, Simoni J. Angiotensin II receptors mediate increased distal nephron acidification caused by acid retention. *Kidney Int*. 2012;82(11):1184-94.

Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, Klaerner G, Bushinsky DA. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10179):1417-27.

Wesson DE, Simoni J. Increased tissue acid mediates a progressive decline in the glomerular filtration rate of animals with reduced nephron mass. *Kidney Int*. 2009;75(9):929-35.

Wesson DE. Endogenous endothelins mediate increased distal tubule acidification induced by dietary acid in rats. *J Clin Invest*. 1997;99(9):2203-11.

Wickham H, Chang W, Henry L, Pedersen TL, Takahashi K, Wilke C, Woo K, Yutani H, Dunnington D. *ggplot2: create elegant data visualisations using the grammar of graphics* [pacote estatístico para R]. Versão 3.3.5; 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=ggplot2>

Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1986;124(1):17-27.

Willett WC. *Nutritional epidemiology*. 2.ed. New York: Oxford University Press; 1998.

Williams PS, Stevens ME, Fass G, Irons L, Bone JM. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med.* 1991;81(294):837-55.

Williams RS, Heilbronn LK, Chen DL, Coster ACF, Greenfield JR, Samocha-Bonet D. Dietary acid load, metabolic acidosis and insulin resistance - Lessons from cross-sectional and overfeeding studies in humans. *Clin Nutr.* 2016;35(5):1084-90.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 1997.

Xu H, Jia T, Huang X, Risérus U, Cederholm T, Ärnlöv J, Sjögren P, Lindholm B, Carrero JJ. Dietary acid load, insulin sensitivity and risk of type 2 diabetes in community-dwelling older men. *Diabetologia.* 2014;57(8):1561-8.

Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Diet-dependent net acid load and risk of incident hypertension in United States women. *Hypertension.* 2009;54(4):751-5.