

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

EFEITO DE DIETA HIPERPROTÉICA CRÔNICA SOBRE A
MICROALBUMINÚRIA EM INDIVÍDUOS HUMANOS NORMAIS

*Dissertação de Mestrado apresentada
no Curso de Pós-Graduação em Nefro-
logia da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul*

Sandra Wajnberg

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kopstein

Porto Alegre
1988

19797

DISSERT.

WJ343

W145E

1988

MED

1996/130750-3

1990/08/23

UFRGS

Biblioteca Medicina

Nº chamada

T

11.02.06

W145e

1988

Registro: 19797

Data: 23.08.90

Nº de Obra 64

A meus pais

A G R A D E C I M E N T O S

Gostaria de agradecer àqueles que colaboraram para a realização deste trabalho, em especial

ao Prof. Dr. Jaime Kopstein, pela orientação recebida neste trabalho;

ao Prof. Dr. Angelo Maria de Castro Fiori, pela orientação estatística;

ao colega Hugo Goulart de Oliveira, pela ajuda na seleção da amostra estudada;

ao Prof. Dr. Aparecido Pereira, da Escola Paulista de Medicina, pela realização das dosagens de microalbuminúria.

a Gledison Gastaldo, Chefe da Unidade de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela realização das dosagens bioquímicas;

aos Srs. Hugo José de Oliveira e Vitorino Carneiro Monteiro, pela ajuda na seleção da amostra escolhida;

a Anete W. Fadel e Sérgio Fadel, pela colaboração na coleta de material;

à Profa. Dra. Maria do Horto Soares Motta, pela revisão de linguagem e padronização técnica do texto.

S U M A R I O

1 - INTRODUÇÃO

2 - REVISÃO DE LITERATURA

- 2.1 - Histórico
- 2.2 - Tratamento Dietético Convencional na Insuficiência Renal Crônica
- 2.3 - A Hipótese de Brenner e Colaboradores
- 2.4 - O Papel do Fosfato e dos Lipídios na Evolução da Insuficiência Renal Crônica
- 2.5 - Dieta Hiperprotéica e Rins Normais
- 2.6 - Microalbuminúria

3 - POPULAÇÃO E MÉTODO

4 - RESULTADOS

4.1 - Características Clínicas e Dieta Habitual

- 4.1.1 - *Pressão Arterial Média*
- 4.1.2 - *índice de Massa Corpórea*
- 4.1.3 - *Dieta Habitual*

4.2 - Características Laboratoriais

- 4.2.1 - *Uréia e Creatinina Séricas*
- 4.2.2 - *Albumina Sérica*
- 4.2.3 - *Nitrogênio Uréico Urinário*
- 4.2.4 - *Microalbuminúria*
 - 4.2.4.1 - *Microalbuminúria e obesidade*
 - 4.2.4.2 - *Microalbuminúria e sexo*
 - 4.2.4.3 - *Microalbuminúria e idade*
 - 4.2.4.4 - *Microalbuminúria e creatinina e uréia séricas*
 - 4.2.4.5 - *Microalbuminúria e pressão arterial média*

5 - DISCUSSAO

6 - CONCLUSOES

7 - BIBLIOGRAFIA

8 - RESUMO

9 - SUMMARY

10 - ANEXO

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

O efeito da proteína da dieta sobre o rim vem sendo, há muito tempo, objeto de estudo. A indicação clássica para o emprego de tratamento dietético, com restrição protéica em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) tem tido como suporte o surgimento dos sinais e sintomas de uremia. Haveria, portanto, apenas indicação de tratamento sintomático (13, 41, 45, 74, 75, 96).

Estudos experimentais, em ratos submetidos a nefrectomia parcial, têm demonstrado que o aumento de ingesta protéica leva à proteinúria e perda de função renal. Com a redução de massa renal, ocorreriam aumento de taxa de filtração glomerular (TFG) nos néfrons remanescentes e hipertensão capilar glomerular, a qual poderia evoluir para glomerulosclerose e insuficiência renal (25, 29, 71). Estas primeiras observações sugeriam que a diminuição de massa renal, por reduzir o número de néfrons, associada a um aumento de ingesta protéica, determinaria alterações hemodinâmicas, as quais poderiam causar lesão glomerular. Essas pesquisas foram facilitadas pelo desenvolvimento de técnicas de micropunção em uma cepa de ratos (Wistar-Munich) cujos rins se caracterizavam por apresentar glomérulos superficiais, permitindo a medida direta de fluxos e de pressões capilares glomerulares (151). Nesses modelos, foi demonstrado que a restrição de proteínas na dieta produzia menos alterações hemodinâmicas e histológicas, menor perda de função renal e redução da proteinúria, havendo efeito oposto com o uso de dieta hiperprotéica (15, 22, 38, 72, 89).

Em função desses achados, Brenner, Hostetter e Meyer formularam uma hipótese segundo a qual as elevações de pressões e fluxos glomerulares poderiam, quando associadas à situação de doença renal adquirida, diabetes mellitus ou perda cirúrgica de massa renal, levar ao desenvolvimento de esclerose glomerular e perda mais rápida de função renal. Segundo os autores, a dieta hiperprotéica poderia predispor mesmo pessoas com rins normais à esclerose glomerular progressiva e deterioração da função renal.

Face aos achados obtidos experimentalmente, pesquisadores começaram a estudar o efeito da restrição protéica sobre a progressão da doença renal crônica. Diversos trabalhos têm demonstrado que a dieta hipoprotéica retarda a progressão da IRC (41, 42, 44, 81, 90).

Um efeito renal bem documentado causado por hiperfluxo e hipertensão capilares é o aumento da eliminação de proteínas na urina, principalmente às custas de albumina. A restrição da ingestão protéica em pacientes renais crônicos tem sido seguida de redução da proteinúria (90, 120). A microalbuminúria, definida como uma excreção de albumina urinária ainda não detectável por métodos clínicos convencionais, é aceita como marcador de lesão glomerular incipiente (95).

Se confirmada a relação entre as alterações hemodinâmicas e integridade renal, as implicações da hipótese de Brenner terão grande repercussão em nefrologia humana.

Em relação ao tratamento da IRC, estaria indicada uma restrição protéica da dieta em fase mais precoce da doença, visando a diminuir a progressão da perda de função renal (72).

Em relação à doação de rim para transplante, haveria uma implicação ética, na medida em que o doador, apresentando redução de massa renal, poderia sofrer os efeitos observados nos modelos experimentais dos ratos com nefrectomia parcial, com um conseqüente aumento da morbidade. Os resultados das pesquisas nesta área são conflitantes, não tendo ainda sido definida uma maior perda de função renal nos doadores de rim (50, 139). Estudos futuros são necessários para esclarecer as seqüelas a longo prazo da doação de rim, especialmente no caso de doadores mais jovens, que terão uma exposição mais prolongada à hiperfiltração glomerular após a nefrectomia. Talvez estivesse indicada uma restrição protéica para esses indivíduos.

Uma terceira implicação da hipótese de Brenner refere-se ao teor protéico da dieta dos indivíduos humanos normais. Segundo o autor, "a dieta rica em proteínas, característica da sociedade moderna, pode induzir hiperfiltração renal crônica e hiperperfusão, desta forma contribuindo para a glomerulosclerose progressiva e redução da filtração glomerular relacionada com a idade" (20).

Os poucos estudos que têm sido realizados para avaliar o efeito da ingestão hiperprotéica sobre o rim de indivíduos humanos sadios não utilizaram essa modalidade de dieta de forma crônica (111), ou empregaram dietas com diferenças pouco marcadas em seu teor protéico e mais baseadas na origem animal ou vegetal das proteínas (149).

A existênciã, na fronteira do Rio Grande do Sul com a Argentina, de uma populaçãõ de zona pecuária cuja dieta habitual se constitui quase exclusivamente de carne bovina e ovina oferecia um modelo natural para se estudarem os efeitos renais da ingesta hiperprotéica crônica.

Tal situação possibilitou, assim, a realizaçãõ do presente trabalho, cujo objetivo básico é comparar os níveis de microalbuminúria de duas populações compostas por indivíduos adultos sem doença renal prévia, submetidos cronicamente a dietas com diferentes teores de proteína, uma com dieta hiperprotéica e de composiçãõ predominantemente animal e outra com dieta com menor teor protéico e de origem predominantemente vegetal.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Histórico

O tratamento dietético da IRC, como já foi referido, é uma preocupação antiga dos nefrologistas; comunicações médicas do século XIX já referiam a relação existente entre a ingesta excessiva de proteínas e o agravamento do quadro clínico da uremia (75).

Os primeiros estudos experimentais, em animais de laboratório, já indicavam haver benefício com o uso de dietas com baixo teor protéico em situações de insuficiência renal. Em 1927 e 1928, os trabalhos de Moise e Smith (96) e Newburg e Curtis (apud 72) demonstraram lesões intersticiais e glomerulares em ratos uninefrectomizados submetidos a dieta hiperprotéica. Mackay e Addis, em 1928 (79), observaram aumento no peso dos rins de ratos com alta ingesta protéica, não sendo esse efeito observado em outros órgãos, como o coração, por exemplo. Em 1932, Chanutin e Ferris (22) verificaram que, aumentando a ingesta protéica de ratos submetidos a nefrectomia parcial, ocorriam proteinúria, hipertensão com diminuição de função renal e elevação do índice de mortalidade. A hipótese inicial de Bischoff (14), formulada em 1932, era a de que haveria um metabólito protéico que se acumularia no rato com IRC, devido à diminuição da excreção. Blatherwick e Medlar (15), em 1937, discutindo os efeitos renais da alta ingesta protéica, propunham que os produtos de degradação protéica exigiriam maior trabalho do rim e que o dano renal ocorreria como resultado final de uma alteração na atividade funcional do glomérulo, ou por sobrecarga de trabalho ou por efeito tóxico. Sugeriam também que a glomerulosclerose, que ocorria com o envelhecimento ou com a uninefrectomia em ratos, poderia ser acelerada pela ingesta de alta quantidade de proteínas na dieta. Em outro estudo, a variação da quantidade de proteína na dieta de ratos parcialmente nefrectomizados acarretou piora da insuficiência renal e aumento da mortalidade de forma diretamente proporcional à elevação da ingesta protéica (22).

Farr e Smádel (32), em 1939, evidenciaram recuperação de ratos portadores de nefrite nefrotóxica, quando os mesmos eram submetidos a uma dieta com 5% de proteínas, enquanto havia piora do quadro com uma dieta de 40%. Os autores procuraram demonstrar que a dieta hiperprotéica acelerava o dano histológico e a perda de

função renal em ratos com IRC produzida cirúrgica ou imunologicamente.

Em 1948, Addis (apud 41), extrapolando os dados para humanos, sugeriu que uma dieta protéica normal, "causando sobrecarga de trabalho ao rim contraído da IRC teria sobre ele efeito semelhante ao do exercício muscular sobre um coração com insuficiência". Revisando os dados experimentais e clínicos publicados até então, concluiu que a restrição protéica na dieta de pacientes com IRC poderia proteger o rim de danos subseqüentes.

Estudos posteriores, a partir da década de 60, demonstraram aumento de proteinúria e alterações histológicas com hipertrofia de células epiteliais glomerulares, aumento da matriz mesangial e oclusão da luz capilar em ratos uninefrectomizados submetidos a uma dieta com elevado teor de proteínas (77, 112, 124). Nessa mesma época, constatou-se em um modelo experimental de lupus eritematoso sistêmico, que ratos ("NZB-NZW F1 rats") alimentados com uma dieta com restrição protéica, apresentavam menos nefrite imunológica (38). Esse efeito protetor da dieta hipoprotéica também foi observado em ratos submetidos a nefrectomia parcial (29, 71, 123), a irradiação parcial de tecido renal (118), a diminuição do suprimento arterial (109), ou com glomerulopatia provocada por adriamicina (114).

Nos anos 60, a descoberta, na Alemanha, de uma cepa de ratos mutantes chamada de Wistar-Munich, com glomérulos na superfície do rim, portanto acessíveis à micropunção, favoreceu muito as pesquisas neste campo, permitindo medidas diretas de fluxo plasmático renal e pressões intraglomerulares. Tal fato, associado ao desenvolvimento, em 1964, de um sistema eletrônico para a medida de pressões hidrostáticas de microestruturas, possibilitou que, pela primeira vez, fossem determinadas diretamente pressões intraglomerulares em mamíferos (151).

Kleinknecht, em 1979 (73), examinou o efeito de várias dietas, quanto ao teor protéico, sobre o crescimento, função renal e sobrevida de ratos com 85% de ablação renal, quando submetidos a uma dieta com 37% de proteínas. Com ratos portadores de nefrite intersticial, outro estudo demonstrou relação direta entre lesões glomerulares e o conteúdo de proteínas da dieta (98).

2.2 - Tratamento Dietético Convencional na IRC

Classicamente, tem sido indicada restrição protéica como parte do tratamento da IRC. Estudos realizados na década de 60 com o uso de dieta hipoprotéica no tratamento do quadro clínico da uremia conseguiram evidenciar um bom equilíbrio nitrogenado associado à mesma, desde que os pacientes recebessem aminoácidos essenciais e calorias em quantidade adequada (75).

A idéia, na época, era a de que a reutilização do nitrogênio uréico na síntese de aminoácidos não essenciais incorporados na albumina, diminuiria os níveis de uréia plasmática, havendo melhora dos sintomas (12, 116, 117). Varcoe (131) observou aumento da utilização de nitrogênio uréico na síntese de albumina nos urêmicos. Com a suplementação de aminoácidos essenciais e cetoanálogos, ocorreria melhora do quadro metabólico (9, 10, 11, 54, 128).

A preocupação com a desnutrição protéica levava os autores a indicar a restrição protéica o mais tardiamente possível, somente para tratamento de sintomatologia da uremia. A nutrição seria preservada, fornecendo-se o máximo de proteína que o paciente fosse capaz de tolerar (43, 75). Giordano (41) sugeriu que, se a uréia fosse utilizada para sintetizar aminoácidos não essenciais e, a partir deles, proteínas, os pacientes urêmicos poderiam reutilizar sua própria uréia com objetivos anabólicos, quando a ingesta de proteínas fosse reduzida a menos de 0,5 g/kg/dia de proteínas ou apenas a aminoácidos essenciais. Assim, ele considerava que mesmo valores inferiores a 0,5 g/kg/dia de proteínas de alto valor biológico poderiam ser suficientes para a nutrição adequada.

Desde então, os autores vêm discutindo sobre a quantidade de proteínas adequada a ser oferecida ao paciente e qual o momento mais oportuno para iniciar a restrição. Berlyne (13) e Giovanetti (45) preconizaram a redução progressiva do teor protéico da dieta à medida que diminuísse a função renal, até que fossem atingidos valores de cerca de 20 g/dia, comentando que, desde que houvesse um aporte calórico adequado, haveria um balanço nitrogenado positivo. Segundo Berlyne (13), a quantidade de proteína a ser oferecida na dieta da IRC é o máximo que o paciente pode tolerar, considerando seu nível de função renal. Ocasionalmente, em situações de IRC avançada, deve ser reduzida a 20-25 g por dia. Outros autores, entretanto, entendem que não é possível obter-se um balanço nitrogenado

"favorável" e sugerem que a dieta mínima necessária para a nutrição do paciente com IRC deve ser de 0,5 g proteínas/kg/dia, já que este é o valor considerado como o mínimo necessário para a nutrição adequada (74).

Os trabalhos realizados em ratos, indicando existir uma relação entre o teor protéico da dieta, a hemodinâmica capilar glomerular e lesão glomerular progressiva levaram os autores a pesquisar a influência da redução da ingesta protéica sobre a evolução da IRC no homem.

Vários estudos têm demonstrado que a restrição protéica retarda a progressão da IRC no homem (41, 42, 90). Esse mesmo efeito foi encontrado por Maschio e colaboradores (81), em situações tanto de estágios iniciais, como estágios avançados de IRC. Barsotti e colaboradores (7) observaram, em pacientes com IRC, proteção da função renal com o emprego de dieta hipoprotéica suplementada com aminoácidos essenciais e cetoadálogos. Rosman e colaboradores (120), em um estudo com 228 pacientes com IRC e restrição protéica precoce - já com TFG de 60 ml/min/1,73 m² -, utilizando na avaliação da perda de função renal a análise de regressão do inverso da creatinina sérica sobre o tempo (88, 101), observaram diminuição do desenvolvimento de insuficiência renal terminal, além de diminuição da excreção urinária de proteínas, uréia e fosfato. Em 1984, Nahas e colaboradores (30) constataram que o efeito protetor da dieta hipoprotéica era mais bem observado em pacientes sem nefrosclerose hipertensiva, pois tais pacientes apresentavam isquemia glomerular difusa (e não hiperfiltração), não havendo boa resposta hemodinâmica à diminuição de proteínas da dieta.

2.3 - A Hipótese de Brenner e Colaboradores

Estudos em animais submetidos a nefrectomia parcial têm demonstrado elevação da TFG, sendo esse efeito mais pronunciado em animais mais jovens (3, 51, 68, 80, 126, 129). O aumento da TFG parece ser bastante precoce (110) e proporcional à quantidade de massa retirada (55, 67, 87), tendo sido mais claramente evidenciado em estudo de ratos Wistar-Munich do que em cães (121).

A gênese desse fenômeno foi esclarecida prin-

principalmente por estudos experimentais em ratos Wistar-Munich, através de micropunção (18). Por esse método, uma semana após a redução de massa renal, já se evidenciou aumento do fluxo plasmático renal e pressão hidrostática causada por vasodilatação arteriolar e algum aumento da pressão arterial sanguínea. As alterações na hemodinâmica glomerular eram seguidas de lesões estruturais nos glomérulos remanescentes, com aderência de células epiteliais à cápsula de Bowman e aumento de células e matriz mesangial (55).

A filtração glomerular separa cerca de 40% do plasma, formando-se o ultrafiltrado (19). A passagem de macromoléculas, entretanto, é limitada, correspondendo a depuração de albumina a cerca de 1% em relação à inulina, podendo-se demonstrar a existência de seletividade de carga e de tamanho moleculares. A relação existente entre o hiperfluxo capilar glomerular, a hipertensão glomerular e o aumento da excreção urinária de albumina já foi estudada (6, 144).

Os estudos de micropunção em ratos parcialmente nefrectomizados demonstraram, nos néfrons remanescentes, redução da resistência vascular nas arteríolas aferentes e eferentes, com aumento do fluxo plasmático glomerular. Como a diminuição de resistência é maior na arteríola aferente, aumenta a pressão hidráulica capilar glomerular, elevando-se concomitantemente o índice de filtração glomerular (5, 60, 115).

Já foram demonstradas experimentalmente, no rim remanescente, alterações nas propriedades seletivas de tamanho (39, 119) e de carga (100) do capilar glomerular; como a albumina é um poliânion, defeitos na seletividade de carga do glomérulo do rim remanescente contribuiriam para o desenvolvimento de albuminúria (100).

A hiperfiltração dos néfrons remanescentes seria, em princípio, um fator benéfico, por impedir a diminuição da TFG que ocorreria após a ablação renal (5). Porém os estudos até aqui referidos têm demonstrado que hiperperusão e hipertensão glomerular sustentadas causam dano glomerular progressivo, com hipertrofia estrutural e funcional e esclerose glomerular progressiva (52,59). Os trabalhos de Shimamura e Morrison (124) forneceram as bases para o entendimento de tais alterações. Através da nefrectomia de 5/6 do rato Wistar-Munich, observaram-se aumento do tamanho glomerular e hipertrofia de células epiteliais após a décima primeira semana. Em uma fase seguinte, detectaram-se hialinização glomerular, corpos

eosinofílicos e vacúolos, além da fusão dos podócitos, com aumento da matriz, oclusão de capilares e formação de glomérulos obsoletos (esclerose glomerular). Estudando ratos Zucker obesos, Shimamura (125) observou que eram hiperfágicos e apresentavam aceleração do processo de glomerulosclerose progressiva. Através da restrição de proteínas da dieta, houve diminuição do desenvolvimento de glomerulosclerose.

Outros autores, após Chanutin (22), também demonstraram a hipertrofia compensatória do rim remanescente em casos de nefrectomia parcial: Striker (129), Kaufman (66, 68), Hayslett (52) e Olson (100).

Hostetter e colaboradores (55), em 1981, através de estudos de micropunção em ratos Wistar-Munich submetidos a diferentes regimes de ingesta protéica e nefrectomizados parcialmente, observaram que as alterações na hemodinâmica glomerular associadas com a ablação renal acompanharam-se de lesões estruturais, podendo causar a glomerulosclerose progressiva nos glomérulos remanescentes.

Todas essas publicações evidenciando, de um lado, a hiperfiltração compensatória após perda de tecido renal e, de outro, o provável efeito de dietas hiperprotéicas em acelerar o dano renal progressivo em ratos com insulto prévio ao rim, levaram Brenner, Meyer e Hostetter (20) a propor uma hipótese. Sugeriram que a progressão da IRC se devia a altas pressões e fluxos plasmáticos nos capilares glomerulares remanescentes, com o conseqüente processo esclerótico. Segundo eles, a dieta hiperprotéica causaria um estado de vasodilatação renal. Nessas circunstâncias, a elevação de pressões e fluxos glomerulares favoreceria a hiperfiltração, diminuindo as propriedades de seletividade dos glomérulos. A hiperfiltração e a diminuição de seletividade aumentariam o fluxo de proteínas plasmáticas, inclusive da albumina, através da parede capilar glomerular. Esse fluxo e o depósito de macromoléculas no mesângio poderiam servir de estímulo à proliferação de células e da matriz mesangial, provocando esclerose glomerular. Em situações já de hiperfluxo, como no diabetes mellitus, em doença renal adquirida ou em perda cirúrgica de massa renal, a dieta hiperprotéica poderia acelerar a esclerose glomerular.

De fato, houve trabalhos que relacionaram diretamente o efeito protetor da restrição protéica sobre o rim de ratos com nefrectomia à conseqüente diminuição da TFG (55, 59). Segundo Hostetter e colaboradores (56), o diabetes mellitus produzido experimentalmente em ratos acelera a glo-

merulosclerose após a nefrectomia parcial, sugerindo os autores que a hiperfiltração glomerular do diabetes mellitus inicie um ciclo que leva ao dano glomerular. O aumento da TFG e do fluxo plasmático renal ocorre na primeira década do diabetes mellitus insulino-dependente. O fato de que pacientes com aumento da TFG no início do diagnóstico da doença são os mais propensos a desenvolver proteinúria e nefropatia apóia esta última idéia (94).

Algumas situações em seres humanos têm servido para o estudo da hiperfiltração no rim remanescente. No oligomeganefrônio, com glomerulosclerose e IRC em idade precoce, as alterações se devem provavelmente à diminuição do número total de néfrons (28). Um trabalho com pacientes com rim solitário e proteinúria fez seus autores sugerirem que essa se deveu à hiperfiltração glomerular crônica (49). Estudos em doadores de rim são importantes para ajudar a esclarecer essa questão, inclusive quanto à quantidade de massa renal mínima perdida para se iniciar o processo de glomerulosclerose. Segundo Vincenti e colaboradores (139) e Weiland e colaboradores (145), até três décadas após a doação renal, mantém-se a função renal no doador. Hakim e colaboradores (50) e Williams (148), porém, evidenciaram desenvolvimento de proteinúria e hipertensão arterial sistêmica como seqüelas tardias da doação de rim. Há trabalhos de biópsias mostrando glomerulosclerose focal e segmentar em doadores (24) e receptores de rins de gêmeos idênticos (apud 5). Já nas primeiras semanas após a doação do rim, ocorre aumento de fluxo plasmático renal e da TFG, com variações de 37% (103) a 65% (36). No caso de receptores de transplante renal, o não aumento da TFG poder-se-ia dever a fatores imunológicos reversíveis com drogas imunossupressoras (36).

Nos últimos anos, têm-se acumulado trabalhos que, de alguma forma, forneceria subsídios à hipótese de Brenner. Entretanto, observações em indivíduos humanos ainda não são totalmente conclusivas, e o efeito de redução da ingesta protéica em portadores de IRC ainda não está totalmente esclarecido. Em 1983, foi relatada a observação da evolução de dois grupos de pacientes com IRC, obesos e magros. Os autores verificaram que os indivíduos obesos necessitavam terapêutica de substituição renal dez anos mais tarde do que os pacientes magros. Considerando que os obesos, de modo geral, devem ingerir maior quantidade de proteínas, esse resultado parece indicar, pelo menos, que a aplicação da hipótese de Brenner em patologia humana não está totalmente comprovada (76).

Outros estudos envolvendo indivíduos obesos não demonstraram relação entre obesidade e aumento da esclerose glomerular (64, 146).

2.4 - O papel do Fosfato e dos Lipídios na Evolução da Insuficiência Renal Crônica

No início da IRC, antes do aparecimento da hiperfosfatemia, pode-se prevenir o desenvolvimento de osteodistrofia renal e hiperparatireoidismo secundário (53). A hiperfosfatemia, causando hiperparatireoidismo secundário e elevação do produto cálcio x fósforo, pode ocasionar deposição de cálcio e fosfato no parênquima renal, com conseqüente inflamação e fibrose (89). Observou-se que ratos com IRC após nefrectomia parcial apresentam hipertrofia de glândulas paratireóideas e deposição de cálcio no rim, havendo prevenção da calcificação renal e nefrite intersticial quando submetidos a paratireoidectomia (26). Em outro estudo, porém, não se evidenciou diminuição de calcificação renal com a diminuição do produto cálcio x fósforo (apud 2). Ibels (58) observou, em ratos submetidos à nefrectomia parcial, efeito protetor da redução de fosfato na dieta, com prevenção da hiperfosfatemia, calcificação parenquimatosa, fibrose e deterioração renal. Oldrizzi e colaboradores (99) verificaram que a dieta com 0,6 g/kg/dia de proteínas e 700 mg de fosfato, em fase inicial da IRC, preservava a função renal nos pacientes, independente da causa da doença, manifestando-se tal proteção na não ocorrência de proteinúria. Esses resultados são semelhantes àqueles referidos por Fiaschi e colaboradores (34), refletindo-se no não aumento do paratormônio. Walser e colaboradores (142, 143) propuseram que o controle da hiperfosfatemia e a redução do produto cálcio x fósforo poderiam estar envolvidos no retardo da progressão da IRC, já que a dieta hipoprotéica por si reduz a ingesta de fosfato. Maschio (82), analisando a importância da restrição de fosfato nas dietas hipoprotéicas em caso de IRC, concluiu, com base nos estudos experimentais publicados, que a proteína seria mais importante do que o fosfato na patogênese da deterioração funcional progressiva, mas sugeriu que ambos deveriam ser restringidos precocemente.

Segundo entendimento atual, ambas as medidas restritivas - fósforo e proteínas -, por mecanismos diversos, diminuem a progressão da perda renal na IRC (2).

Estudos recentes passaram a valorizar o papel dos lipídios na IRC. Moorhead e colaboradores (97) propuseram que os danos glomerular e tubulointersticial na síndrome nefrótica podem progredir por fatores relacionados a distúrbios no metabolismo dos lipídios. Na síndrome nefrótica, são reconhecidas anormalidades nas concentrações plasmáticas de lipídios e lipoproteínas, sendo demonstrada hipercolesterolemia aumentada de até dez vezes o normal. Também a lipoproteína de densidade muito baixa e lipoproteína de densidade baixa estão aumentadas, além de apresentarem composição anormal (40). Após o dano glomerular inicial, a elevação de permeabilidade da membrana basal glomerular poderia levar à perda de albumina e de ativadores de lipase de lipoproteínas, com a hiperlipidemia conseqüente. As lipoproteínas de densidade baixa unem-se aos constituintes da membrana basal glomerular, devido a alterações da membrana, perpetuando a proteinúria. As lipoproteínas filtradas poderiam estimular as células mesangiais, com conseqüente aumento de material de membrana basal. A precipitação de lipoproteínas poderia causar ainda dano tubulointersticial, especialmente no túbulo distal (97).

Na IRC, a hipertrigliceridemia é a anormalidade dos lipídios mais comumente encontrada, provavelmente pela diminuição do catabolismo das lipoproteínas (51). Estudos sugerem diminuição dos níveis séricos de triglicéridos em humanos urêmicos, com a instituição de dietas com redução de carboidratos (102) e aumento de ácidos graxos poli-insaturados (84). Uma publicação de 1984 demonstrou, em ratos, que a dieta hiperprotéica elevava os níveis plasmáticos de colesterol (65). Outro estudo, em humanos, por sua vez, não concluiu que a dieta hipoprotéica exercesse algum efeito sobre a anormalidade dos lipídios (48).

Giovanetti (45), em 1986, apresentou diversas observações acerca do tratamento dietético da IRC, indicando uma dieta com restrição moderada de proteínas (0,6 g/kg/dia), instituída precocemente na IRC inicial, com restrição de fósforo inorgânico a 400-500 mg/dia e suplemento de cálcio. Em fase de IRC severa, sugeriu restrição maior: 0,2 mg/kg/dia de proteínas e 200-250 mg/dia de fósforo, com suplemento de aminoácidos essenciais. Essa dieta deveria reduzir o aporte protéico ao mínimo necessário para manter o balanço nitrogenado, reduzir o fósforo para impedir a hiperfosfatemia e administrar calorias de no

mínimo 35 cal/kg/dia, além de suplementos de cálcio, ferro e vitaminas.

2.5 - Dieta Hiperprotéica e Rins Normais

Segundo Brenner e colaboradores (20), "a dieta hiperprotéica das sociedades modernas pode ter conseqüências deletéreas à função e estrutura renal, na saúde e em diversas formas de doença renal, em animais de laboratório e no ser humano. A elevada ingestão crônica de proteínas aumenta o fluxo sanguíneo renal e a TFG, sobrecarregando a atividade funcional dos glomérulos do córtex superficial. Isto leva à hipertensão intra-renal, predispondo inclusive pessoas saudáveis a esclerose glomerular progressiva e deterioração da função renal".

Em 1954, Pullman e colaboradores (111) demonstraram que a TFG e o fluxo plasmático renal efetivo em indivíduos normais variavam diretamente com o teor de proteína da dieta.

Em 1957, Kennedy (70) sugeriu que a alta ingestão protéica, própria dos países industrializados, poderia ser responsável pela esclerose glomerular característica do processo de envelhecimento, sendo tal hipótese robustecida pelos estudos de Brenner e colaboradores. Com a idade, há tendência à perda de função renal associada com esclerose glomerular (62, 104, 106). Algumas situações poderiam acrescentar uma sobrecarga hemodinâmica a glomérulos normais, como no caso de diabetes mellitus e de dieta hiperprotéica crônica (20).

Wiseman e colaboradores (149) compararam a TFG de vegetarianos com a de omnívoros. Os últimos apresentaram taxa mais elevada e aumento de albuminúria e da pressão sanguínea diastólica. Sugeriram, então, que a dieta vegetariana, com menor aporte protéico (e essencialmente em função da qualidade de proteína vegetal), pudesse ter um efeito benéfico na prevenção da esclerose glomerular, tanto em indivíduos doentes, quanto em indivíduos normais em processo de envelhecimento.

2.6 - Microalbuminúria

Os estudos sobre proteinúria têm sido realizados, em grande parte, em pacientes diabéticos (136). Em 1840, Richard Bright (apud 137) já havia reconhecido o mau prognóstico renal associado ao aparecimento de proteinúria em pacientes diabéticos, sendo ela, hoje, reconhecida como o "marcador" mais precoce da instalação da nefropatia diabética (135). Houve época em que se acreditava que a albuminúria detectada por métodos clínicos de rotina fosse um evento súbito, precedido por anos de excreção protéica normal. Tal conceito, no entanto, foi modificado (95). Entre a faixa da normalidade e o nível de albuminúria detectado por métodos convencionais, existe um nível intermediário de concentração de albumina na urina, hoje conhecido como microalbuminúria. O termo foi cunhado por Viberti e colaboradores (133) no Guy's Hospital, em Londres, em 1982. Acreditava-se ser ela preferencialmente um marcador glomerular de nefropatia diabética em fase incipiente. Entretanto, a tendência atual é considerar-se a microalbuminúria como um achado próprio das fases precoces do processo nefropático de comprometimento glomerular inespecífico, e não uma entidade peculiar ao diabetes (136). A excreção urinária de albumina é definida em três níveis: normoalbuminúria (2,5 a 26 mg/24h), microalbuminúria (26 a 250 mg/24h) e macroalbuminúria (acima de 250 mg/24 h) (138). Considera-se, atualmente, que o fenômeno hiperfluxo-hipertensão lesa o glomérulo, sendo a microalbuminúria a expressão desse dano glomerular.

No início da década de 60, foram desenvolvidas as técnicas especiais para a dosagem de microalbuminúria. Os testes-padrão de proteinúria não conseguiam detectar as faixas subclínicas de excreção protéica (85). Atualmente, os métodos mais utilizados são: imunodifusão radial (107, 113), eletroimunoensaio (78), ensaio imunoturbidimétrico (141), radioimunoensaio (69, 150), teste ELISA (35), ensaio imunoeletroforese de zona (127), imunoensaio fluorescente (apud 138).

Em 1982, Hostetter e colaboradores (56), estudando a fisiopatologia da progressão da glomerulopatia diabética, sugeriram que fatores hemodinâmicos poderiam estar envolvidos no início e no desenvolvimento da nefropatia. O aumento de pressão transcápsular poderia decorrer de fatores como expansão de fluido induzida por hiperglicemia (132), hipertrofia estrutural do rim ou ação

hormonal. O significado da microalbuminúria como achado preditivo do desenvolvimento da nefropatia diabética tem sido avaliado por diversos autores (1, 33, 37, 39, 83, 91, 92, 95, 105, 135, 136, 138). A tendência de os pacientes com microalbuminúria desenvolverem nefropatia diabética foi amplamente confirmada (8, 16, 93, 94, 106, 125, 134, 137). O nível considerado de risco para nefropatia mostrou-se variável, provavelmente conforme o período de coleta da urina utilizada para a dosagem (95): 15 mcg/min (94), 30 mcg/min (134) e 70 mcg/min (83). Outro estudo considerou de risco o nível de 30 mcg/ml (93).

Os trabalhos clínicos e experimentais sugerem que a microalbuminúria possa ser a evidência precoce de um dano glomerular incipiente. Apesar de haver sido mais extensamente estudada no diabetes mellitus, também há referência de seu envolvimento em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (104), em pré-eclâmpsia (108) e com algumas patologias sistêmicas, como dermatopias, acromegalia ou mononucleose infecciosa (95).

A sobrecarga protéica, pelo exposto até aqui, parece funcionar como um fator a mais para o desenvolvimento de hiperfiltração glomerular (17). Em relação a esse fenômeno, o estudo de pacientes com IRC submetidos a dietas com diferentes teores de proteína demonstrou elevação da TFG paralela ao aumento da ingestão de proteínas (122). Outro trabalho observou que a dieta hipoprotéica induz hipofiltração tanto em ratos com rins normais como em animais com diminuição de número de néfrons, quando comparados aos submetidos a dieta hiperprotéica (18).

Apesar de todo o conjunto de evidências experimentais e clínicas hoje disponíveis, não foi ainda definido o papel exato da ingesta protéica no desenvolvimento do dano glomerular e não se tem, até o presente, segurança sobre o momento de se iniciar a restrição protéica na IRC ou mesmo sobre a quantidade de proteína indicada na dieta. Hoje, sabe-se que a sobrecarga protéica é um fator de hiperfiltração glomerular, o qual, por sua vez, é, provavelmente, um fator causal de glomerulopatia. Assim, pode-se inferir que a sobrecarga protéica, através da hiperfiltração glomerular continuada, seja o fator de dano glomerular, pelo menos em rins já sujeitos a um insulto inicial.

3 - POPULAÇÃO E MÉTODO

3 - POPULAÇÃO E MÉTODO

Foram estudados dois grupos, ambos compostos por voluntários adultos, com idade entre 18 e 59 anos, clinicamente hígidos e residentes em suas respectivas comunidades há mais de dez anos. O objetivo do trabalho foi comparar dois grupos semelhantes, mas que diferissem entre si principalmente pelos hábitos alimentares e que utilizassem dietas diferentes em relação ao teor protéico. O primeiro grupo (grupo A), com idade média de 25,5 e desvio padrão 7,76 anos, formado por trinta indivíduos residentes em zona de pecuária, caracterizava-se por uma ingestão protéica particularmente elevada, com predominância do consumo de carne bovina e ovina. Quinze membros desse grupo eram empregados rurais e ingeriam substanciais porções de carne em cada uma de suas refeições diárias. Somente foram recrutados para o estudo indivíduos que apresentassem este padrão alimentar há mais de dez anos. Os outros quinze membros residiam em cidade, mas integravam essa zona pecuária; seus hábitos alimentares não diferiam muito dos referidos acima. Através de procedimentos descritos adiante, houve a convicção de que esses indivíduos seguiam os hábitos dietéticos da região, isto é, o uso de carne como alimento principal e, muitas vezes, exclusivo, o que é característico da região fronteiriça do Brasil com a Argentina. Essa peculiaridade permitiu a obtenção de um modelo natural de população com elevada ingestão crônica de proteínas.

O outro grupo (grupo B), com idade média de 36,3 e desvio padrão de 12,37 anos, escolhido como o de menor ingestão protéica, foi recrutado entre indivíduos de baixa renda, residentes em uma vila periférica de um centro urbano há, pelo menos, dez anos. Tais indivíduos, devido a condições sócio-econômicas precárias, utilizam na sua alimentação predominantemente carboidratos, lipídios e proteínas de origem vegetal, sendo a ingestão de carne ocasional. Foram estudadas trinta e seis pessoas, com renda "per capita" mensal média de meio salário mínimo. Foram excluídos nove indivíduos do grupo original, em razão de critérios referidos abaixo. Permaneceram, portanto, vinte e sete pessoas no grupo B.

Ambos os grupos foram submetidos a uma avaliação clínico-laboratorial realizada no seu próprio local de moradia. Foram realizados exame clínico (v. Anexo), avaliação nutricional (índice de massa corpórea (76), dosagens de albumina e uréia séricas e de excreção urinária

de nitrogênio uréico), bem como outras dosagens referidas abaixo. A avaliação da história nutricional baseou-se na descrição de refeições habituais em um dia de semana típico e em um fim de semana. Os voluntários indicavam os alimentos ingeridos em quantidade e qualidade, de uma forma espontânea e também com parâmetros induzidos pelo entrevistador (por exemplo, número de ovos, em unidades, ingeridos em uma semana). Eram inquiridos a respeito da frequência de ingestão de alimentos com alto teor protéico animal, como carne e ovos. Eram também interrogados sobre a ocorrência de patologias prévias, como hipertensão arterial sistêmica e doenças renais, além de sintomatologia atual e uso de medicamentos. No exame físico, além de medidas antropométricas (peso e altura), verificava-se a pressão arterial sistêmica (por esfigmomanômetro de aneróide). Procedia-se também à ausculta cardíaca e pulmonar e exame de mucosas, além da pesquisa de edema periférico.

Para a determinação da concentração de nitrogênio uréico e microalbuminúria, os componentes dos grupos eram orientados no sentido de coletar a urina excretada nas doze horas compreendidas no período das 18h às 6h. No início da manhã, eram obtidas alíquotas dessa urina e coletada uma amostra de sangue para análise de concentração de uréia, albumina e creatinina. Para excluir indivíduos diabéticos, estimava-se a glicemia de jejum pelo uso de Haemoglukotest 20-800 (Boehringer) e, para excluir possíveis casos de anormalidade urinária, procedia-se ao teste Dipstick Combur 7 (Boehringer).

As determinações séricas de uréia, creatinina e a de nitrogênio uréico urinário foram feitas conforme a rotina empregada no laboratório da Unidade de Bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A aferição da microalbuminúria foi realizada conforme método imunoenzimático ELISA (35), junto à Escola Paulista de Medicina e Laboratório Fleury de São Paulo. As técnicas laboratoriais estão enumeradas no Quadro 1.

Em razão dos critérios adotados, ficaram excluídos do grupo B indivíduos portadores de uma das seguintes patologias: diabetes mellitus não insulino-dependentes (1 caso) (21), IRC (1 caso) (51) e hipertensão arterial sistêmica (7 casos) (61).

A análise estatística empregou o teste t de Student para os dados não pareados para todos os parâmetros, exceto para a microalbuminúria, sendo os resultados apresentados como médias e desvios-padrão. Como a microalbuminúria apresenta distribuição irregular (132, 134,

135, 136), foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney, para dados não pareados. Para análise de correlação, foi utilizado o teste de correlação não paramétrica de Spearman. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

QUADRO 1

Técnicas Laboratoriais

Dosagem	Técnica	Referência Bibliográfica
Uréia	Centrifichem System 400 Urease, NADH	140
Creatinina	Centrifichem System 400 Método Jaffé	31
Albumina Sérica	BCG-Verde bromocresol (bromocresol green) Certifichem System 400	27
Microalbu- minúria	ELISA	35

4 - RESULTADOS

4 - RESULTADOS

Foram estudados dois grupos - aqui denominados A e B - caracterizados pelos diferentes teores protéicos de suas dietas habituais. O primeiro era composto por indivíduos sob dieta hiperprotéica; o segundo, por indivíduos com menor ingestão de proteínas. A idade média do grupo A foi de $25,50 \pm 7,76$ anos, e a do grupo B, de $36,30 \pm 12,37$ anos, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Quanto ao sexo, o grupo A era composto por 22 homens e 8 mulheres e o grupo B, por 6 homens e 21 mulheres (Tabela I). Os resultados das avaliações a que os dois grupos foram submetidos são apresentados a seguir.

4.1 - Características Clínicas e Dieta Habitual

4.1.1 - Pressão Arterial Média

Pelos dados da tabela I, observa-se que o grupo A apresentou média da pressão arterial média de $94,66 \pm 8,44$ mm Hg e o grupo B, de $90,52 \pm 845$ mm Hg. Essa diferença não foi estatisticamente significativa.

4.1.2 - Índice de Massa Corpórea

Como se vê também na tabela I, o grupo A apresentou média de peso corporal de $68,27 \pm 12,08$ kg, e o grupo B, de $65,73 \pm 11,39$ kg. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Porém, em relação ao índice de massa corpórea, não se observou diferença significativa: o grupo A apresentou índice de $23,76 \pm 3,95$ kg/m², e o grupo B, de $25,59 \pm 3,61$ kg/m².

4.1.3 - Dieta Habitual

Conforme mostrado no quadro 2, houve uma diferença qualitativa de alimentação entre os dois grupos. O grupo A caracterizou-se pelo hábito rotineiro de ingestão de carne bovina ou ovina, enquanto o B alimentava-se predominantemente de carboidratos, com ingestão esporádica de carne.

4.2 - Características Laboratoriais

4.2.1 - *Uréia e Creatinina Séricas*

A uréia sérica média do grupo A foi de $28,20 \pm 7,90$ mg%, e a do grupo B, de $23,80 \pm 6,95$ mg%. Essa diferença foi significativa, para $p < 0,05$. Em relação à creatinina sérica, não houve diferença significativa: o grupo A apresentou média de $0,95 \pm 0,19$ mg%, e o B, de $0,86 \pm 0,17$ mg%. Esses resultados são mostrados na tabela II.

4.2.2 - *Albumina Sérica*

Conforme se observa igualmente na tabela II, o grupo A apresentou média de concentração de albumina sérica de $4,33 \pm 0,11$ g%, e o grupo B, de $4,35 \pm 0,39$ g%. Essa diferença não foi significativa.

4.2.3 - *Nitrogênio Uréico Urinário*

Pelos dados da tabela II, verifica-se que o grupo A apresentou média de nitrogênio uréico urinário de $1,03 \pm 0,54$ g%, e o grupo B, de $0,62 \pm 0,24$ g%. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A ingesta protéica calculada em função da excreção urinária de nitrogênio uréico e do peso corporal médio (150) foi de $1,57 \pm 0,29$ g/kg/dia no grupo A e de $1,05 \pm 0,42$ g/kg/dia no grupo B (fig. 1). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

4.2.4 - *Microalbuminúria*

Na tabela II e na figura 2, pode-se observar que o grupo A apresentou microalbuminúria significativamente mais baixa em relação ao grupo B. A média do grupo A foi de $7,15 \pm 8,77$ mcg/ml ou $5,36 \pm 6,56$ mcg/min. O primeiro resultado relaciona a excreção urinária de albumina por volume de urina. O segundo mostra a albuminúria por minuto, sendo calculado a partir do volume total de urina nas 24 horas. A média do grupo B foi de $11,07 \pm 9,94$ mcg/ml ou $12,27 \pm 10,41$ mcg/min. A diferença entre os dois grupos foi significativa para $p < 0,05$.

4.2.4.1 - Microalbuminúria e obesidade

Utilizando como critério de obesidade um índice de massa corpórea igual ou superior a 27,3 kg/m² (43), comparou-se a microalbuminúria entre obesos e não obesos. O valor médio para os obesos do grupo A foi de 11,8 ± 14,79 mcg/min ou 13,6 ± 18,14 mcg/ml. Os não obesos do grupo A apresentaram microalbuminúria de 4,07 ± 2,44 mcg/min ou 5,9 ± 5,24 mcg/ml. No grupo B, os obesos apresentaram microalbuminúria de 10,34 ± 4,34 mcg/min ou 8,8 ± 3,16 mcg/ml, e os não obesos, de 13,6 ± 13,07 mcg/min ou 12,6 ± 11,92 mcg/ml. Tais resultados, expressos na figura 3, não demonstraram diferença significativa entre obesos e não obesos, em relação à microalbuminúria, em nenhum dos grupos. Também não foi encontrada correlação entre a microalbuminúria e o índice de massa corpórea em nenhum dos grupos (rS A=-0,092 rS B=-0,087), conforme mostra a figura 4.

4.2.4.2 - Microalbuminúria e sexo

Visando a avaliar a influência do sexo nos resultados de microalbuminúria, foram comparados homens e mulheres em ambos os grupos. Essa comparação é mostrada na figura 5. No grupo A, as mulheres apresentaram microalbuminúria média de 5,14 ± 2,05 mcg/min ou 8,54 ± 6,99 mcg/ml, e os homens, de 5,44 ± 7,70 mcg/min ou 6,54 ± 9,51 mcg/ml. No grupo B, as mulheres apresentaram microalbuminúria de 13,84 ± 10,99 mcg/min ou 12 ± 2,26 mcg/ml, e os homens, de 6,74 ± 2,96 mcg/min ou 7,70 ± 3,60 mcg/ml. Com a comparação das amostras através do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, não se observou diferença significativa entre os valores de microalbuminúria de homens e mulheres, em nenhum dos grupos.

4.2.4.3 - Microalbuminúria e idade

Conforme mostra a figura 6, não houve correlação entre a microalbuminúria e a idade, em nenhum dos grupos (rS do grupo A: 0,19 e rS do grupo B: 0,29).

4.2.4.4 - Microalbuminúria e creatinina e uréia séricas

Visando a avaliar uma possível correlação da função renal com a microalbuminúria, foi estudada a relação entre ela e a creatinina sérica (figura 7) e entre a microalbuminúria e a uréia sérica (figura 8). Não houve correlação em nenhum dos grupos, para nenhum dos parâmetros referidos, conforme os índices de correlação a seguir: em relação à creatinina: rS grupo A: -0,15 e rS grupo B: -0,24; em relação à uréia: rS grupo A: 0,00546 e rS grupo B: 0,02247.

4.2.4.5 - Microalbuminúria e pressão arterial média

A figura 9 mostra a pressão arterial média no grupo como um todo. A figura 10 mostra a correlação entre a pressão arterial média e a microalbuminúria. Não houve correlação significativa em nenhum dos grupos (rS grupo A: -0,19; rS grupo B: 0,171).

TABELA I

Características Clínicas dos Grupos A e B

	GRUPO A	GRUPO B
Idade (anos)	25,50±7,76	36,30±12,37
Sexo (masc.:fem.)	22:8	6:21
Pressão Arterial Média (mmHg)	94,66±8,44	90,52±8,45
Peso Corporal (kg)	68,27±12,08**	65,73±11,39
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	23,76±3,95	25,59±3,61

* p < 0,05 em relação ao grupo B

** p < 0,01 em relação ao grupo A

Q U A D R O 2

Dietas Típicas Consumidas pelos Grupos A e B

Cardápio Básico	Grupo A	Grupo B
café da manhã	café leite pão manteiga carne ovos (2-3 vezes/semana)	café pão manteiga biscoitos
almoço	arroz feijão carne salada de vegetais massa	arroz feijão batatas massa carne *
jantar	arroz feijão massa carne	café leite pão manteiga

* porções menores, em relação à população A

TABELA II

Características Laboratoriais dos Grupos A e B

	GRUPO A	GRUPO B
Uréia Sérica (mg %)	28,20 ± 7,90*	23,80 ± 6,95
Creatinina Sérica (mg %)	0,95 ± 0,19	0,86 ± 0,17
Albumina Sérica (g %)	4,33 ± 0,11	4,35 ± 0,39
Nitrogênio Urinário (g %)	1,03 ± 0,54**	0,62 ± 0,24
Proteína Calculada da Dieta (g/Kg/dia)	1,57 ± 0,29*	1,05 ± 0,42
Microalbuminúria (mcg/min)	5,36 ± 6,56*	12,27 ± 10,41
Microalbuminúria (mcg/ml)	7,15 ± 8,77*	11,07 ± 9,94

* p < 0,05 em relação ao grupo B

** p < 0,01 em relação ao grupo B

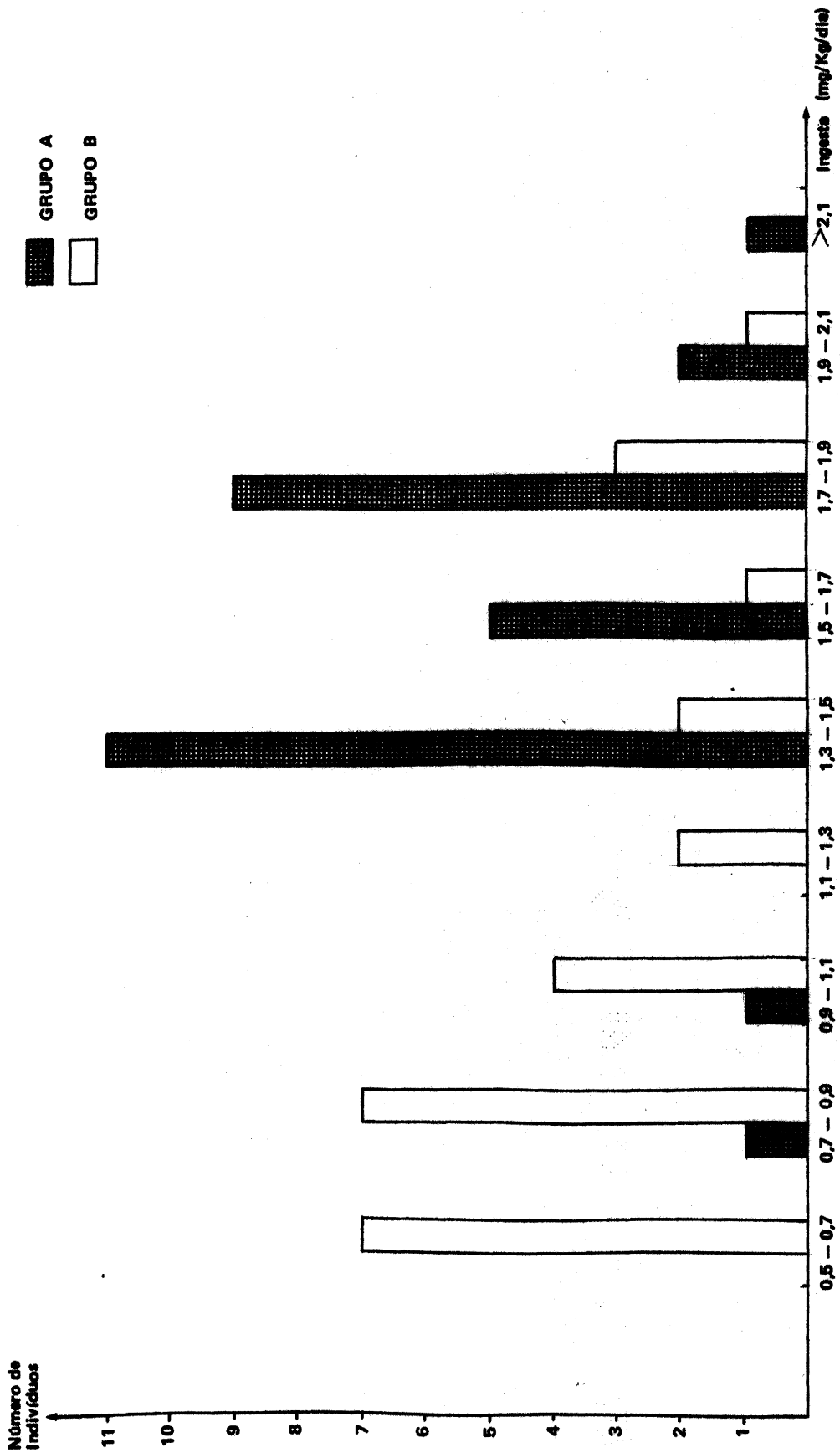


Figura 1 — Ingesta protéica diária (por Kg de peso corporal) calculada a partir da excreção urinária de nitrogênio uréico

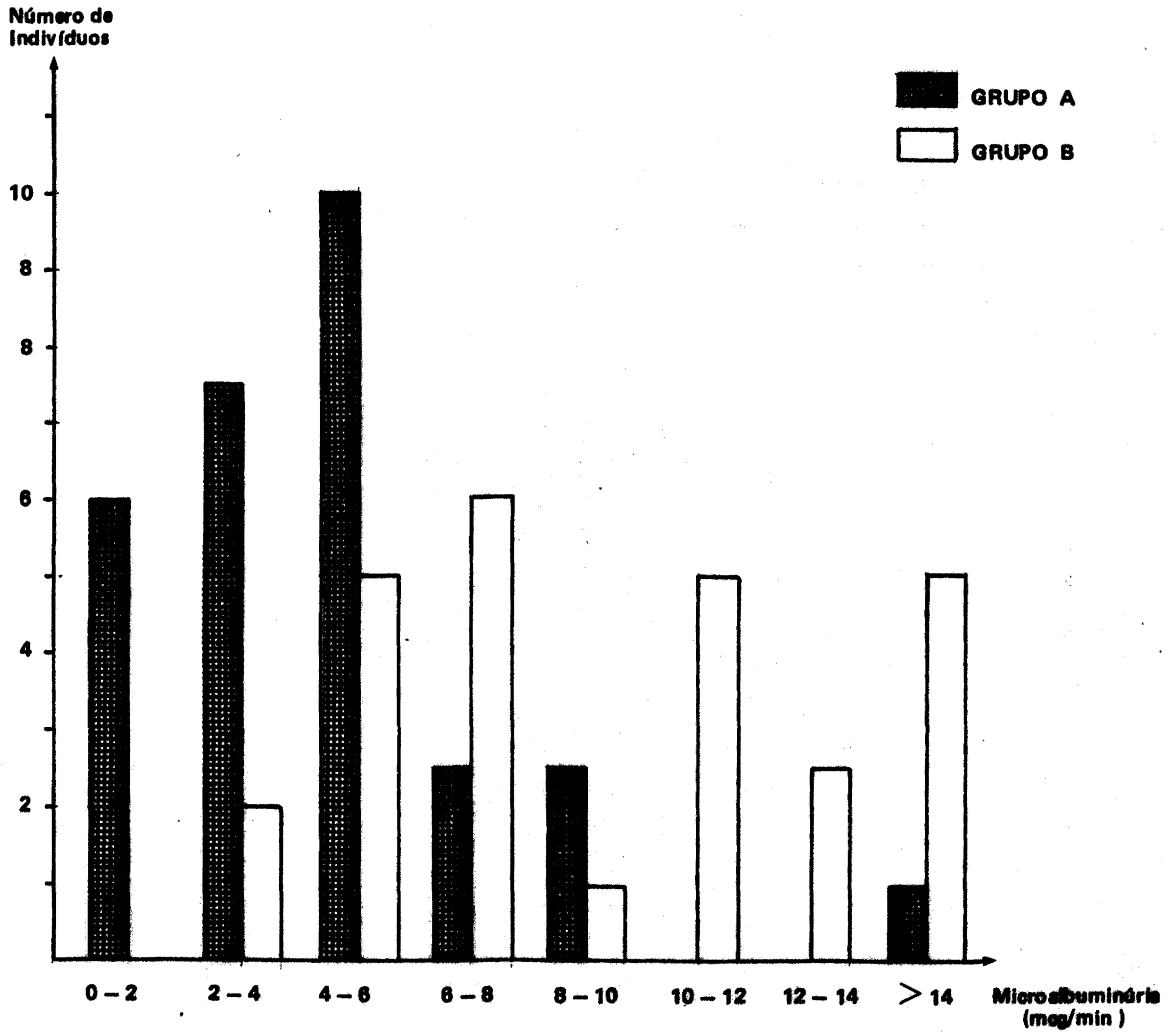


Figura 2 - Microalbuminúria

Média de
Microalbuminúria (mcg/min)

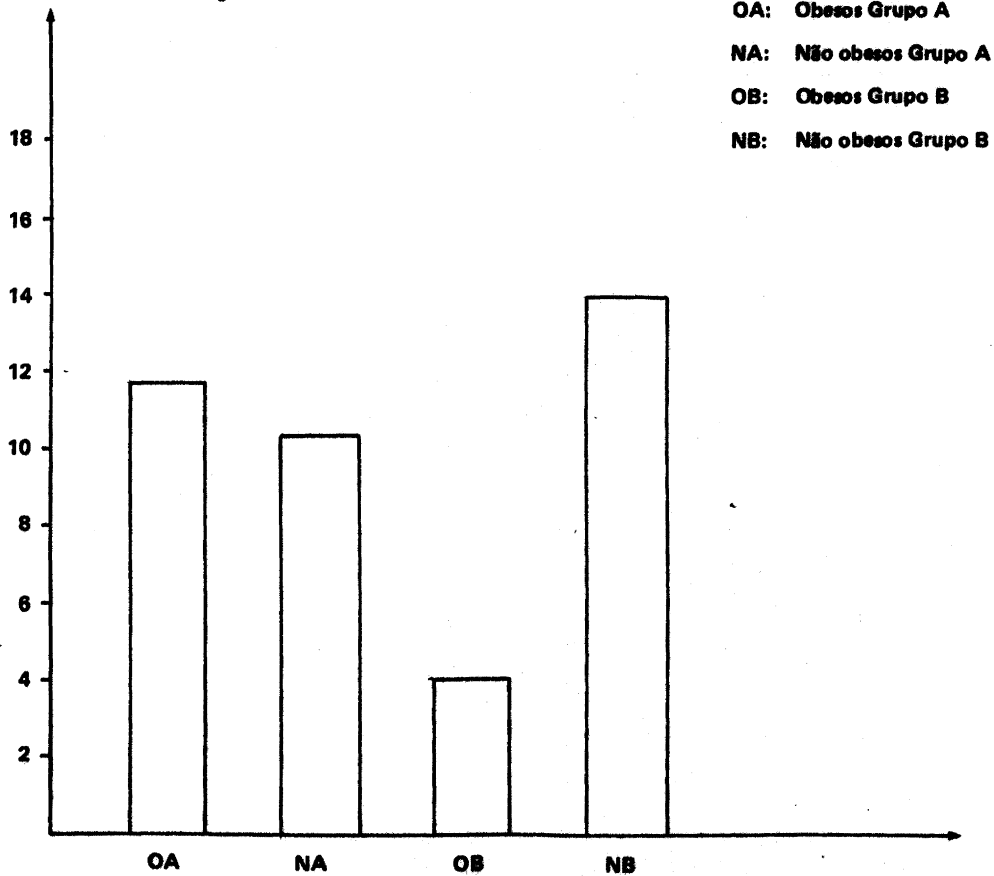


Figura 3 – Comparação da microalbuminúria entre obesos e não obesos

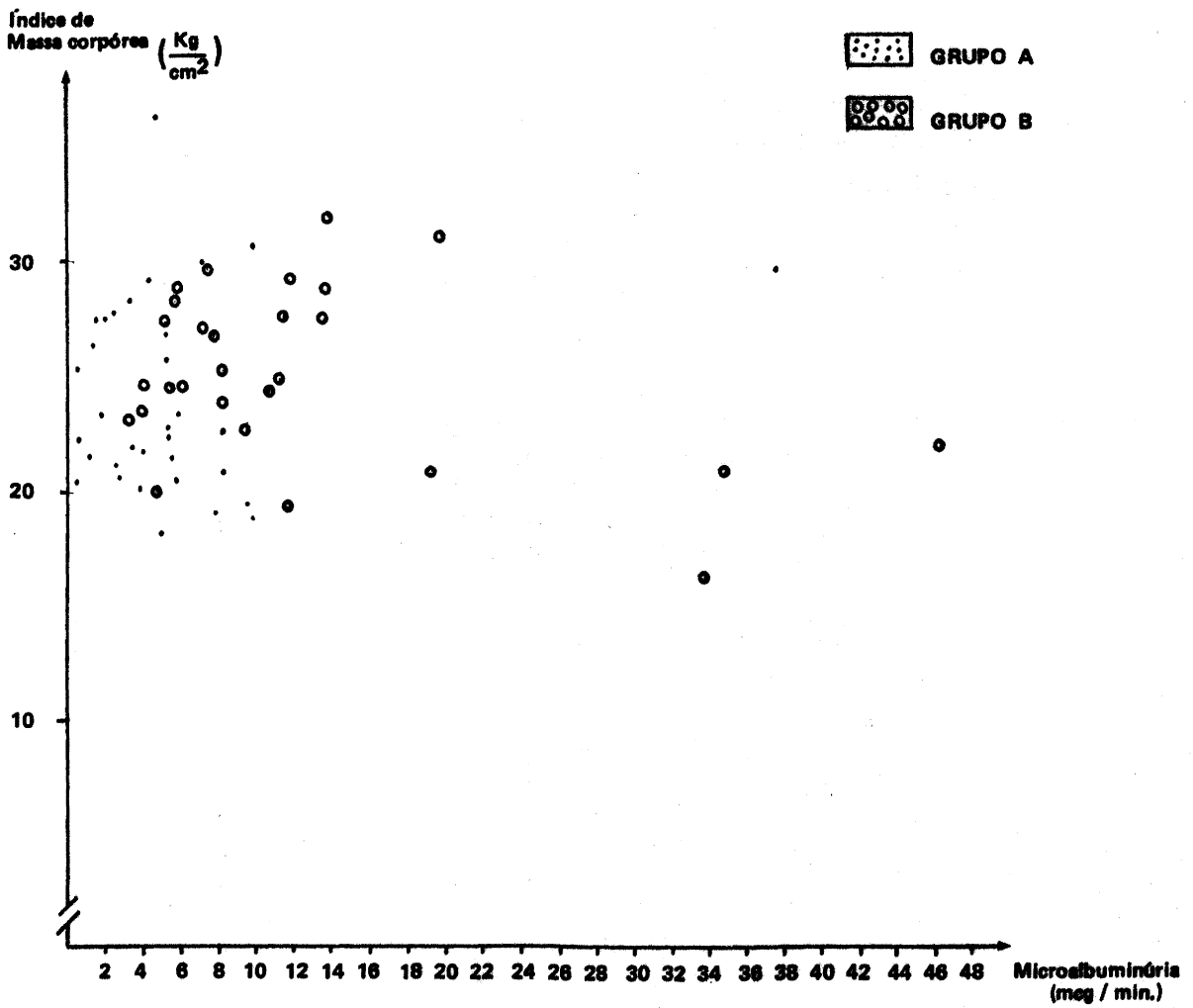


Figura 4 — Microalbuminúria e índice de massa corpórea

Média de
Microalbuminúria (mg/min)

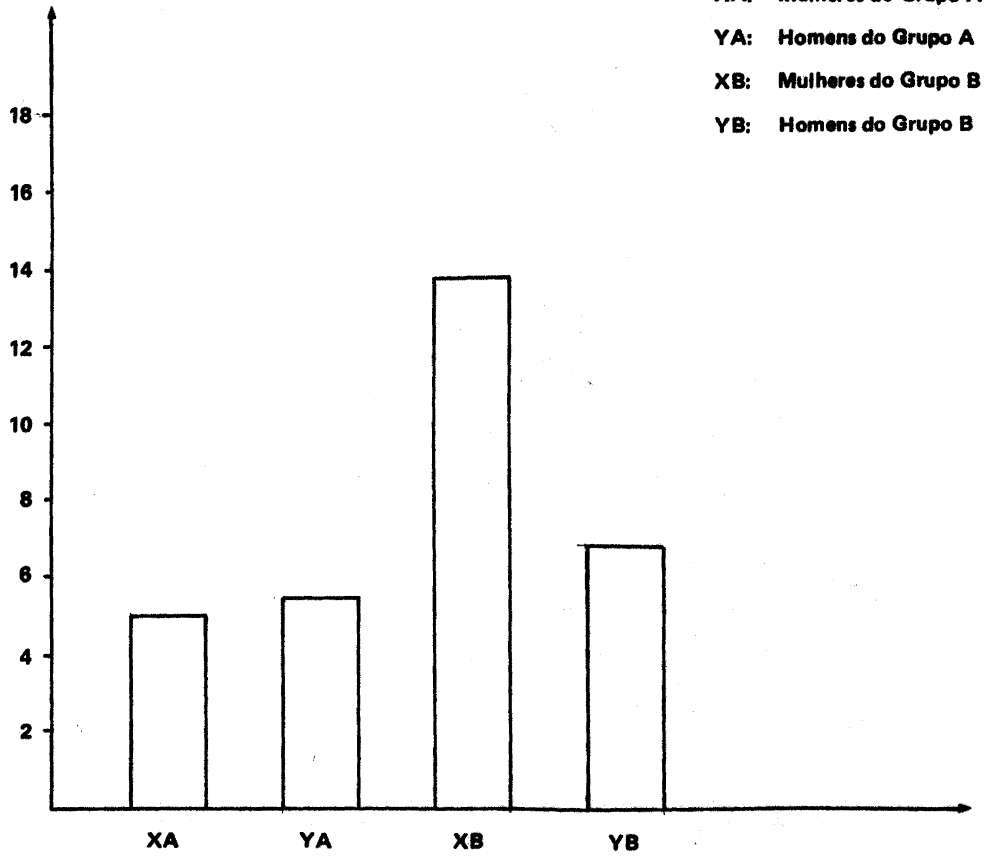


Figura 5 – Comparação da microalbuminúria entre homens e mulheres

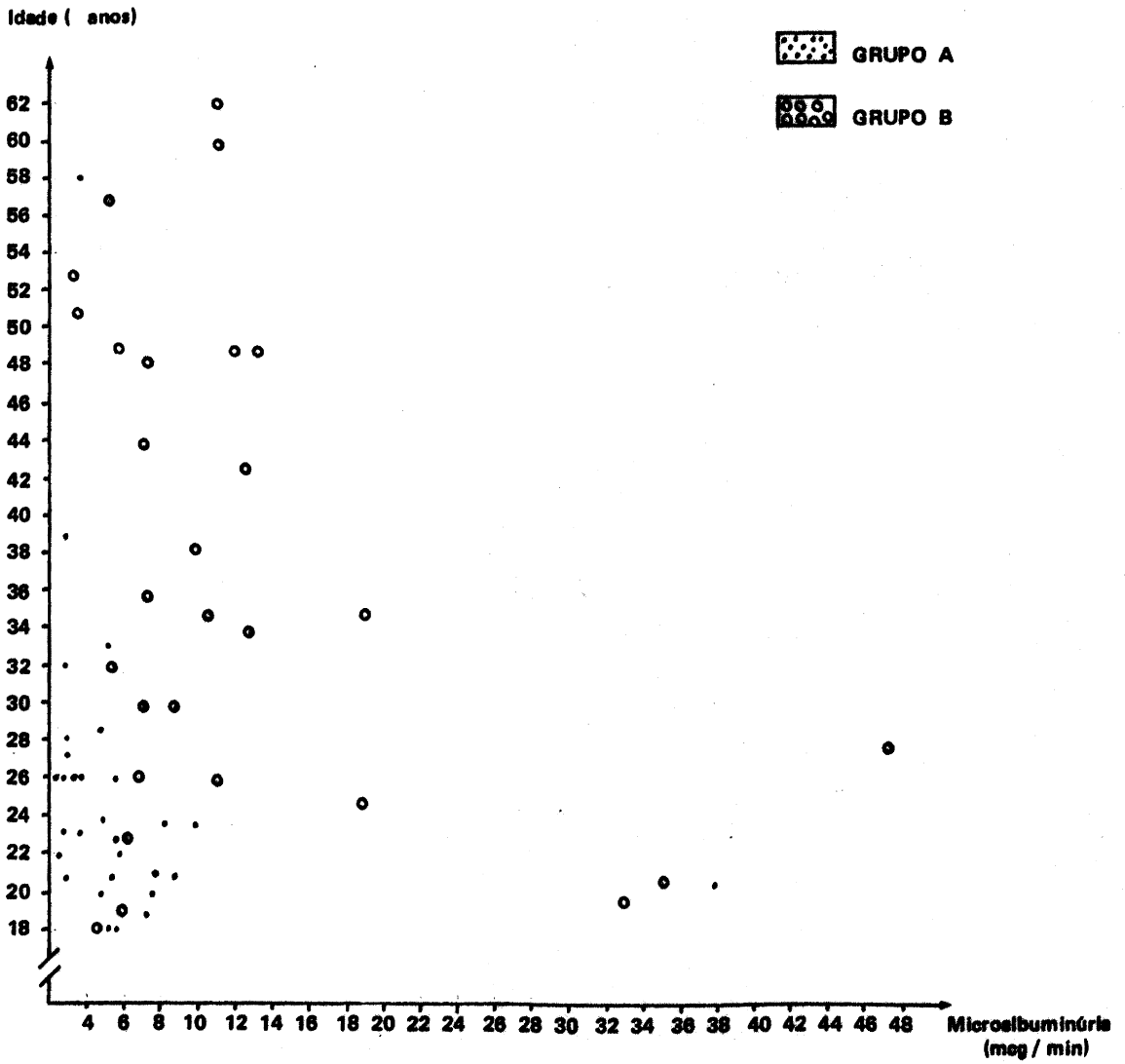


Figura 6 - Microalbuminúria e idade

Creatinina (mg%)

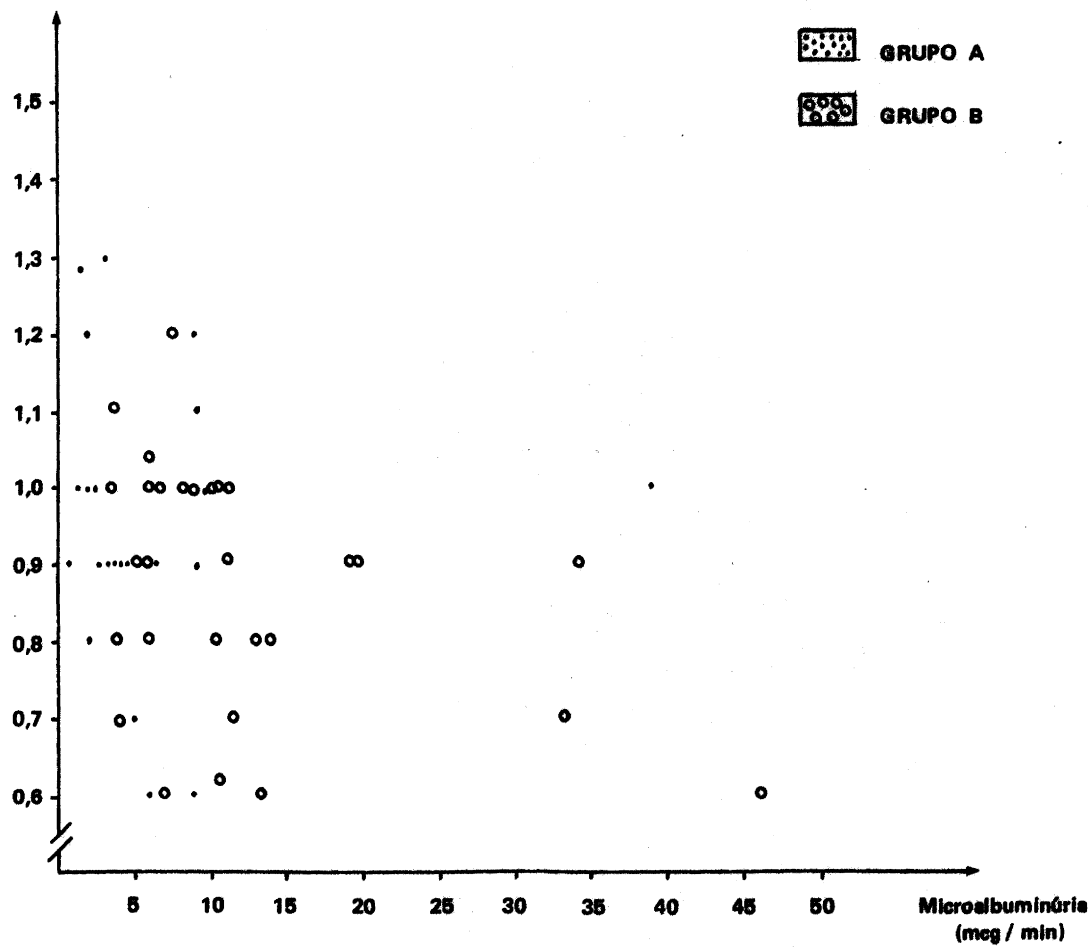


Figura 7 - Microalbuminúria e creatinina sérica

Número de pessoas

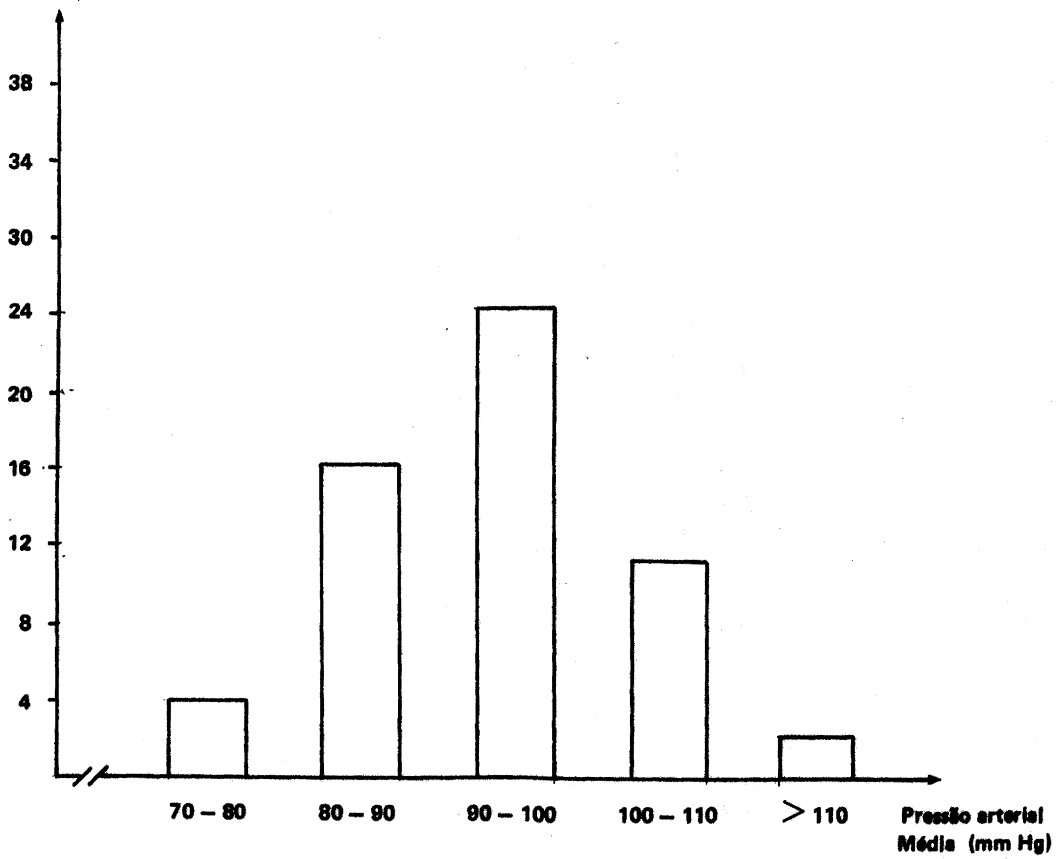


Figura 9 - Pressão arterial média no grupo como um todo

Pressão Arterial
Média (mm Hg)

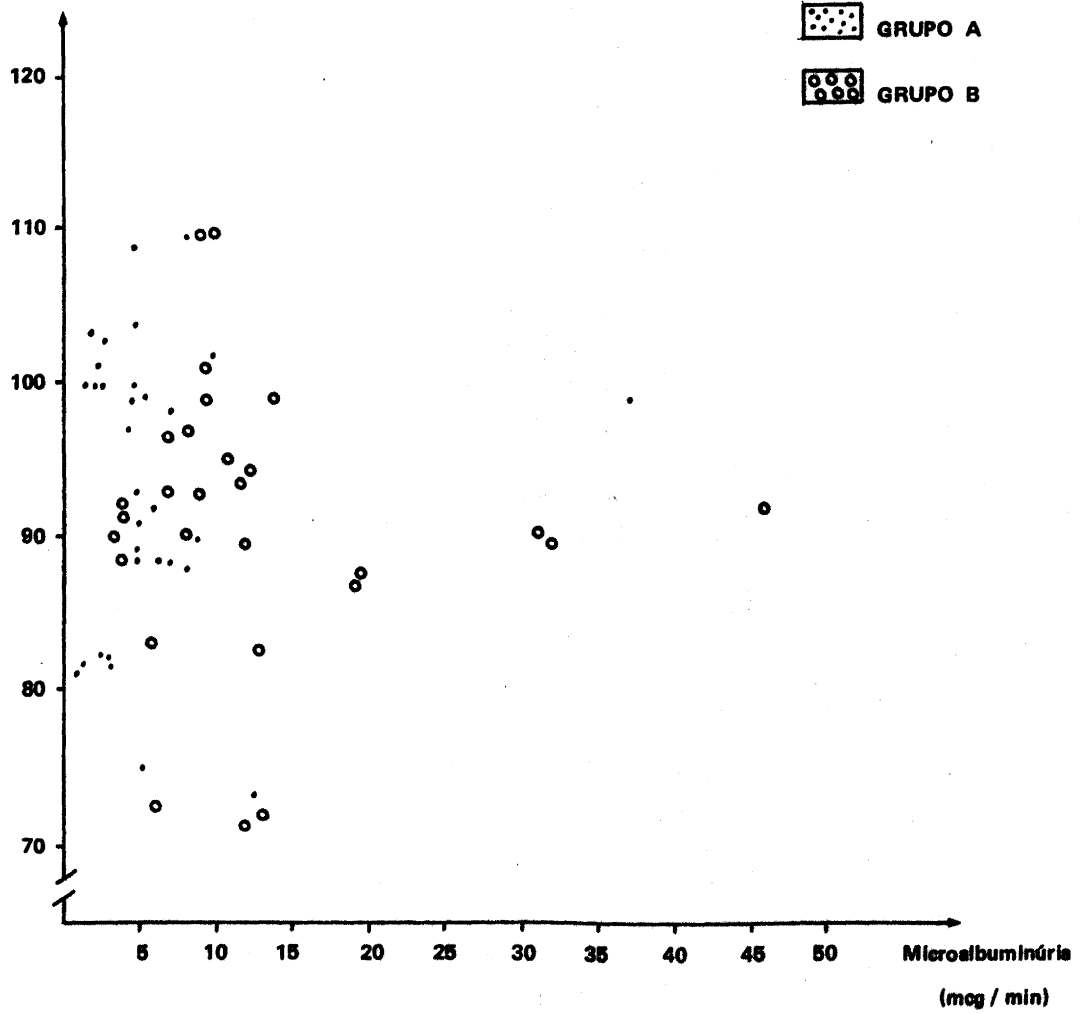


Figura 10 – Microalbuminúria e pressão arterial média

5 - DISCUSS40

5 - DISCUSSÃO

As duas amostras estudadas não foram bem pareadas: o grupo B era mais idoso e com maior proporção de mulheres. Isto se deveu, principalmente, às dificuldades inerentes a um modelo natural, composto por indivíduos voluntários, que deveriam se submeter às avaliações durante períodos de suas atividades rotineiras: os empregados rurais, do grupo A, eram principalmente homens e jovens; por sua vez, no grupo B, os homens em geral não se dispunham para o estudo, já que a grande maioria passava grande parte do dia distante da área de residência, em atividades profissionais, mantendo-se as mulheres como voluntárias para o estudo. Adiante, será discutido o possível efeito desta diferença sobre os resultados.

Tanto em estudos experimentais com ratos (6, 112), como em humanos (104), foi demonstrada associação de microalbuminúria com hipertensão arterial sistêmica. Parving (104), avaliando pacientes com hipertensão arterial sistêmica benigna, observou aumento da microalbuminúria naqueles com hipertensão não controlada, ocorrendo diminuição dos níveis após controle da pressão arterial. Na casuística em discussão, mesmo tendo sido excluídos os hipertensos, foram comparadas as pressões arteriais médias das duas populações, não tendo havido uma diferença significativa, apesar de uma tendência à pressão arterial média mais elevada no grupo de alta ingestão protéica, mas sem significado estatístico, não se constatando correlação entre a microalbuminúria e a pressão arterial média. Segundo Meyer e colaboradores (86), o aumento de proteína na dieta determina hipertensão a nível glomerular e não a nível sistêmico.

O fato de já ter sido encontrada proteinúria nefrótica em um paciente com obesidade maciça (147), revertida com a perda ponderal, foi determinante do teste da possível diferença de índice de massa corpórea entre os grupos, o que poderia ser causa de vício nos resultados. Não foi encontrada tal diferença. Nos dois grupos avaliados, não houve correlação entre microalbuminúria e obesidade, considerando-se tanto o parâmetro de peso corporal como o índice de massa corpórea. Em ratos, a glomerulosclerose está relacionada com obesidade (125). Nos humanos, apesar de ter sido observada hiperfiltração, não foi detectada taxa mais elevada de esclerose glomerular (64, 76).

O nitrogênio uréico urinário pode ser adotado como referência indireta da quantidade de proteína da dieta

(4, 60, 149). Como este trabalho envolveu modelos naturais e houve dificuldade na aferição exata da quantidade de ingesta protéica, foi utilizado este índice, além dos dados colhidos na entrevista, como evidência de diferença da ingesta protéica. Entre os dois grupos, houve diferença significativa na quantidade de nitrogênio uréico urinário, sendo mais elevado no grupo A. Também a ingesta protéica diária, calculada a partir do nitrogênio uréico urinário, peso corporal e volume de urina diário, demonstrou diferença significativa, confirmando uma alta ingesta no grupo A.

A análise estatística dos resultados demonstrou uma diferença significativa entre os grupos, em termos de idade, sexo e uréia sérica. A microalbuminúria não se correlacionou com qualquer destas variáveis, indicando que nenhuma delas teve papel nas diferenças de nível de microalbuminúria entre os grupos, conforme se verá abaixo.

Os resultados demonstraram que a microalbuminúria do grupo com menor ingesta protéica foi significativamente mais elevada do que a daquele com alta ingesta. Se se considerar microalbuminúria como indicio de dano glomerular precoce (95), os resultados indicam que, em indivíduos com função renal normal, a dieta hiperprotéica não causa dano glomerular. Este dado não confirma a hipótese segundo a qual "dietas hiperprotéicas, através de aumentos sustentados de fluxo sanguíneo renal e a de taxas de filtração glomerular, predisõem, mesmo pessoas saudáveis, à esclerose glomerular progressiva e deterioração da função renal" (20). No presente estudo, a população com menor ingesta protéica apresentou microalbuminúria mais elevada, embora em níveis ainda considerados dentro da faixa de normalidade.

As evidências da relação entre microalbuminúria e hiperfluxo capilar glomerular foram observadas em diversos estudos em indivíduos diabéticos (83, 91, 92, 93, 94). O nível de discriminação da microalbuminúria, ou seja, aquele que prediz o desenvolvimento de nefropatia diabética clínica, varia de estudo para estudo, provavelmente devido a diferenças na amostra de urina coletada, no tipo de pacientes e na duração do acompanhamento (95): 15 mcg/min (94), 30 mcg/min (134) ou 70 mcg/min (83). Outro estudo ainda indicou tal nível em termos de concentração por unidade de volume: 30 mcg/ml (93),

Na série aqui examinada, em indivíduos hígidos não diabéticos, a média de microalbuminúria foi de $7,15 \pm 8,77$ mcg/ml ou $5,36 \pm 6,56$ mcg/min no grupo de alta ingesta protéica, e de $10,07 \pm 9,94$ mcg/ml ou $12,27 \pm 10,41$ mcg/min no grupo com menor ingesta protéica. Poder-se-ia

postular que, no caso de nefropatia por sobrecarga protéica, os níveis com microalbuminúria anormal seriam semelhantes aos de diabetes mellitus, já que, segundo Brenner e colaboradores (20), também no diabetes mellitus ocorre uma situação de hiperfluxo e hipertensão capilar glomerular. Ambas as médias dos grupos foram inferiores aos níveis considerados "de risco" para o desenvolvimento de nefropatia posterior.

A ingesta excessiva de proteínas, em animais saudios, associa-se ao desenvolvimento precoce de glomerulosclerose (57). Nas experiências com ratos submetidos a nefrectomia parcial, a diminuição do teor protéico da dieta protegeu parcialmente o rim da glomerulosclerose, a qual, por sua vez, exacerbava-se por dieta hiperprotéica (29, 55, 71, 77). Em caso de envelhecimento, ambos os fatores se sobrepunham, e a lesão renal característica do envelhecimento ocorria mais precocemente nos ratos alimentados com dieta hiperprotéica (70). Em ratos com massa renal reduzida, a hiperfiltração e hipertensão glomerulares levam a dano glomerular progressivo, e a restrição protéica parece proteger o glomérulo a longo prazo (57). Em indivíduos humanos nefropatas, o teor protéico da dieta parece influir na velocidade de evolução da insuficiência renal (30, 89). Por isto, Brenner especula que ingestas elevadas de proteínas lesem também rins normais (20). Uma correlação direta entre hiperfiltração glomerular e carga elevada de proteínas, via oral, de forma aguda, já foi demonstrada em humanos (130, 149). No trabalho em discussão, procurou-se observar se a carga elevada de proteínas cronicamente poderia levar a dano renal progressivo, expresso em fase precoce por microalbuminúria mais elevada.

Na amostra estudada, composta por pessoas com ingesta diária de grande quantidade de proteínas de origem animal, por longo tempo, não foi possível evidenciar qualquer efeito deletéreo da dieta hiperprotéica sobre o rim. Não se tem explicação para os níveis de microalbuminúria mais elevados entre indivíduos de menor ingesta protéica, visto que o exame clínico e a avaliação laboratorial não detectaram nefropatas nesse grupo. Como este grupo era composto por um número maior de mulheres, tentou-se observar se tal diferença poderia explicar o achado. As complicações da pré-eclâmpsia, inclusive as renais, estão relacionadas com o baixo nível sócio-econômico (23). Por outro lado, já foi demonstrada associação da microalbuminúria com pré-eclâmpsia (108). Como, no grupo B, havia um maior número de mulheres de baixo nível sócio-econômico, poderia ocorrer, neste grupo, nefropatia subclínica, não detectada no estudo.

Porém não foi encontrada correlação entre sexo e microalbuminúria e não houve evidência de elevação de uréia ou outro indicio de nefropatia no grupo B.

Como a amostra de alta ingesta foi composta por indivíduos relativamente jovens, talvez o efeito deletéreo da dieta hiperprotéica ainda não se tivesse manifestado. Porém não foi encontrada correlação entre idade e microalbuminúria, em nenhum dos grupos. Por outro lado, o grupo de alta ingesta protéica desenvolvia mais atividade física, o que poderia protegê-lo, de alguma forma, dos efeitos hemodinâmicos glomerulares resultantes do uso prolongado de tal dieta. O condicionamento físico, por exemplo, foi demonstrado como fator de diminuição de triglicerídios e de aumento de colesterol ligado à proteína de alta densidade (46, 47), melhorando, dessa forma, as anormalidades do metabolismo dos lipídios que acompanham a insuficiência renal.

Ainda não se conseguiu estabelecer uma correlação etiopatogênica definida entre hiperfluxo capilar glomerular e lesão de rins humanos previamente normais, apesar dos diversos estudos em diabetes mellitus (79, 115). As publicações sobre doadores de rins previamente saudáveis são controversas, demonstrando albuminúria, evidência de hiperfluxo, mas sem confirmação de dano renal (5). Uma especulação possível é a de que o fenômeno do hiperfluxo entre indivíduos humanos não afete rins saudáveis, apenas agrave a lesão de rins previamente comprometidos. Os resultados não permitem confirmar a hipótese de que a elevada ingesta protéica possa ser lesiva ao rim, ao menos no caso de adultos jovens. Indivíduos clinicamente normais, submetidos cronicamente, por mais de dez anos, a uma ingesta protéica elevada, apresentaram níveis normais não só de microalbuminúria como também de uréia e creatinina séricas.

Em outro estudo (149), indivíduos saudáveis, omnívoros, lactovegetarianos e vegetarianos tiveram a microalbuminúria dosada, tendo os valores maiores sido encontrados entre os omnívoros, os quais, no entanto, apresentavam valores ainda normais de microalbuminúria. Tal aumento de microalbuminúria representava o maior fluxo capilar glomerular apresentado pelos omnívoros (17), sem indicar necessariamente algum efeito patológico sobre o rim. Em uma série envolvendo 30 pacientes com doença renal crônica, a taxa de filtração glomerular foi medida após restrição protéica e após um período de dieta hiperprotéica (122). Houve significativo aumento da taxa de filtração glomerular, fluxo plasmático efetivo e proteinúria durante a segunda dieta. Os autores concluem que a alta ingesta protéica acompanha-se de aumento da TFG mesmo em

rins já com diminuição da função renal por doença crônica. Por sua vez, uma diminuição de progressão da IRC com a restrição protéica é demonstrada através da diminuição da proteinúria, sugerindo diminuição da hipertensão glomerular (120). No estudo atual, em grupos sem doença renal, a proteína da dieta não teve influência sobre a microalbuminúria, sugerindo que, mesmo que tivesse havido aumento da TFG com a sobrecarga protéica crônica, este não se refletiu como esclerose glomerular e aumento da proteinúria.

Como a questão da relação entre ingestão protéica e integridade glomerular ainda não está resolvida, os autores sugerem estudos posteriores que auxiliem a elucidar essa dúvida. As investigações poderiam envolver dois grupos de indivíduos com função renal normal, clinicamente hígidos, submetidos cronicamente à elevada ingestão protéica, sendo um deles composto por pessoas nefrectomizadas parcialmente (por exemplo, por traumatismo ou doação renal para transplante). Também se poderia acompanhar indivíduos idosos, em ambas as regiões estudadas no presente trabalho, para avaliar a glomerulosclerose associada à senilidade, e, ainda, um estudo prospectivo com nefropatas pareados em termos de perda de função renal, submetidos cronicamente a dietas com diferente teor protéico.

6 - CONCLUSSES

6 - CONCLUSÕES

Indivíduos clinicamente normais, submetidos cronicamente há mais de dez anos a alta ingestão protéica apresentaram microalbuminúria com valores dentro da normalidade. O grupo de menor ingestão protéica apresentou microalbuminúria significativamente mais elevada, porém ainda dentro dos níveis de normalidade. Não se dispõe de uma explicação definitiva para esse nível relativamente mais elevado de microalbuminúria, embora se possa pensar em atribuí-lo a doença renal incipiente não detectada neste trabalho.

A análise estatística dos resultados mostrou uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos em termos de sexo e idade. Essas variáveis não apresentaram correlação com a microalbuminúria, sugerindo que nenhuma delas foi responsável pelas diferenças de microalbuminúria entre os grupos.

O fato de que o nível de microalbuminúria foi mais elevado no grupo de menor ingestão protéica sugere que uma dieta hiperprotéica adotada sistematicamente, por mais de dez anos, não afeta a função renal, pelo menos em indivíduos sem outro insulto renal concomitante.

Os achados presentes não corroboram a hipótese de que uma alta ingestão protéica crônica possa ser deletérea ao rim humano normal.

7 - BIBLIOGRAFIA

7 - BIBLIOGRAFIA

- 01 - ABRASS, C. Diabetic proteinuria: glomerular or tubular in origin? Am J Nephrol, 43:37-46, 1984.
- 02 - ADLER, S.G. & KOPPLE, J.D. Factors influencing the prognosis of renal insufficiency. Sem Nephrol, 3(4):335-43, 1983.
- 03 - ALLISON, M.E.M. et alii. The acutely reduced kidney. Kidney Int, 3:354-63, 1973.
- 04 - ALPERS, D.H. et alii. Manual of nutritional therapeutics. Boston, Little, Brown and Company, 1983, 457 p.
- 05 - ANDERSON, S. et alii. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. J Urol, 133:363-8, 1985.
- 06 - AZAR, S. et alii. Single-nephron dynamics in "post-salt" rats with chronic hypertension. J Lab Clin Med, 91(1):156-66, 1978.
- 07 - BARSOTTI, G. et alii. Effects on renal function of a low-nitrogen diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues and of hemodialysis and free protein supply in patients with chronic renal failure. Nephron, 27:113-17, 1981.
- 08 - BENDING, J. et alii. Eight-month correction of hyperglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus is associated with a significant and sustained reduction of urinary albumin excretion rates in patients with microalbuminuria. Diabetes, 34(3):69-73, 1985. Supplementum.
- 09 - BERGSTROM, J. Factors affecting the nitrogen balance in chronic uremic patients receiving essential amino acids intravenously or by mouth. Nutr Metabol, 14:162-70, 1972. Supplementum.

- 10 - BERGSTROM, J. et alii. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. J Appl Physiol, 36(6):693-7, 1974.
- 11 - BERGSTROM, J. et alii. Treatment of chronic uremic patients with protein-poor diet and oral supply of essential amino acids. I. Nitrogen balance studies. Clin Nephrol 3(5):187-94, 1975.
- 12 - BERLYNE, G.M. Medical management of chronic renal failure. Practitioner, 201(1203):52-60, 1963.
- 13 - ----- Dietary treatment of chronic renal failure. In: FRIEDMAN, E.A. Strategy in renal failure. New York, John Wiley & Sons, 1978. p. 175-85.
- 14 - BISCHOFF, F. The influence of diet on renal and blood vessel changes. J Nutr, 5:431-50, 1932.
- 15 - BLATHERWICK, N.R. & MEDLAR, E.M. Chronic nephritis in rats fed high protein diet. Arch Intern Med, 59:572-96, 1937.
- 16 - BORCH-JOHNSEN, K. et alii. The effect of proteinuria on relative mortality in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 28:590-6, 1985.
- 17 - BOSCH, J. et alii. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. Am J Med, 75:943-50, 1983.
- 18 - BREGMAN, R. Redução da massa renal e ingestão protéica: estudo dos sistemas das prostaglandinas, renina-angiotensina e caliceína-cininas na função renal de ratos. São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1987, 102 p. Tese de Mestrado em Nefrologia.
- 19 - BRENNER, B.M. et alii. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. N Engl J Med, 298(15):826-33, 1978.

- 20 - BRENNER, B.M. et alii. 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, 307(11):652-9, 1982.
- 21 - CAHILL Jr. G.F. Disorders of carbohydrate metabolism. In: CECIL, R. Textbook of Medicine, 16. ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1982. Chap. 145, p. 1053-72.
- 22 - CHANUTIN, A. & LUDEWIG, S. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. V. Diets containing whole dried meat. Arch Intern Med, 58:60-80, 1936.
- 23 - CHESLEY, L.C. Hypertensive disorders in pregnancy. New York, Appleton-Century-Crofts, 1978, 628 p.
- 24 - CHOCAIR, P.R. et alii. Long term follow-up of related kidney donors. Incidence of hypertension and proteinuria. In: Abstracts IX International Congress of Nephrology, Los Angeles, 1984, p. 471-A.
- 25 - COTRAN, R.S. Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. Kidney Int, 21:528-34, 1982.
- 26 - DONOHUE, W. et alii. The calcium content of the kidney as related to parathyroid function. J Exp Med, 66: 698-701, 1937.
- 27 - DOW, D. & PINTO, P.V.C. Determination of serum albumin on the SMA-12/30 (Hospital Model) using Bromo-cresol green. Clin Chem, 15(10):1006-8, 1969.
- 28 - ELEMA, J.D. Is one kidney sufficient? Kidney Int, 9: 308-9, 1976.

- 29 - EL-NAHAS, A.M. et alii. Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats. Clin Sci, 65:399-406, 1983.
- 30 - EL-NAHAS, A.M. et alii. Selective effect of low protein diets in chronic renal diseases. Br Med J, 289:1337-41, 1984.
- 31 - FABINY, D.L. & ERTINGSMAUSEN, G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentriChem. Clin Chem, 17(8):696-700, 1971.
- 32 - FARR, L.E. & SMADEL, J.E. The effect of dietary protein on the course of nephrotoxic nephritis in rats. J Exp Med, 70:615-27, 1939.
- 33 - FELDT-RASMUSSEN et alii. Exercise as a provocative test in early renal disease in type 1 (insulin-dependent) diabetes: albuminuric, systemic and renal hemodynamic responses. Diabetologia, 28:389-96, 1985.
- 34 - FIASCHI, E. et alii. Low-protein diets and bone disease in chronic renal failure. Kidney Int, 13(8): 79-82, 1978. Supplementum.
- 35 - FIELDING, B.A. et alii. Enzyme immunoassay for urinary albumin. Clin Chem, 29(2):355-7, 1983.
- 36 - FLANIGAN, W.J. et alii. Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins and allograft recipients. Am J Surg, 116:788-94, 1968.
- 37 - FRIEDMAN, S. et alii. Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy II. A study of the size-selective glomerular filtration barrier. Diabetes, 32(2):40-6, 1983. Supplementum.

- 38 - FRIEND, P.S. et alii. Dietary restrictions early and late. Effects on the nephropathy of the NZBxNZW mouse. Lab Invest, 38(6):629-32, 1978.
- 39 - GATLING, W. et alii. Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? Diabetic Med, 2:451-55, 1985.
- 40 - GHERARDI, E. Relationship among the concentrations of serum lipoproteins and changes in their chemical composition in patients with untreated nephrotic syndrome. Eur J Clin Invest, 7:563-70, 1977.
- 41 - GIORDANO, C. Protein restriction in chronic renal failure. Kidney Int, 22:401-8, 1982.
- 42 - GIORDANO, C. Early dietary protein restriction protects the failing kidney. Kidney Int, 28(17):66-70, 1985. Supplementum.
- 43 - GIOVANETTI, S. & MAGGIORE, O. A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uraemia. Lancet, 1(7341):1000-3, 1964.
- 44 - GIOVANETTI, S. Dietary treatment of chronic renal failure: why is it not used more frequently? Nephron, 40:1-12, 1985.
- 45 - GIOVANETTI, S. Answers to ten questions on the dietary treatment of chronic renal failure. Lancet, 2(8516):1140-2, 1986.
- 46 - GOLDBERG, A.P. et alii. Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. Kidney Int, 18:754-61, 1980.
- 47 - GOLDBERG, A.P. et alii. The metabolic and psychological effects of exercise training in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr, 33:1620-8, 1980.

- 48 - GUSTAFSON, P. et alii. Effect of protein-reduced diet on plasma lipids, apolipoproteins and lipolytic activities in patients with chronic renal failure. Am J Nephrol, 4:92-8, 1984.
- 49 - GUTIERREZ-MILLET, V. et alii. Focal glomerulosclerosis and proteinuria in patients with solitary kidneys. Arch Intern Med, 146:705-9, 1986.
- 50 - HAKIM, R.M. et alii. Hypertension and proteinuria: long-term sequelae of uninephrectomy in humans. Kidney Int, 25:930-6, 1984.
- 51 - HARRIS, R.C. et alii. Nephron adaptation to renal injury. In: BRENNER, B.M. & RECTOR, F.C.Jr., eds. The Kidney. 3.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1986. p.1553-85.
- 52 - HAYSLETT, J.P. Functional adaptation to reduction in renal mass. Physiol Rev, 59(1):137-64, 1979.
- 53 - HEALY, M.D. et alii. Effects of long-term therapy with calcitriol in patients with moderate renal failure. Arch Intern Med, 140:1030-3, 1980.
- 54 - HEIDLAND, A. & KULT, J. Long term effects of essential amino acids supplementation in patients on regular dialysis treatment. Clin Nephrol, 3(6)234-9, 1975.
- 55 - HOSTETTER, T.H. et alii. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. Am J Physiol, 241:F85-F93, 1981.
- 56 - HOSTETTER, T.H. et alii. The case of intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. Am J Med, 72(3):375-80, 1982.
- 57 - HOSTETTER, T.H. et alii. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. Kidney Int, 30:509-17, 1986.

- 58 - IBELS, L.S. et alii. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. N Engl J Med, 298(3):122-6, 1978.
- 59 - ICHIKAWA, I. et alii. Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. J Clin Invest, 65:982-8, 1980.
- 60 - JONES, M.G. The effect of dietary protein on glomerular filtration rate in normal subject. Clin Nephrol, 27(2):71-5, 1987.
- 61 - KAPLAN, N.M. Clinical Hypertension. 4.ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1986. 492 p.
- 62 - KAPPEL, B. & OLSEN, S. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. Virchows Arch (A), 387(3):271-7, 1980.
- 63 - KARLINSKY, M.L. et alii. Preservation of renal function in experimental glomerulonephritis. Kidney Int, 17:293-302, 1980.
- 64 - KASISKE, B.L. & NAPIER, J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. Am J Nephrol, 5:45-50, 1985.
- 65 - KASSIM, P. Effects of dietary protein level in lipid and glycogen metabolism in the rat. Nutr Rep Int, 30(3):529-35, 1984.
- 66 - KAUFMAN, J.M. et alii. Compensatory adaptation of structure and function following progressive renal ablation. Kidney Int, 6:10-17, 1974.
- 67 - KAUFMAN, J.M. et alii. Functional and hemodynamic adaptation to progressive renal ablation. Circ Res, 36:286-93, 1975.

- 68 - KAUFMAN, J.M. et alii. Age-dependent characteristics of compensatory renal growth. Kidney Int, 8:21-6, 1975.
- 69 - KEEN, H. & CHLOUVERAKIS, C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. Lancet, 2 (7314):913-4, 1963.
- 70 - KENNEDY, G.C. Effects of old age and over-nutrition on the kidney. Br Med Bull, 13(1):67-70, 1957.
- 71 - KENNER, C.H. et alii. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. Kidney Int, 27:739-50, 1985.
- 72 - KLAHR, S. et alii. Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. Kidney Int, 24: 579-87, 1983.
- 73 - KLEINKNECHT, C. et alii. Effect of various protein diets on growth, renal function and survival of uremic rats. Kidney Int, 15:534-41, 1979.
- 74 - KOPPLE, J.D. & COBURN, J.W. Metabolic studies of low protein diets in uremia. I. Nitrogen and potassium. Medicine, 52(6):983-95, 1973.
- 75 - KOPSTEIN, J. Reabilitação de urêmicos crônicos. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1976. 97 p. Tese Livre-Docência Nefrologia.
- 76 - KRAMER, P. et alii. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. In: Talk manuscript and figures from combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. EDTA, XXth Congress, Florence, 1984. p 1-41.

- 77 - LALICH, J.J. et alii. Protein overload nephropathy in rats with unilateral nephrectomy. A correlative light immunofluorescence and electron microscopical analysis. Arch Pathol, 99:72-9, 1975.
- 78 - LAURELL, C.B. Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Anal Biochem, 15:45-9, 1966.
- 79 - MAC KAY, E.M. et alii. Factors which determine the renal weight. V. The protein intake. Am J Physiol, 86 (1):459-65, 1928.
- 80 - MAC KAY, E.M. et alii. The degree of compensatory renal hypertrophy following unilateral nephrectomy. I. The influence of age. J. Exp Medicine, 56:255-65, 1932.
- 81 - MASCHIO, G. et alii. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. Kidney Int, 22:371-6, 1982.
- 82 - MASCHIO, G. Is phosphate more important than protein in low protein diets? Kidney Int, 28(17):71-4, 1985. Supplementum.
- 83 - MATHIESEN, E. et alii. Incipient nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia, 26:406-10, 1984.
- 84 - MCCOSH, E.J. et alii. Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal insufficiency. Am J Clin Nutr, 28(9):1036-43, 1975.
- 85 - McELDERRY, L.A. et alii. Six methods for urinary protein compared. Clin Chem, 26(2):355-60, 1982.
- 86 - MEYER, T.W. et alii. Dietary protein intake and progressive glomerular sclerosis: the role of capillary hypertension and hyperperfusion in the progression of renal disease. Ann Intern Med, 98(2):832-8, 1983.

- 87 - MICHAEL, A.F. The glomerular mesangium. Kidney Int, 17:141-54, 1980.
- 88 - MITCH, W.E. & WALSER, M. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. Lancet, 2 (7999):1326-8, 1976.
- 89 - MITCH, E.E. Influence of nutritional therapy on progression of renal insufficiency. In: Symposium on Nutritional Aspects of Renal Disease. Proceedings of the IX International Congress of Nephrology Los Angeles, New York, Roscoe R. Robinson Springer-Verlag, 1984. v.2, p. 1516-27.
90. MITCH, W.E. The influence of the diet on the progression of renal insufficiency. Ann Rev Med, 35: 249-64, 1984.
- 91 - MOGENSEN, C.E. et alii. Abnormal albumin excretion after two provocative renal tests on diabetes: physical exercise and lysine injection. Kidney Int, 16: 385-93, 1979.
- 92 - MOGENSEN C.E. et alii. The stages in diabetic renal disease with emphasis in the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes, 32(2):64-78, 1983. Supplementum.
- 93 - MOGENSEN, C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med, 310:356-60, 1984.
- 94 - MOGENSEN, C.E & CHRISTENSEN, C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Engl J Med, 311(2):89-93, 1984.
- 95 - MOGENSEN, C.E. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int, 31:673-89, 1987.

- 96 - MOISE, T.S. & SMITH, A.H. The effect of high protein diet on the kidneys. An experimental study. Arch Pathol Lab Med, 4:530-42, 1927.
- 97 - MOORHEAD, J.F. et alii. The role of abnormalities of lipid metabolism in the progression of renal disease. In: MITCH, W.E et alii. The progressive nature of renal disease. New York, Churchill Livingstone, 1986. p. 133-48.
- 98 - NEUGARTEN, J. et alii. Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. Kidney Int, 24:595-601, 1983.
- 99 - OLDRIZZI, L. et alii. Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. Kidney Int, 27:553-7, 1985.
- 100 - OLSON, J. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. Kidney Int, 22:112-26, 1982.
- 101 - OKSA, H. et alii. Progression of chronic renal failure. Nephron, 35:31-4, 1983.
- 102 - OKUBO, M. et alii. Deranged fat metabolism and the lowering effect of carbohydrate-poor diet on serum triglycerides on patients with chronic renal failure. Nephron, 25:8-14, 1980.
- 103 - PABICO, R.C. Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. Kidney Int, 8:166-75, 1975.

- 104 - PARVING, H.H. et alii. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. Lancet, 1(7868):1190-2, 1974.
- 105 - PARVING, H.H. et alii. The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetes. Diabetologia, 12:161-6, 1976.
- 106 - PARVING, H.H. et alii. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinol, 100:550-5, 1982.
- 107 - PARVING, H.H. et alii. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function on diabetic nephropathy. Lancet, 1(8335):1175-9, 1983.
- 108 - PEDERSEN, E.B. et alii. Urinary excretion of albumin, beta-2-microglobulin and light chains in pre-eclampsia, essential hypertension in pregnancy and normotensive pregnant and non-pregnant control subjects. Scand J Clin Lab Invest, 41(8):777-84, 1981.
- 109 - PENNISI, A.J. et alii. Effects of protein and amino acid diets in chronically uremic and control rats. Kidney Int, 13:472-9, 1978.
- 110 - POTTER, D.E. et alii. Early responses of glomerular filtration rate to unilateral nephrectomy. Kidney Int, 5:131-6, 1974.
- 111 - PULLMAN, T.N. et alii. The influence of dietary protein intake on especific renal functions in normal man. J Lab Clin Med, 44(2):320-331, 1954.
- 112 - PURKERSON, M.L. et alii. Pathogenesis of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. Kidney Int, 9:407-17, 1976.

- 113 - RAVNSKOV, U. Albuminuria in acute and chronic renal failure. Acta Med Scand, 194:59-64, 1973.
- 114 - REMUZZI, G. et alii. Low-protein diet prevents glomerular damage in adriamycin-treated rats. Kidney Int, 28:21-7, 1985.
- 115 - RENKIN, E.M. & ROBINSON, R.R. Glomerular filtration. N Engl J Med, 290(14):785-92, 1974.
- 116 - RICHARDS, P. Nitrogen metabolism in uraemia. In: LEDING, H.J.G.G. Symposium on advanced medicine. 10.ed. London, Pitman Medical, 1974. p. 371-9.
- 117 - RICHARDS, P. Nitrogen recycling in uraemia: a reappraisal. Clin Nephrol, 3(5):166-7, 1975.
- 118 - RITZ, E. et alii. Protein restriction in the conservative management of uremia. Am J Clin Nutr, 31:1703-11, 1978.
- 119 - ROBSON, A.M. et alii. Mechanism of proteinuria in nonglomerular renal disease. Kidney Int, 16:416-29, 1979.
- 120 - ROSMAN, J.B. et alii. Prospective randomized trial of early dietary restriction in chronic renal failure. Lancet, 2(8389):1291-5, 1984.
- 121 - ROUS, S.N. & WAKIM, K.G. Kidney function before, during and after compensatory hypertrophy. J Urol, 98:30-5, 1967.
- 122 - SCHAAP, G. et alii. The effect of a high protein intake on renal function of patients with chronic renal failure. Nephron, 47:1-6, 1987.

- 123 - SCHOOLWERTH, A.C. et alii. Effects of nephron reduction and dietary protein content on renal ammonia-gene-sis in the rat. Kidney Int, 7:397-404, 1975.
- 124 - SHIMAMURA, T. & MORRISON, A.B. A progressive glomeru-losclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. Am J Pathol, 79:95-106, 1975.
- 125 - SHIMAMURA, T. Relationship of dietary intake to the development of glomerulosclerosis in obese Zucker rats. Exp Mol Pathol, 36:423-34, 1982.
- 126 - SILBER, S. & MALVIN, R.L. Compensatory and obligatory renal growth in rats. Am J Physiol, 226(1):114-7, 1974.
- 127 - STEFFES, M.W. et alii. Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. Diabetes, 27(1):35-41, 1978.
- 128 - STENZEL, K.H. Nutritional supplements in renal fail-ure. Am J Med, 62:548-54, 1977.
- 129 - STRIKER, G.E. et alii. Response to unilateral nephrectomy in old rats. Arch Pathol, 87:439-42, 1969.
- 130 - VANRENTERGHEM, Y. et alii. Glomerular filtration res-ponse to acute protein load. Lancet, 2(8468), 1360, 1985.
- 131 - VARCDE, E. et alii. Efficiency of utilization of urea nitrogen for albumin synthesis by chronically uraemic and normal man. Clin Sci, 48:379-90, 1975.
- 132 - VIBERTI, G.C. et alii. Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta-2-microglobulin in insulin-dependent diabetes. N Engl J Med, 300:638-41, 1979.

- 133 - VIBERTI, G.C. et alii. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycemia. Kidney Int. 21:714-20, 1982.
- 134 - VIBERTI, G.C. et alii. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet, 1(8287):1430-4, 1982.
- 135 - VIBERTI, G.C. & KEEN, H. Microalbuminuria and diabetes. Lancet, 1(8320):352, 1983.
- 136 - VIBERTI, G.C. & WISEMAN, M.J. Early markers of diabetic nephropathy: a road to prevention. In: Symposium on diabetic nephropathy: concepts of pathogenesis and treatment. Proceedings of The IX International Congress of Nephrology Los Angeles, New York, Roscoe R. Robinson Springer-Verlag, 1984, v.2, p. 1095-102.
- 137 - VIBERTI, G.C. & KEEN, H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. Diabetes, 33(7):686-92, 1984.
- 138 - VIBERTI, G.C. et alii. Microalbuminuria: its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus. Diab Nephrop, 3(3,4):75-82, 1984.
- 139 - VINCENTI, F. et alii. Long-term renal function in kidney donors. Sustained compensatory hyperfiltration with no adverse effects. Transplantation, 36(6):626-9, 1983.
- 140 - TALKE, H. & SCHUBERT, G.F. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach WARBURG. Klin Wochenschr. 43:174-5, 1965.
- 141 - TEPPD, A. Immunoturbidimetry of albumin and immunoglobulin G in urine. Clin Chem, 28(6):1359-61, 1982.

- 142 - WALSER, M. et alii. The effect of nutritional therapy on the course of chronic renal failure. Clin Nephrol, 11(2):66-70, 1979.
- 143 - WALSER, M. Nutritional support in renal failure: future directions. Lancet, 1(8320):340-2, 1983.
- 144 - WEENING, J.J. Genetic factors in focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int, 29:789-98, 1986.
- 145 - WEILAND, D. et alii. Information on 628 living-related kidney donors at a single institution, with long-term follow-up in 472 cases. Transplant Proc, XVI(1):5-7, 1974.
- 146 - WEISINGER, J.R. et alii. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. Ann Intern Med, 105(1):1-8, 1986.
- 147 - WESSON, D.E. et alii. Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. Nephron, 40:235-7, 1985.
- 148 - WILLIAMS, S.L. et alii. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. Ann Intern Med, 105(1):1-8, 1986.
- 149 - WISEMAN, M.F. Dietary composition and renal function in healthy subjects. Nephron, 46:37-42, 1987.
- 150 - WOO, J. et alii. Radioimmunoassay for urinary albumin. Clin Chem, 24:1464-7, 1978.
- 151 - ZATZ, R. Filtração glomerular. In: MARCONDES, M. Fisiologia Renal. 2. ed. São Paulo, E.P.U., 1983, Cap.4. p. 49-73.

8 - RESUMO

8 - RESUMO

Segundo sugestão de Brenner e colaboradores, uma dieta rica em proteína pode levar a alterações hemodinâmicas renais, capazes de contribuir para o desenvolvimento de glomerulosclerose.

Na região sul do Brasil, em área agropecuária próxima à fronteira com a Argentina, a ingestão protéica habitual é muito elevada, predominantemente à base de carne. Por outro lado, em áreas periféricas a grandes centros urbanos, as condições sócio-econômicas limitam a população a uma ingestão protéica bem mais reduzida. Foram comparados dois grupos de indivíduos clinicamente normais representativos dessas duas populações, que diferiam na quantidade de ingestão protéica há pelo menos dez anos. O grupo de ingestão hiperprotéica era composto por 22 homens e 8 mulheres, com média de idade de $25,50 \pm 7,76$ anos; o outro era formado por 6 homens e 21 mulheres, com média de idade de $36,30 \pm 12,37$ anos. Alterações glomerulares precoces foram avaliadas pela microalbuminúria.

O grupo de alta ingestão protéica apresentou microalbuminúria de $5,36 \pm 6,63$ mcg/min, enquanto o grupo de menor ingestão, de $12,27 \pm 10,41$ mcg/min ($p < 0,05$). Não houve correlação da microalbuminúria com sexo, idade, índice de massa corpórea ou pressão arterial média. Como a microalbuminúria foi mais elevada no grupo de menor ingestão protéica, embora em níveis ainda considerados normais, os resultados sugerem que ingestão protéica crônica elevada não causa dano renal aparente, pelo menos em indivíduos com rins normais.

9 - SUMMARY

9 - SUMMARY

As suggested by Brenner and co-workers, a protein-rich diet may induce renal hemodynamic changes which contribute to the development of glomerulosclerosis.

In cattle-raising areas of southern Brazil, protein intake is extremely high, since meat is the major foodstuff. In contrast, in areas near large cities, the poor social and economical conditions lead to a much lower protein ingestion. Two groups of clinically normal individuals from these two populations, differing in the amount of dietary protein intake over at least the last ten years were compared. 22 males and 8 females, mean age $25,50 \pm 7,76$ years, constituted the high protein intake group; 6 males and 22 females, mean age $36,30 \pm 12,37$ years, constituted the lower protein intake group. Early glomerular changes were evaluated by microalbuminuria.

The high protein group excreted $5,36 \pm 6,63$ mcg/min of albumin in the urine, vs $12,27 \pm 10,41$ mcg/min for the lower protein group ($p < 0,05$). No correlation was found between microalbuminuria and age, sex, body mass index and mean blood pressure. As microalbuminuria was greater among the lower protein intake group, although with normal values, these results suggest that a chronic high protein diet does not cause renal injury, at least in people with normal kidneys.

10 - ANEXO

QUESTIONARIO

Nome:

Número:

Data:

Sexo:

Tempo de residência na comunidade: () menos de 1 ano

() entre 1 e 5 anos

() entre 5 e 10 anos

() acima de 10 anos

CARDAPIO BASICO

	Dia de semana	Fim de Semana
café da manhã		
almoço		
jantar		
outros		

Salário básico:

Fonte de aquisição de alimentos:

Anamnese dirigida:

Conhecimento de história de diabetes mellitus

Conhecimento de história de hipertensão arterial sistêmica

Sintomas: disúria, cólica renal, ardência miccional, hematúria macroscópica, artralgias, ausência de todos esses sintomas.

Sintomas sugestivos de gota

História de edema

Exame Físico:

Estado geral:

Pressão arterial sistêmica:

Aparelho cardiovascular:

Sistema respiratório:

Extremidades:

Particularidades:

Medidas antropométricas: Peso:

Altura:

índice de massa corpórea:

Outros dados relevantes:

Dados laboratoriais: Haemoglukotest:

Combur 7 test:

Volume de urina de 12 horas: