

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Ingestão alimentar, carga ácida da dieta e relação com albuminúria e taxa de filtração glomerular em indivíduos com doença renal crónica em estadió pré-dialítico

Luísa Maria Mendes Lopes Rodrigues da Silva

Orientadores:

Professora Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

Mestre Sara Isabel Alegria Moço Campos

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Clínica

2022

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Ingestão alimentar, carga ácida da dieta e relação com albuminúria e taxa de filtração glomerular em indivíduos com doença renal crónica em estadió pré-dialítico

Luísa Maria Mendes Lopes Rodrigues da Silva

Orientadores:

Professora Doutora Ana Catarina de Assunção Almeida Moreira

Mestre Sara Isabel Alegria Moço Campos

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Clínica

2022

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 21 de dezembro de 2021.

O seguinte artigo foi efetuado durante a preparação desta dissertação e encontra-se publicado em revista médica internacional indexada (Q1):

Silva L, Moço SA, Antunes ML, Ferreira AS, Moreira AC. Dietary acid load and relationship with albuminuria and glomerular filtration rate in individuals with chronic kidney disease at predialysis state. *Nutrients*. 2022 Jan; 14(1): 170. Published online 2021 Dec 30. doi: 10.3390/nu14010170.

Agradecimentos

Um agradecimento especial à Professora Ana Catarina Moreira por me ter aceite como sua orientanda e me ter acompanhado da melhor forma ao longo de todo este processo. Por todo o apoio e partilha do seu vasto e distinto conhecimento e experiência. Pelo seu rigor e empenho em todas as orientações dadas.

À Dra. Sara Moço, também por ter aceite ser minha co orientadora, pela forma como me recebeu e integrou no serviço de dietética, pela calma e apoio incansável, por ter sempre acreditado nas minhas capacidades.

Muito obrigada à Dra. Andreia Ferreira, por toda a sua disponibilidade e interesse em integrar e participar neste estudo.

Agradeço à Dra. Maria da Luz Antunes, pela simpatia, disponibilidade e ajuda na condução deste estudo.

À Dra. Sónia Velho e a todo o Serviço de Dietética e Nutrição do Hospital Beatriz Ângelo por todo o apoio desde o início desta etapa.

Por fim, mas não menos importante, agradeço aos meus pais, por todo o esforço e dedicação investidos em mim e na minha educação, por me proporcionarem todas e as melhores oportunidades para construir o meu conhecimento e futuro; às minhas irmãs Inês e Kika, por todo o apoio e incentivos constantes, às minhas amigas e por último ao Guga, por ter estado sempre presente, dando-me força, apoio e motivação para que conseguisse concluir esta etapa.

Resumo

Introdução: A Doença renal crónica é um problema de saúde pública difundido pelo mundo ocidental e crescente na comunidade. São vários os fatores de risco associados à DRC sendo a diabetes o principal, seguido pela hipertensão arterial e glomerulonefrite. A alimentação ocidental geralmente caracterizada pelo consumo excessivo de proteína de origem animal e reduzida ingestão de vegetais e fruta é também rica em aminoácidos que contêm enxofre, cloro e ácidos orgânicos, principais fontes de carga ácida da dieta. Tem sido demonstrada a existência de relação entre a carga ácida da dieta, função renal e progressão da doença. A terapêutica nutricional é uma componente essencial na prevenção e tratamento da DRC, sendo que a intervenção na fase pré-diálise tem o seu foco na redução de alguns nutrientes como proteína, fósforo e sódio. Estas modificações na dieta, preconizadas pelas atuais *guidelines*, levam a uma redução na carga ácida da mesma, estando associadas a uma melhoria dos *outcomes* em indivíduos com DRC.

Objetivo: Rever a evidência existente acerca da associação entre carga ácida da dieta e função renal em indivíduos com doença renal crónica não dialisados.

Metodologia: Foi conduzida uma revisão sistemática com pesquisa de artigos em bases de dados eletrónicas incluindo *MEDLINE/PubMed*, *Scopus* e *WebOfScience* desde janeiro de 2018 a maio de 2021. A intervenção e *outcomes* analisados foram a carga ácida da dieta e função renal definida pela TFG e/ou albuminúria. Os estudos foram avaliados relativamente à sua qualidade metodológica utilizando a escala de *Newcastle Ottawa*.

Resultados: Foram encontrados 1078 artigos, dos quais 4 cumpriram os critérios de inclusão. Apenas num estudo não foram detetadas associações estatisticamente significativas entre a carga ácida de dieta e progressão da doença renal. Os restantes estudos apresentaram uma associação negativa entre a carga ácida da dieta e a função renal.

Conclusão: Esta revisão sistemática confirma a existência de associação entre a carga ácida da dieta e função renal, sendo que uma carga ácida da dieta elevada promove o declínio da função renal.

Palavras-Chave: carga ácida da dieta; doença renal crónica; acidose metabólica; função renal; terapêutica nutricional.

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease is a widespread and growing public health problem in the Western world. There are several risk factors associated with CKD with diabetes being the main one, followed by hypertension and glomerulonephritis. The Western diet is generally characterised by excessive consumption of animal protein and reduced intake of vegetables and fruit is also rich in amino acids containing sulphur, chlorine and organic acids, the main sources of acid load in the diet. A relationship has been showed between dietary acid load, kidney function and disease progression. Nutritional therapy is an essential component in the prevention and treatment of CKD, with intervention in the pre-dialysis phase focusing on the control of some nutrients such as protein, phosphorus and sodium. These dietary modifications, recommended by the current guidelines, lead to a reduction in the diet's acid load and are associated with improved outcomes in individuals with CKD.

Aim: To review the existing evidence on the association between dietary acid load and renal function in non-dialysed individuals with chronic kidney disease.

Methods: A systematic review was conducted in electronic databases including MEDLINE/PubMed, Scopus and WebOfScience from January 2018 to May 2021. The intervention and outcomes analysed were dietary acid load and renal function defined by GFR and/or albuminuria. The studies were assessed for their methodological quality using the Newcastle Ottawa scale.

Results: A total of 1078 articles were found, of which 4 met the inclusion criteria. Only one study didn't find no statistically significant associations between dietary acid load and progression of kidney disease. The remaining studies showed negative association between dietary acid load and kidney function.

Conclusion: This systematic review confirms an association between dietary acid load and renal function, with a high dietary acid load promoting a decline in renal function.

Keywords: Dietary acid load; chronic kidney disease; metabolic acidosis; renal function; nutritional therapy

Índice

1. FUNDAMENTAÇÃO	1
1.1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA GLOBAL E EM PORTUGAL.....	1
1.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA	2
1.3 ACIDOSE METABÓLICA E ALIMENTAÇÃO.....	8
1.4 TERAPÊUTICA NUTRICIONAL NA DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	11
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGIA	16
3.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA	16
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	17
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	17
3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE.....	17
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSSÃO	21
6. CONCLUSÃO	24
7. BIBLIOGRAFIA	25

Lista de abreviaturas

AGS – Avaliação Global Subjetiva

AO – Ácidos Orgânicos

CAD – Carga Ácida da Dieta

DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2

DRC – Doença Renal Crônica

HD – Hemodiálise

HTA – Hipertensão Arterial

IMC – índice de Massa Corporal

KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KDOQI – *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*

LRA – Lesão Renal Aguda

NAE - excreção urinária de ácido

NEAP – Produção Endógena de Ácido

n TCP – Taxa de Catabolismo Proteico Normalizada

OMS – Organização Mundial de Saúde

PRAL - Potencial de Carga Ácida Renal

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis*

QFA – Questionário de Frequência Alimentar

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice de tabelas

Tabela 1: Estádios de DRC de acordo com TFG	4
Tabela 2: Estádios de DRC de acordo com Albuminúria	4
Tabela 3: Potencial de carga ácida renal médio para alguns tipos de alimentos (100g de porção edível)	10
Tabela 4: Equações para estimar a Excreção Urinária de Ácido	11
Tabela 5: Resumo de Guidelines para Terapêutica Nutricional na DRC.....	15
Tabela 6: Estudos analisados	19

Índice de figuras

Figura 1: Mecanismos patofisiológicos da hipertensão na DRC. (Ku et al., 2019)	6
Figura 2: Organigrama de seleção dos artigos.....	18

1. FUNDAMENTAÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA GLOBAL E EM PORTUGAL

A Doença Renal Crónica (DRC) é um problema de saúde pública conhecida por ser difundida no mundo ocidental (B. J. Ko et al., 2017; Rodrigues et al., 2017). Esta condição tem um impacto major na saúde a nível global, contribuindo como causa direta de morbilidade global e como importante fator de risco para a doença cardiovascular.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças crónicas (como a doença cardíaca, diabetes e DRC) substituíram as doenças infecciosas (como influenza, malária ou vírus da imunodeficiência humana (VIH)) como as principais causas de morte prematura a nível mundial (National Kidney Foundation, n.d.).

De acordo com o *Global burden disease study* de 2010, em 1990 a DRC encontrava-se em 27º lugar na lista de causas do número total de mortes globais, tendo subido para 18º em 2010 (Jha et al., 2013). Dados mais recentes de 2017 mostram que o número de indivíduos com DRC chegou quase a 700 milhões, valor superior ao número de pessoas com diabetes, osteoartrite, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, asma ou transtornos depressivos. Falamos assim de uma prevalência estimada de DRC de 9,1% a nível mundial, contribuindo para 1,2 milhões de mortes em 2017, valor que se estima aumentar para 2.2 milhões em 2040 (Bikbov et al., 2020). Assim, o *Global Burden of Disease Study* de 2017 avalia a DRC como a 12ª principal causa de morte, em 133 doenças (Bikbov et al., 2020).

A incidência, prevalência e progressão da doença variam dentro de cada país de acordo com etnia e classe social (Romagnani et al., 2017; Webster et al., 2017). Estima-se que mais de 80% dos indivíduos em tratamento devido à doença renal em estádios finais se encontrem em países desenvolvidos com grandes populações envelhecidas e acesso universal a cuidados de saúde. Projeções de mudanças na população mundial sugerem que o número potencial de casos de doença renal em estádios finais aumente de forma desproporcional em países em desenvolvimento como a China e Índia, onde o número de idosos está a expandir (Jha et al., 2013).

Relativamente a dados demográficos, a prevalência de DRC em estádios 1-3 é 1,29 vezes superior no género feminino que no masculino. Por outro lado, a mortalidade é 1.39 vezes superior no género masculino, sugerindo que os homens progridem mais rapidamente para estádios mais avançados da DRC (Bikbov et al., 2020). De acordo com o *Global Burden of Disease*

Study de 2017, existe ainda evidência que demonstra disparidades de género substanciais no acesso ao tratamento de DRC (Bikbov et al., 2020).

A DRC impõe uma carga económica substancial tanto no doente afetado pela doença como para o país. Por exemplo, no Japão estima-se que os custos relacionados com esta patologia cheguem a 10 biliões de dólares por ano. Nos Estados Unidos, o tratamento para a DRC é provável que exceda 48 biliões de dólares por ano (Lv & Zhang, 2019).

Tanto os países desenvolvidos como em desenvolvimento enfrentam o desafio de uma crescente carga económica com a DRC. A população cada vez mais envelhecida, juntamente com doenças como diabetes, hipertensão arterial (HTA) e obesidade irá aumentar de forma consistente a suscetibilidade da população em desenvolver DRC e progredir para os seus estádios mais avançados (Lv & Zhang, 2019).

Relativamente a Portugal, a taxa de novos casos de DRC por ano é a maior da Europa, contando com 234 novos casos por milhão de habitante, segundo dados do relatório da Sociedade Portuguesa de Nefrologia. A prevalência da doença nos estádios 3-5 em Portugal é de 6,1%. À semelhança dos dados mundiais, a DRC em Portugal é mais prevalente no género feminino que no masculino. Para além disso, a DRC é mais prevalente em indivíduos com menor nível de formação (Vinhas et al., 2011). Em 2019, a incidência de doentes a iniciar terapêutica de substituição da função renal foi de 260 por milhão de habitantes, continuando assim bastante elevada (Galvão et al., 2019). Para além disso, também a prevalência parece continuar a aumentar (2,4%) (Galvão et al., 2019).

Todos os anos Portugal enfrenta um aumento do número de indivíduos com DRC no estadio 5, aumento este que é superior à média da União Europeia. Estes dados podem ser devidos a um aumento da esperança média de vida; melhoria na prestação de cuidados de saúde e mais acessos aos tratamentos de substituição da função renal; grande prevalência de diabetes e hipertensão, fatores de risco importantes para o desenvolvimento da DRC; aumento de sobrevivência de indivíduos com doenças cardiovasculares e neoplásicas que desenvolvem DRC grave (Nolasco et al., 2017).

1.2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA

A principal função dos rins é manter o equilíbrio de fluidos, eletrólitos e solutos orgânicos. O rim saudável executa esta função sob uma ampla gama de flutuações de sódio, água e solutos. Esta tarefa é realizada pela filtração contínua de sangue, com alterações na secreção e reabsorção

deste fluido filtrado. Os rins recebem 20% do output cardíaco, filtrando aproximadamente 1600L de sangue por dia e produzindo 180L de ultrafiltrado. Através de processos ativos de reabsorção de componentes e excreção de outros, a composição deste ultrafiltrado transforma-se nos 1,5L de urina excretada todos os dias (Mahan & Raymond, n.d.). A maior parte da carga de soluto consiste em resíduos nitrogenados, principalmente produtos finais do metabolismo proteico. A ureia predomina em termos de quantidade, sendo que esta varia de acordo com o conteúdo proteico da alimentação.

A capacidade dos rins em eliminar adequadamente resíduos nitrogenados é definida como função renal. Desta forma, falência renal corresponde à incapacidade do rim em excretar a carga diária de resíduos. Para além disto, os rins também executam funções não relacionadas com excreção. Uma destas envolve o sistema renina-angiotensina, principal regulador da pressão sanguínea. Os rins produzem ainda a hormona eritropoetina, determinante crítico da atividade eritroide na medula óssea. A manutenção da homeostase cálcio-fósforo envolve interações completas entre a hormona paratiroideia, calcitonina, vitamina D ativa e três órgãos efetores: intestino, rins e osso. O papel dos rins inclui a produção da forma ativa de vitamina D, assim como eliminação de cálcio e fósforo (Mahan & Raymond, n.d.).

A DRC é definida como a presença de lesão no rim (habitualmente detetada como excreção urinária de albumina $\geq 30\text{mg/dia}$ ou equivalente ou proteinúria persistente) ou redução na função renal (avaliada através da Taxa de Filtração Glomerular-TFG $< 60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$) durante 3 ou mais meses, independentemente da causa. A persistência da lesão ou redução na função renal por pelo menos 3 meses é necessária para distinguir a DRC da Lesão Renal Aguda (LRA) (Milik & Hryniewicz, 2014; National Kidney Foundation, 2002, 2003).

A TFG é a melhor medida para avaliar a função renal geral na saúde e doença. O valor normal de TFG varia de acordo com idade, género e tamanho corporal. A TFG normal em jovens adultos é aproximadamente 120 a 130mL/min por 1.73m² e vai reduzindo com a idade. Um valor de TFG inferior a 60mL/min por 1.73m² representa perda de metade ou mais do nível para adulto da função renal normal. A baixo deste valor, a prevalência de complicações da DRC aumenta (National Kidney Foundation, 2003).

À medida que o rim vai perdendo a sua função normal de filtração glomerular, vão-se acumulando substâncias tóxicas no sangue. Quando a acumulação dessas substâncias é detetada laboratorialmente, já houve perda em mais de metade da sua capacidade funcional (National Kidney Foundation, 2003). A maioria da proteína excretada na doença glomerular é a albumina. Uma vez que a proteinúria é um marcador precoce de lesão renal, a presença de albumina por

grama de creatinina pode ser usada como marcador de lesão renal (National Kidney Foundation, 2003).

Segundo a KDIGO, a DRC deve ser classificada em estádios, de acordo com a TFG e albuminúria, tendo em conta a Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1: Estádios de DRC de acordo com TFG

Estádios de DRC de acordo com a TFG		
Estádio de DRC	TFG (mL/min/1.73m ²)	Termos
G1	≥90	Normal ou elevada
G2	60-89	Ligeiramente diminuída
G3a	45-59	Ligeiramente a moderadamente diminuída
G3b	30-44	Moderadamente a severamente diminuída
G4	15-29	Severamente diminuída
G5	<15	Falência Renal

TFG: Taxa de Filtração Glomerular; DRC: Doença Renal Crónica

Tabela 2: Estádios de DRC de acordo com Albuminúria

Estádios da DRC de acordo com Albuminúria				
Estádio da DRC	TEA (mg/24horas)	RAC (equivalente aproximado)		Termos
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal a ligeiramente aumentado
A2	30 a 300	3 a 30	30 a 300	Moderadamente aumentado
A3	>300	>30	>300	Severamente aumentado

DRC: Doença Renal Crónica; TEA: Taxa de Excreção de Albumina; RAC: Rácio Albumina-Creatinina

A TFG pode ser diretamente medida pela *clearance* de agentes, no entanto o desenvolvimento de equações de estimativa substituiu amplamente a necessidade de medições diretas na prática clínica. Por rotina, os laboratórios clínicos utilizam marcadores de filtração para calcular a TFG, sendo que o mais utilizado é a creatinina. A equação preferencialmente utilizada é a CKD-EPI 2009. Quando é necessária maior precisão e exatidão, utiliza-se cistatina C com a creatinina na equação CKD-EPI 2012 creatinina-cistatina C (Chen et al., 2019).

De acordo com a literatura, em resposta à redução da TFG, os rins sofrem uma serie de adaptações para prevenir a sua falência. A curto prazo, estas adaptações levam a uma melhoria na taxa de filtração. No entanto a longo prazo leva a uma perda acelerada de nefrónios e progressiva insuficiência renal (Mahan & Raymond, n.d.). A natureza destas adaptações envolve uma mudança nas características hemodinâmicas dos restantes glomérulos, levando

especialmente a um aumento na pressão glomerular. A causa adjacente à DRC pode ser difícil de apurar, mas é geralmente classificada pela presença ou ausência de doença sistêmica e localização da alteração anatómica. Exemplos de doenças sistêmicas incluem diabetes, doenças autoimunes, infecções crônicas, doenças malignas e doenças genéticas nas quais os rins não são os únicos órgãos afetados. As localizações anatómicas estão divididas em glomerular, tubulointersticial, vascular e doenças congénitas.

A principal causa da DRC é a nefropatia diabética, correspondendo a 30-40% dos casos. Por outro lado, a glomerulonefrite é responsável por aproximadamente 15% dos casos de DRC e afeta primariamente indivíduos mais jovens. Tanto a doença do rim poliquístico como a nefrite tubulointersticial são responsáveis cada uma por 10% dos casos de DRC. Por último, doenças congénitas obstrutivas do fluxo urinário, nefrolitíase crónica ou amiloidose são doenças que podem danificar permanentemente os rins e levar à sua falência crónica. Assim, determinar a causa da DRC pode ter implicações importantes no seu prognóstico e tratamento (Chen et al., 2019).

A DRC está associada a fatores de risco tradicionais como hipertensão arterial, diabetes e síndrome metabólica. Na Europa, indivíduos com diabetes têm 2 a 5 vezes maiores probabilidades de desenvolver DRC do que aqueles sem diabetes. De forma geral, a incidência anual de albuminúria é de 8% na Diabetes *Mellitus* 2 (DM2), sendo que a incidência de baixa TFG é aproximadamente 2 a 4% por ano, independentemente do tipo de diabetes (Galvão et al., 2019). Em Portugal, segundo o Relatório do Programa Nacional de Diabetes, a prevalência da Diabetes é de 13,6% em indivíduos com idades entre os 20 e 79 anos (Portugal, 2019; Raposo, 2020).

Relativamente à Hipertensão Arterial, a sua prevalência média na Europa é 44% e em Portugal é de 42,1% (Serafim et al., 2019). Vários supostos mecanismos contribuem para o aumento da pressão arterial em indivíduos com DRC, incluindo alterações neurológicas e hormonais que atuam em conjunto para perturbar a regulação apropriada da pressão sanguínea (Ku et al., 2019). A DRC está associada a um aumento na atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existe uma redução no fluxo sanguíneo nos capilares peritubulares a jusante dos glomérulos esclerosados. Como resultado desta redução no fluxo sanguíneo, os glomérulos destas regiões hipersecretam renina, conduzindo a níveis circulantes elevados de angiotensina II. Esta última tem um efeito vasoconstritor direto que aumenta a resistência vascular sistêmica e pressão sanguínea (Ku et al., 2019). Uma vez que existem poucos glomérulos funcionais na DRC, cada glomérulo restante deve aumentar a sua TFG: aumento da pressão

arterial sistêmica ajuda a reforçar a pressão de perfusão e TFG. A angiotensina II também promove a reabsorção de sódio no túbulo proximal e (através da aldosterona) no túbulo coletor. Além disso, a perda global de TFG prejudica a excreção de sódio, levando à sua retenção. A retenção de sódio por sua vez causa hipertensão através de mecanismos dependentes e independentes do volume (Ku et al., 2019).

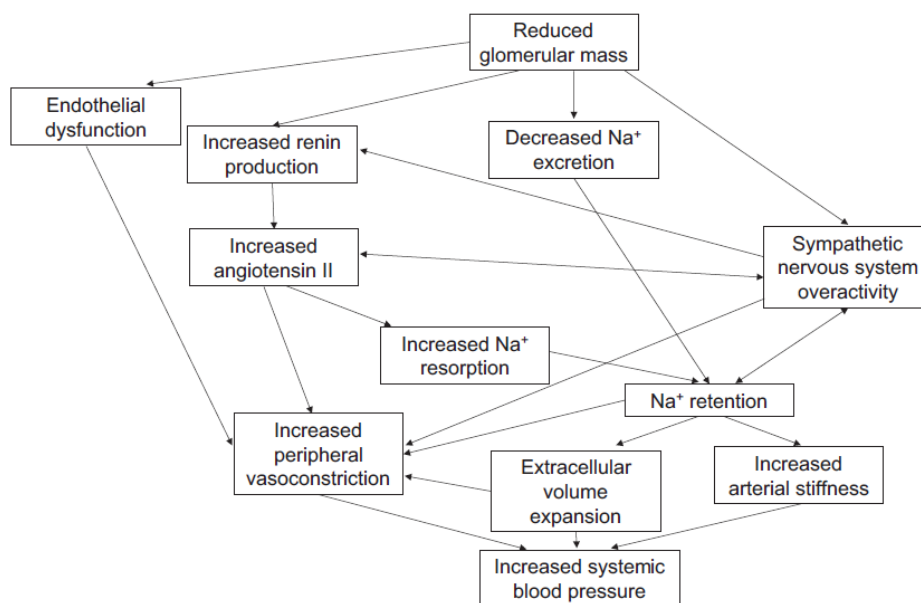


Figura 1: Mecanismos patofisiológicos da hipertensão na DRC. (Ku et al., 2019)

Para além disso, um grande número de doenças pode-se desenvolver como consequência da perda de função renal. Estas incluem doenças relacionadas com balanço hídrico e eletrolítico, (sobrecarga de volume, hipercalemia, acidose metabólica e hiperfosfatemia) e doenças relacionadas com disfunções hormonais e sistêmicas (anorexia, náuseas, vômitos, hipertensão, anemia e malnutrição) (Rosenberg, 2019).

Indivíduos com DRC, independentemente do diagnóstico, apresentam risco elevado de doença cardiovascular incluindo doença coronária, doença cerebrovascular, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca. A maioria dos indivíduos com DRC morre com complicações relacionadas com doença cardiovascular, mais do que progridem para falência renal (National institute of diabetes and digestive and kidney diseases, n.d.). Estratégias preventivas para a doença cardiovascular e DRC sobrepõe-se: Controlo de pressão sanguínea, controlo da glicémia e do perfil lipídico.

De acordo com a *National Kidney Foundation*, o risco de doença cardiovascular, retinopatia e outras complicações associadas à diabetes é superior em indivíduos com DRC em comparação com indivíduos diabéticos sem DRC. Desta forma e sabendo que o controlo da glicémia pode

atrasar a progressão da DRC, o tratamento ideal da diabetes torna-se essencial. Segundo as *guidelines* da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), é recomendável um valor alvo de hemoglobina glicada de aproximadamente 7.0% (Chen et al., 2019; National Kidney Foundation, 2003).

Relativamente à hipertensão arterial, esta está presente em aproximadamente 80-85% dos indivíduos com DRC, sendo que esta pode ser tanto uma causa como uma consequência da DRC. O tratamento desta patologia pode reduzir a progressão de proteinúria na DRC e também reduzir a taxa de complicações cardiovasculares. Desta forma, o controlo e avaliação apropriados da hipertensão arterial continuam a ser um componente major no tratamento de doentes com DRC (National Kidney Foundation, 2002). Para reduzir a progressão da DRC, a pressão arterial ótima depende do nível de proteinúria. Segundo as *Guidelines* da KDIGO são recomendados valores alvo para pressão sistólica e diastólica inferiores a 140mm Hg e 90mm Hg, respetivamente) (Milik & Hryniewicz, 2014; Rosenberg, 2019).

O desenvolvimento de anemia no decorrer da DRC está amplamente descrito na literatura e é quase universal em doentes com falência renal (National Kidney Foundation, 2002). A anemia da DRC, na maioria dos indivíduos, é normocítica e normocrômica e deve-se primariamente à redução na produção de eritropoetina por parte do rim (consequência da redução da massa renal funcionante) e redução na sobrevivência de eritrócitos. A anemia é bastante comum em indivíduos com DRC que ainda não necessitem de tratamento de substituição da função renal, sendo particularmente comum em diabéticos. De acordo com as *Guidelines* da KDIGO, em indivíduos que não possuem anemia, a concentração sérica de hemoglobina deve ser avaliada quando é clinicamente indicado e pelo menos anualmente em indivíduos com estadio 3 de DRC, de 6 em 6 meses nos estadios 4-5 e de 3-3 meses nos indivíduos que realizam diálise.

A DRC está associada a diversas doenças ósseas e alterações no metabolismo do cálcio e fósforo. As principais doenças ósseas podem ser classificadas em doenças associadas a níveis elevados de hormona paratiroideia (osteíte fibrosa quística) e doenças associadas a níveis baixos/normais de hormona paratiroideia (doença óssea adinâmica). Independentemente da causa, as doenças ósseas podem levar a dor e aumento na incidência de fraturas. A alteração no metabolismo cálcio-fósforo e o hiperparatiroidismo pode também levar à calcificação de vasos sanguíneos e potencialmente poderá aumentar o risco de eventos cardiovasculares. O estadio da DRC no qual se começa a desenvolver doenças ósseas não está definido, sendo assim importante o estudo e desenvolvimento de medidas de rastreio que permitam uma intervenção precoce para minimização das alterações (National Kidney Foundation, 2002).

Os rins desempenham ainda um papel importante na regulação do balanço ácido-base do organismo.

1.3 ACIDOSE METABÓLICA E ALIMENTAÇÃO

A manutenção dos valores de pH dentro da normalidade é um processo fisiológico vital e rigidamente regulado. No estado normal, todos os dias os pulmões eliminam aproximadamente 15mol de CO₂ produzidos pela respiração celular. Em contrapartida, os rins eliminam 50 a 100mEq/d de H⁺. Estes ácidos não voláteis que derivam principalmente da dieta e numa percentagem menor de ácidos orgânicos produzidos endogenamente, são eliminados na urina como iões de amónia. O objetivo destes processos altamente coordenados entre os pulmões e rins é manter o pH arterial perto de 7.4 num estado estável e quando existe excesso alcalino ou ácido (Raphael, 2019).

A acidose metabólica é caracterizada por um desequilíbrio na produção de ácido relativamente à sua excreção, resultando primariamente numa redução na concentração de bicarbonato sérico (Siener, 2018). Clinicamente, acidose metabólica é definida como concentrações de bicarbonato sérico inferiores a 22mmol/L. No entanto, a retenção de ácido pode ocorrer mesmo quando o nível de bicarbonato sérico é aparentemente normal.

O desenvolvimento da acidose metabólica depende de dois fatores chave: capacidade renal de excreção de ácido e carga ácida endógena e exógena diária. Na DRC, a acidose metabólica desenvolve-se quando os rins são incapazes de excretar a carga ácida, levando a um balanço positivo de H⁺ e baixas concentrações de dióxido de carbono. Em condições normais, a carga ácida diária é fortemente determinada pelo metabolismo de constituintes alimentares de H⁺ e base. H⁺ é produzido por aminoácidos que contêm enxofre como metionina e cisteína, que são abundantes em fontes proteicas de origem animal, e outros aminoácidos como lisina, arginina e histidina. A base é produzida pelo metabolismo de aminoácidos como glutamato e aspartato e de aniões orgânicos como citrato, presente em fruta e vegetais (Raphael, 2019).

O segundo componente no desenvolvimento de acidose metabólica na DRC é a capacidade renal em excretar ácido. Mesmo podendo existir em todos os estadios da DRC, o risco de desenvolvimento aumenta com a redução da TFG <40mL/1.73m². Isto acontece, uma vez que nos estadios iniciais da doença, a produção de amónia pelos nefrónios residuais aumenta para compensar a perda de nefrónios. À medida que a função renal se deteriora e a doença tubulointersticial progride, esta resposta compensatória torna-se insuficiente, levando a um balanço positivo ácido e acidose metabólica (Raphael, 2019).

As consequências clínicas da acidose metabólica incluem aumento no catabolismo de proteínas musculares e redução na síntese de proteína, alterações no metabolismo ósseo e aumento da mortalidade. A acidose metabólica é também conhecida por causar insulino-resistência, danos na hormona tiroideia e secreção na hormona de crescimento. O tratamento da acidose metabólica pode reduzir o catabolismo proteico e perda de massa muscular e melhorar o metabolismo ósseo. De acordo com a literatura científica, a acidose metabólica crónica pode estar associada a uma maior deterioração e progressão da DRC, sendo que pelo contrário, a sua correção pode melhorar a função renal e atrasar a progressão da DRC. A acidose metabólica retarda o esvaziamento gástrico e contribui para a sensação de enfartamento, afetando o estado nutricional (Raphael, 2019; Siener, 2018).

Como fator de progressão da DRC, a acidose metabólica crónica necessita de ser corrigida. Em doentes com DRC e concentrações de bicarbonato sérico $<22\text{mmol/L}$, de acordo com a KDOQI, é recomendada terapêutica alcalina para manter os valores dentro da escala normal. A prevenção e tratamento da acidose metabólica crónica devem ser primariamente atingidos através de alterações dietéticas. A alteração na ingestão alimentar é aceitável também em doentes com insuficiência renal moderada, uma vez que o conteúdo em proteína da dieta habitual pode contribuir para uma proporção elevada de equivalentes ácidos (Siener, 2018).

A alimentação é considerada o fator individual mais importante que afeta o estado ácido-base. As típicas dietas ocidentais, ricas em proteína de origem animal fornecem cerca de 1mmol/Kg peso corporal/dia de excreção endógena de H^+ , principalmente devido à metabolização de aminoácidos ricos em enxofre (metionina e cisteína). Por outro lado, as bases são produzidas pelo metabolismo de aniões orgânicos como citrato e malato, característicos da fruta e legumes. A excreção total de ácido é analiticamente quantificada pela excreção urinária 24h de amónia. De acordo com o descrito na literatura científica, a determinação analítica da excreção total de ácido reflete a carga renal ácida em indivíduos saudáveis (Siener, 2018).

Por outro lado, a excreção urinária total de ácido pode ser razoavelmente estimada através da ingestão alimentar, absorção intestinal e através do metabolismo urinário dos principais aniões e catiões inorgânicos. Tendo em consideração estas observações, *Remer* e *Manz* desenvolveram um modelo conhecido como Potencial de Carga Ácida Renal (PRAL) (Remer & Manz, 1994, 1995). Este método avalia a carga ácida produzida pela alimentação a partir de dados de ingestão de nutrientes. Assim, é possível estimar a acidez total de dietas.

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

Este modelo tem em consideração a ingestão em proteína, fósforo, potássio, magnésio e cálcio e é baseado na taxa de absorção intestinal média de cada nutriente e na excreção urinária de ácidos orgânicos (AO) (Remer & Manz, 1994, 1995). Quando o valor de PRAL para um certo alimento é inferior a 0, considera-se que esse alimento aumenta a alcalinidade dos fluidos corporais. Pelo contrário, quando superior a 0, o alimento aumenta a produção de ácidos no corpo. De forma geral, alimentos como carne, ovos, queijo e cereais aumentam a produção em ácido no corpo, enquanto fruta e vegetais são alimentos alcalinizantes. Por outro lado, o leite, açúcar e gordura são considerados neutros uma vez que têm efeito reduzido no balanço ácido-base (Remer & Manz, 1994, 1995; Rodrigues Neto Angélico et al., 2018).

Tabela 3: Potencial de carga ácida renal médio para alguns tipos de alimentos (100g de porção edível)

Grupo de alimentos	PRAL (mEq/100g)
Fruta e sumos de fruta	-3,1
Vegetais	-2,8
Gorduras e óleos	0
Leite e alimentos à base de soro do leite	1
Pão	3,5
Massa	6,7
Peixe	7,9
Queijo	8
Carne e produtos à base de carne	9,5

Com base em dados de ingestão alimentar, a excreção urinária de ácido (NAE) pode também ser estimada utilizando equações, tais como as apresentadas na **Tabela 4**. Os algoritmos desenvolvidos por *Remer e Manz* e *Lemann* baseiam-se na equação: $NEA = PRAL + AO$. Por outro lado, a equação de *Frassetto* e colaboradores é simplificada, usando apenas valores de ingestão de proteína e potássio, não incluindo dados sobre AO (Frassetto et al., 1998; Jr et al., 1999; Remer & Manz, 1994, 1995). Estas equações permitem a correta previsão dos efeitos da dieta na acidez da urina. Assim, a NAE fornece uma estimativa da produção endógena de ácido produzida que excede os níveis de alcalinidade produzidos por um determinado alimento consumido (Rodrigues Neto Angélico et al., 2018).

Tendo estes fatores como base, a potencial carga renal ácida pode ser diretamente calculada através da ingestão dietética. O valor da potencial carga renal ácida reflete o potencial de formação ácido calculado ou potencial de formação base de alimentos ou dietas no balanço ácido-base (Siener, 2018).

1.4 TERAPÊUTICA NUTRICIONAL NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Durante a progressão da DRC, as necessidades e utilização de nutrientes variam de forma significativa. Estas mudanças acabam por colocar os indivíduos com DRC em maior risco de desenvolver deficiências nutricionais e metabólicas (Ikizler et al., 2020). A terapêutica nutricional é um componente importante em indivíduos com DRC que deve antecipar e ser integrada com as terapêuticas farmacológicas. Os objetivos da terapêutica nutricional incluem a manutenção de um estado nutricional adequado, prevenir e/ou tratar sinais, sintomas e complicações relacionadas com insuficiência renal e atrasar o início de diálise (Cupisti et al., 2018). A desnutrição calórico-proteica é considerada um dos mais importantes fatores de risco que afetam de forma negativa o prognóstico de indivíduos com DRC e prediz fortemente a mortalidade e qualidade de vida em diálise (Catarina Moreira et al., 2013; Nazar, 2013). Para além da ingestão deficitária em nutrientes, a desnutrição calórico-proteica nestes indivíduos pode ser resultado de um catabolismo acelerado devido à presença de stress oxidativo, inflamação sistémica, anormal homeostase de glucose e insulina, acidose metabólica e deficiência em vitamina D (Rysz et al., 2017).

Tabela 4: Equações para estimar a Excreção Urinária de Ácido

Autor	Equações
<i>Remer</i> (Remer & Manz, 1994, 1995)	$NAE = PRAL + AO$ $AO = ASC \times 41/1,73$ $ASC (mm^2) = (altura \text{ cm} \times \text{Peso Kg} / 3,6) \times 0,5$
<i>Lemann</i> (Jr et al., 1999)	$NAE = PRAL + AO$ $AO = 32,9 + 0,15 \times (K + Ca \times 2 + Mg \times 2 - PO4 \times 1,8)$
<i>Frassetto</i> (Frassetto et al., 1998)	$NAE = 0,9 \times \text{Proteína (g)} - 0,57 \times /(\text{Potássio mmol} \times 0,8) + 21$

PRAL= Potencial de carga ácida renal; AO= ácidos orgânicos; ASC=Área de superfície corporal; K= Potássio; Ca= Cálcio; Mg= Magnésio; PO4= Fosfato;

Relativamente ao papel da nutrição na progressão da doença, nos estadios iniciais da DRC, a adoção de uma dieta adequada pode atrasar o declínio da TFG e reduzir a prevalência de falência renal total. Indivíduos com lesão renal devem limitar a ingestão de certos alimentos para reduzir a acumulação de produtos metabólicos não excretados, mas também para proteger contra hipertensão, proteinúria e outros problemas de saúde cardíacos e ósseos (Rysz et al., 2017).

De acordo com as *guidelines* da *KDIGO* no que diz respeito à triagem e avaliação nutricional do doente com DRC, é recomendada a utilização de uma ferramenta de avaliação do risco nutricional pelo menos de 6 em 6 meses, com o objetivo de identificar doentes em risco de *wasting*. Em doentes com estadio 3-5, é recomendado a realização de uma avaliação do estado nutricional, realizada por um nutricionista credenciado, que inclua informação relativa a apetite, anamnese alimentar, índice de massa corporal (IMC), dados bioquímicos, medidas antropométricas e exame físico. É ainda recomendada a utilização da Avaliação Subjetiva Global de 7 pontos (SGA- 7 pontos), como ferramenta validada e confiável na avaliação do estado nutricional em indivíduos com DRC não dialisados (Ikizler et al., 2020).

No que diz respeito à avaliação do peso e da composição corporal, deve ser utilizado o IMC concomitante com outra técnica de avaliação, que permita caracterizar os diferentes compartimentos corporais (análise de bioimpedância elétrica, DXA). Esta avaliação deve ocorrer na avaliação inicial e periodicamente, para monitorização do estado nutricional global. Embora útil pela sua facilidade de cálculo, o IMC por si só não é suficiente para estabelecer um diagnóstico de desnutrição energético-proteica, a não ser que os seus valores sejam extraordinariamente baixos ($<18\text{Kg}/\text{m}^2$) (Ikizler et al., 2020).

Relativamente a avaliação de dados bioquímicos, biomarcadores como taxa de catabolismo proteico normalizada (nTCP), albumina sérica e/ou pré-albumina podem ser consideradas ferramentas complementares para avaliar o estado nutricional. No entanto, de acordo com as *guidelines*, não devem ser interpretadas de forma isolada, uma vez que são influenciados por fatores não nutricionais (Ikizler et al., 2020). Os doentes com DRC têm fatores que influenciam os seus valores como a acidose metabólica e inflamação crónica (Friedman & Fadem, 2010). A nTCP é um método recomendado para avaliação da ingestão proteica em doentes a realizar hemodiálise (HD) que se encontrem clinicamente estáveis (Ikizler et al., 2020). Porém, pode não refletir o valor médio de ingestão proteica devido à flutuação diária da ingestão dietética, e a sua validade depende da existência de equilíbrio no balanço nitrogenado, pois não reflete a ingestão dietética na presença de anabolismo ou catabolismo (Kopple et al., 1995).

A ingestão nutricional deficitária e obesidade são prevalentes entre os indivíduos diagnosticados com DRC, desta forma é essencial a monitorização da ingestão alimentar providenciando informação relativa a energia total, macro e micronutrientes assim como porções de alimentos e bebidas e padrões alimentares. Assim, a avaliação da ingestão alimentar por rotina em indivíduos com DRC com estadios 1-5 deve ser realizada para identificar e tratar situações nutricionais relacionadas com ingestão de nutrientes. A avaliação da ingestão alimentar

utilizando métodos complementares como questionários de frequência alimentar, 24 horas *recall* e colheita de urina de 24 horas (para avaliar nitrogénio de ureia urinária, sódio, potássio) pode ser útil para confirmar a precisão da contabilização do aporte (Ikizler et al., 2020).

Como já referido anteriormente, quando a perda da função renal agrava, há acumulação de produtos tóxicos no sangue, o que irá prejudicar progressivamente a função do órgão. Para além disto, a ingestão proteica é responsável pela fração maior da carga de trabalho do rim e de acordo com a literatura científica, está bastante estudada a relação entre carga proteica e efeitos deletérios na resposta de hiperfiltração renal (Kalantar-Zadeh & Kopple, 2018). Desta forma, numa situação de redução da carga de nefrónios como na DRC, a redução na ingestão proteica leva a uma redução na hiperfiltração. Como consequência das duas ações, por um lado redução da uremia e toxinas urémicas e por outro melhorar a hemodinâmica renal, a restrição proteica pode reduzir sintomas clínicos e atrasar o início de terapêutica de substituição renal. De acordo com as mais recentes *guidelines*, em doentes não dialisados e hemodinamicamente estáveis, é recomendada a restrição proteica com ou sem análogos de cetoácidos: 0.55-0.6g proteína/Kg peso/dia. Em contrapartida, nos doentes com DRC, que também tenham diagnóstico de diabetes, as necessidades são de: 0.6-0.8g proteína/Kg peso/dia de modo a tentar manter um estado nutricional estável e melhor controlo glicémico (Ikizler et al., 2020).

O metabolismo energético pode estar prejudicado em indivíduos com DRC. Assim, a manutenção de uma ingestão energética adequada é essencial para prevenir desnutrição calórico-proteica. De acordo com o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*, nos doentes com DRC em estadios compreendidos entre 1 e 5, metabolicamente estáveis, é recomendada uma ingestão energética de 25-35Kcal/Kg peso/dia, tendo em consideração a idade, género, nível de atividade física, composição corporal, estadio de doença e presença de outra doença concomitante (Ikizler et al., 2020).

Relativamente ao tipo de dieta, segundo o *KDOQI*, em indivíduos com DRC em estadios 1-5, que não façam terapêutica de substituição da função renal, com ou sem dislipidemia, é recomendado o padrão alimentar mediterrânico para melhorar o perfil lipídico. Para além disso, as *guidelines* sugerem que um aumento na ingestão de fruta e legumes pode ser útil na redução do peso, regulação da pressão sanguínea e redução na produção endógena total de ácido. Foram diversos os padrões alimentares estudados, no entanto apenas a dieta mediterrânica e a ingestão de fruta e legumes tiveram evidência científica suficiente para criar uma recomendação formal (Ikizler et al., 2020).

No que diz respeito a micronutrientes, o balanço em cálcio é rigidamente regulado pela ação conjunta da absorção intestinal, reabsorção renal e trocas com o osso. A concentração sérica de cálcio é mantida dentro dos valores normais ao longo da progressão da DRC sendo só afetada nos estádios mais avançados da doença, altura na qual começa a reduzir lentamente. Em adultos com DRC em estádios 3-4 que não tomem análogos de vitamina D, é recomendada a ingestão total de 800-1000mg/dia (incluindo cálcio dietético, suplementos com cálcio e quelantes de fósforo à base de cálcio) (Ikizler et al., 2020).

Uma vez que os indivíduos com DRC têm dificuldade na excreção do excesso de fósforo, são necessárias medidas para controlar os valores de fósforo sérico para evitar hiperfosfatemia, que pode levar a alterações no metabolismo ósseo e mineral. A incapacidade em aumentar a excreção em fósforo para evitar a acumulação do mesmo ocorre geralmente quando a TFG reduz abaixo de 45mL/min. A restrição em fósforo através da alimentação pode ser recomendada para prevenir/tratar complicações relacionadas com o excesso de fósforo em indivíduos com DRC em estádios 3-5. Neste caso devem ser restringidas as principais fontes alimentares de fósforo como carne/peixe, lácteos, ovos, pão, cereais, bem como alguns alimentos processados mais ricos em fósforo inorgânico (Ikizler et al., 2020). O potássio tem um papel essencial na mediação da eletrofisiologia celular, função vascular e neuromuscular. Níveis elevados ou baixos de potássio sérico têm sido associados a fraqueza muscular, hipertensão, arritmias ventriculares e morte. A influência da ingestão alimentar de potássio é assim relevante em termos clínicos. Deve ser feito aconselhamento nutricional para o controlo na ingestão das principais fontes alimentares de potássio como fruta, sumos, hortaliças, legumes, e promover técnicas de preparação dos alimentos para a sua espoliação (Ikizler et al., 2020).

O sódio é um catião extracelular responsável pela homeostase de fluidos no corpo. A normovolémia é mantida através da ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Este sistema por sua vez ajusta a quantidade de sódio excretada pelo corpo e conseqüentemente o volume de fluidos extracelulares e pressão arterial. Nos indivíduos com DRC em estádios 3-5, sugere-se restrição dietética de sódio em 100mmol/dia (ou <2.3g/dia) (Ikizler et al., 2020).

Como explicado anteriormente, a homeostase ácido-base é mantida através da acidificação urinária. À medida que a função renal se degrada, a necessidade de acidificação pelos nefrónios residuais aumenta. Esta situação leva a um aumento na produção de amónia, em parte controlada pela endotelina, provocando lesão nos nefrónios residuais. A retenção de ácido tem também potencial de promover a degradação muscular como parte do processo homeostático para normalizar o balanço ácido-base. A acidose metabólica aumenta a proteólise do músculo

esquelético, contribuindo para um impacto adverso no estado nutricional do doente. Tendo em conta estes aspetos, para indivíduos com DRC em estadios 1 a 4, as *guidelines* da *KDOQI* sugerem a redução da produção endógena de ácido (NEAP) através da ingestão dietética de frutas e vegetais com o objetivo de reduzir o ritmo de declínio da função renal residual (Ikizler et al., 2020). Um resumo das recomendações nutricionais na DRC em indivíduos não dialisados encontra-se descrito na **Erro! A origem da referência não foi encontrada.**

Tabela 5: Resumo de Guidelines para Terapêutica Nutricional na DRC

Tema	Recomendação	Grau de recomendação
Avaliação Nutricional	É recomendada a utilização de uma ferramenta de avaliação do risco nutricional pelo menos de 6 em 6 meses, com o objetivo de identificar doentes em risco de <i>wasting</i> ;	Opinião
	Em doentes com estadio 3-5, é recomendado a realização de uma avaliação do estado nutricional, realizada por um nutricionista credenciado;	Opinião
	É recomendada a utilização da Avaliação Subjetiva Global de 7 pontos (SGA- 7 pontos) na avaliação do estado nutricional em indivíduos com DRC não dialisados;	1B
Avaliação da composição corporal	Deve ser utilizado o IMC concomitante com outra técnica de avaliação (análise de bioimpedância elétrica, DXA), na primeira avaliação e para monitorizar o estado nutricional global periodicamente;	Opinião
Parâmetros bioquímicos	nTCP, albumina sérica e/ou pré-albumina podem ser consideradas ferramentas complementares para avaliar o estado nutricional. No entanto, não devem ser interpretadas de forma isolada	Opinião
Avaliação da Ingestão Alimentar	A avaliação da ingestão alimentar por rotina em indivíduos com DRC com estadios 1-5 deve ser realizada para identificar e tratar situações nutricionais relacionadas com ingestão de nutrientes.	Opinião
Necessidades Proteicas	Doentes não dialisados e hemodinamicamente estáveis: 0.55-0.6g proteína/Kg peso/dia.	2C
	Doentes com DRC, que também tenham diabetes: 0.6-0.8g proteína/Kg peso/dia	Opinião
Necessidades Energéticas	Doentes com DRC em estadios 1-5, metabolicamente estáveis, é recomendada uma ingestão energética de 25-35Kcal/Kg peso/dia	1C
Tipo de Dieta	Indivíduos com DRC em estadios 1-5, que não façam TSFR, com ou sem dislipidemia, é recomendado o padrão alimentar mediterrânico para melhorar o perfil lipídico;	2C
	Aumento na ingestão de fruta e legumes pode ser útil na redução do peso, redução da pressão sanguínea e redução na produção endógena total de ácido	2C
Micronutrientes	Adultos com DRC em estadios 3-4 que não tomem análogos de vitamina D, é recomendada a ingestão total de 800-1000mg/dia de Cálcio;	2B
	Em adultos com DRC em estadios 3-5 é recomendado o ajuste dietético de ingestão de fósforo para manter valores de fosfato sérico dentro dos valores normais	1B
	Em adultos com DRC estadios 3-5 ou pós transplante, é razoável o ajuste dietético na ingestão de potássio para manter potássio sérico dentro dos valores normais	Opinião
	Em adultos com DRC em estadios 3-5, sugere-se restrição dietética de sódio em 100mmol/dia (ou <2.3g/dia)	1B

Carga Ácida	Em adultos com DRC em estadios 1 a 4, sugere-se redução da produção endógena de ácido (NEAP) através da ingestão dietética de frutas e vegetais;	2C
-------------	--	----

(Ikizler et al., 2020)

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi a realização de uma revisão sistemática para rever possíveis associações entre a carga ácida da dieta e função renal.

3. METODOLOGIA

3.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática utilizando a *checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2009) para avaliar a evidência científica atualizada que estuda a associação entre a carga ácida da dieta e função renal em doentes com DRC não dialisados.

A pergunta de investigação (“Em indivíduos com DRC não dialisados, a carga ácida da dieta compromete a função renal?”) foi realizada de acordo com o enquadramento PICO:

- População: Indivíduos com DRC não dialisados
- Intervenção: Carga ácida da dieta
- Comparação: Não aplicável
- *Outcome*: Função renal definida pela TFG e/ou albuminúria

Uma vez que já existia uma revisão sistemática com meta análise sobre o mesmo tema, que incluía artigos publicados até 2018, decidimos pela sua atualização. Assim foram pesquisados artigos publicados entre janeiro de 2018 e maio de 2021 nas bases de dados *MEDLINE/PubMed*, *Scopus* e *WebOfScience*.

O *query* de pesquisa foi dividido em 2 partes e incluiu os termos *MeSH chronic renal insufficiency, chronic kidney failure, kidney diseases, renal insufficiency, albuminúria, proteinuria, glomerular filtration rate, acid base imbalance, metabolic acidosis, western diet, high protein diet e plant base diet*. Foram ainda incluídos termos não MeSH como CKI, CRF, ESRD, CKD, *sérum creatinine, sérum albumin, microalbuminuria, urine albumin, sérum bicarbonate, urine albumin excretion rate, urine protein, urine protein excretion, urine albumin to creatinine ratio, urine*

creatinine, urine albumin, sérum pH, dietary acid load, potential renal acid load, net endogenous acid production, net acid excretion, gastrointestinal alkali absorption.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Relativamente aos critérios de inclusão, foram selecionados estudos com os seguintes critérios:

1. Desenho do estudo: Estudos originais;
2. Idioma: Artigos publicados em português e inglês;
3. Período: Estudos publicados entre 01 de janeiro de 2018 a 30 de maio de 2021
4. Intervenções: Cálculo da carga ácida da dieta (calculada por PRAL ou NAE) e simultaneamente cálculo da função renal (albuminúria e/ou TFG)
5. Participantes: Indivíduos adultos com DRC estadios 3 ou 4
6. Estudos realizados em adultos (idade ≥ 18 anos)

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos com as seguintes características:

1. Artigos como comentários, cartas ao editor, revisões, anais de conferências, artigos de opinião;
2. Estudos que não apresentem resultados ou prevalências;
3. Estudos realizados em grávidas
4. Estudos em doentes submetidos a tratamento de substituição da função renal;

3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A avaliação dos artigos foi realizada de forma independente por dois investigadores (LS e AF). Artigos nos quais não houve consenso entre os dois investigadores foram discutidos com um terceiro investigador (ACM). A análise dos artigos foi realizada utilizando o *software Rayyan*, ferramenta utilizada na realização de revisões sistemáticas, facilitando o processo de análise e seleção de estudos.

Os artigos incluídos com texto integral foram avaliados relativamente à sua qualidade metodológica utilizando a escala de *Newcastle Ottawa* (Sterne et al., 2016). Esta escala consiste em três itens principais que abordam seleção, comparabilidade e exposição, com um *score* máximo de 9 para estudos de coorte e estudos caso-controlo. Nesta revisão sistemática, foram considerados como estudos de elevada qualidade aqueles com *scores* superiores a 6.

4. RESULTADOS

Após uma primeira pesquisa foram identificados 1409 artigos, 435 na *PubMed*, 595 na *Scopus* e 378 na *WebOfScience*, dos quais 329 estavam duplicados. Na etapa onde foram avaliados o título e o resumo foram excluídos 1066 artigos por serem trabalhos de revisões, estudos com animais, estudos realizados com crianças e estudos irrelevantes relativamente ao tema (estudos que não avaliavam DRC ou marcadores que não incluíam os *outcomes* definidos). No passo seguinte, a elegibilidade de 11 artigos foi avaliada através da sua leitura integral. Após exclusão de 7 publicações, 4 artigos foram por fim incluídos na revisão sistemática. Dos 7 artigos excluídos, 2 estavam escritos noutra língua que não inglês, 2 avaliavam variáveis diferentes das definidas e tendo em conta a tipologia de estudo foram excluídos 3 artigos.

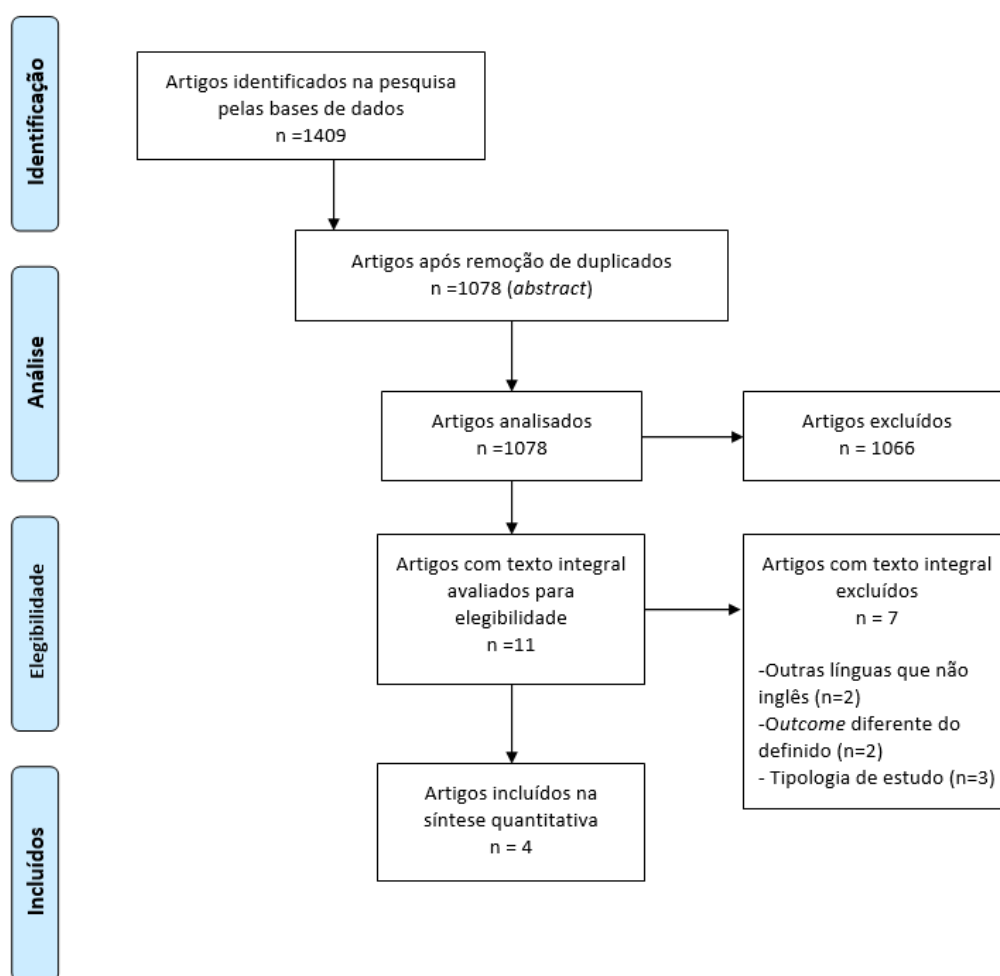


Figura 2: Organigrama de seleção dos artigos.

O organigrama de seleção dos artigos está representado na **Figura 2** e os resultados estão descritos na **Tabela 6**. Os scores relativos à qualidade metodológica dos artigos analisados encontram-se apresentados na **Tabela 6**.

Os estudos incluídos foram publicados entre 2018 e 2019 e foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA) (n=2) ou no Japão (n=2). Todos avaliaram a associação da carga ácida da dieta (CAD) em indivíduos de ambos os géneros em amostras que variaram entre 95 a 6684 indivíduos. A CAD foi avaliada através do PRAL (n=3), NEAP (n=3) ou NAE (n=1), sendo que 3 estudos utilizaram tanto o PRAL como o NEAP.

Tabela 6: Estudos analisados

Referência	Tipo de estudo	População	n	Intervenção (cálculo de)	Resultados	NE
(Toba et al., 2019)	Coorte transversal	Doentes seguidos desde 2008 a 2014 em Niigata, Japão	95	NEAP e TFG	A redução na TFG média foi significativamente maior em doentes com maior NAEP	8
(Banerjee et al., 2018)	Coorte transversal	Participantes Afro-americanos do estudo <i>Jackson Heart Study</i> , de 2000 a 2004 no Mississipi, EUA	3275	NAE PRAL, TFG e RAC	CAD mais elevada está associada com função renal reduzida	8
(Kabasawa et al., 2019)	Coorte transversal	Participantes do estudo <i>Uonuma CKD Cohort Study</i> , de 2012 a 2015 em Niigata, Japão	6684	NEAP, PRAL, TFG e RAC	NEAP mais elevada está associada a maior RAC; NEAP mais elevada está associada a maior OR de microalbuminúria em homens e mulheres	9
(Pike et al., 2019)	Estudo observacional prospetivo	Participantes Afro-americanos do estudo <i>CRIC</i> , de 2003 a 2008, EUA	1048	PRAL, NEAP e TFG	Não foi detetada associação entre PRAL e progressão da DRC	9

NEAP= Produção endógena de ácido; TFG= Taxa de Filtração Glomerular; EUA= Estados Unidos da América; NAE= Excreção urinária de ácido; RAC= Rácio albumina-creatinina; OR= *Odds Ratio*; PRAL= Potencial de carga ácida renal; CAD= Carga Ácida da Dieta.

Em 2019, *Pike* e colaboradores (*Pike et al., 2019*) realizaram um estudo observacional prospetivo com o objetivo de avaliar possíveis associações entre acidose metabólica ou carga ácida da dieta e a progressão da DRC, de acordo com o genótipo *APOL1*. Este estudo teve um período de *follow up* médio de 7 anos, avaliando 1048 participante afro-americanos. Relativamente à intervenção, a carga ácida da dieta foi calculada através da aplicação de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) validado para a população em estudo, e posterior cálculo de PRAL (pela equação de *Remer and Manz*) (*Remer & Manz, 1994, 1995*) e NEAP (equação de *Frassetto*) (*Frassetto et al., 1998, 2007*). Os participantes foram divididos em quartis

de acordo com NEAP e os *outcomes* definidos foram TFG e desenvolvimento de Lesão Renal Aguda. Após ajuste para variáveis confundidoras, não foram detetadas associações entre a carga ácida de dieta e progressão da doença renal em nenhum genótipo de *APOL1* (HR, 0.98; 95% IC, 0.93-1.04 e HR, 1.03; 0.95% IC, 0.92-1.15).

À semelhança do estudo anterior, em 2018, *Banerjee* e seus colaboradores avaliaram também uma amostra de indivíduos afro-americanos (3275 indivíduos) incluídos num estudo de coorte transversal que decorreu entre 2000 e 2004. A ingestão alimentar foi avaliada através de um QFA validado para a população em estudo e a carga ácida da dieta foi calculada através da equação de PRAL e Excreção Urinária de Ácido (Remer & Manz, 1994, 1995). Os indivíduos foram divididos em tercis de acordo com a carga ácida da dieta. As variáveis de *outcome* primárias foram a função renal reduzida definida pela TFG e albuminúria. Entre os participantes com nefropatia hipertensiva foi ainda explorado se a produção de endotelina e aldosterona mediava a associação entre a CAD e TFG. Após ajuste para potenciais confundidores, apesar do tercil mais elevado de CAD mostrar 1,2 vezes mais probabilidade de ter albuminúria (OR 1,15; IC 95%: 0,75-1,70), esta associação não foi estatisticamente significativa. Só após análise multivariável com ajuste para confundidores, no tercil mais elevado e médio da CAD foi encontrada quase 3 vezes mais probabilidade de redução da função renal, em comparação com o tercil mais baixo (OR 2,82; IC 95%: 1,40-4,75). Maior CAD foi ainda estatisticamente associada com redução da função renal através dos tercis, mesmo após ajuste para potenciais confundidores ($p=0,02$). Por último, nos modelos finais ajustados para aldosterona e endotelina, a significância estatística da associação entre a carga ácida da dieta e albuminúria foi atenuada.

Em 2019, *Kabasawa* e colaboradores (Kabasawa et al., 2019) realizaram um estudo de coorte transversal com 6684 residentes da região de Uonuma, no Japão, incluindo dados entre 2012 a 2015. Relativamente aos *outcomes*, foram analisadas a TFG e albuminúria, estabelecendo valores de *cutoff* para definir 3 intervalos de albuminúria. A carga ácida da dieta foi calculada com base num QFA validado para a população em estudo e equações de PRAL e NEAP (Remer & Manz, 1995), ambos analisados por quartis. Foi analisada associação entre os quartis de NEAP e os 3 níveis de albuminúria: Relativamente à presença de microalbuminúria, o quartil mais elevado de NEAP foi associado a maior risco (*odds ratio*) em homens (OR 1,47; IC 95%: 1,08-1,99; $P= 0,0130$) e mulheres (OR 1,54; IC 95%: 1,11- 2,14; $P= 0,0014$) no modelo totalmente ajustado; relativamente à presença de normoalbuminúria elevada, o quartil mais elevado de NEAP foi associado a maior risco (*odds ratio*) em mulheres (OR 1,34; IC 95%: 1,05-1,70; $P= 0,0163$) mas não em homens (OR 1,18; IC 95%: 0,93-1,51; $P= 0,2391$); por último, relativamente à presença de normoalbuminúria elevada ou microalbuminúria, o quartil mais elevado de NEAP foi associado

a maior risco (*odds ratio*) em homens (OR 1,28; IC 95%: 1,02-1,59; $P= 0,0407$) e mulheres (OR 1,39; IC 95%: 1,11-1,74; $P= 0,0028$). Foi realizada ainda uma análise relativamente aos nutrientes que se verificou estarem associados a NEAP e a albuminúria, havendo uma associação entre o quartil mais elevado de ingestão de potássio e menor risco (*odds ratio*) para microalbuminúria. O ajuste de *odds ratio* para a presença de normoalbuminúria elevada ou microalbuminúria comparando o maior e menor quartil de ingestão de potássio foi de 0.73 (IC 95%: 0,57-0,94, $P= 0,0094$) para homens e 0.75 (IC 95%: 0,59-0,95, $P= 0,0304$) para mulheres. Em suma, verificou-se uma relação negativa entre ingestão de potássio em estádios iniciais de albuminúria e CAD.

Toba e colaboradores (Toba et al., 2019), realizaram em 2019 um estudo de coorte transversal no qual analisaram dados de 95 doentes seguidos no Hospital Universitário de Niigata, no Japão, de 2008 a 2014, com o objetivo de investigarem a associação entre a carga ácida da dieta e progressão da DRC. Analisaram ainda que tipos de alimentos afetam significativamente a CAD. Para o cálculo da CAD, foi utilizado um QFA validado para a população em estudo e posteriormente utilizada a equação de *Frassetto* para estimar NEAP (Frassetto et al., 1998), sendo que os doentes foram categorizados em 2 grupos tendo em conta o valor médio de NEAP. Quanto ao *outcome*, foi calculada a TFG. A TFG média foi ligeiramente mais elevada em indivíduos com maior NEAP, quando comparada com indivíduos com menos NEAP. Uma interação significativa ($p= 0,035$) foi observada entre o tempo e NEAP, mostrando que o declínio na TFG média foi significativamente maior em indivíduos com maior NEAP. A análise através de regressão logística revelou que a baixa ingestão de fruta (OR ajustada, 6,45; IC 95%, 2,19- 19,00; $P= 0,001$) e legumes (OR ajustada, 3,87; IC 95%, 1,29-11.6; $P= 0,016$) foi significativamente associada a NEAP elevado, ao invés da ingestão elevada de carne vermelha que foi associada a maior NEAP (OR ajustada= 2,64; IC 95%, 0,92-7,61; $P= 0,071$).

5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática teve como objetivo fazer uma atualização da literatura científica descrita sobre o tema carga ácida da dieta e função renal em indivíduos não dialisados, desde 2018 até à data. A necessidade para uma atualização relativamente a este tema surge uma vez que última revisão realizada utiliza artigos desde 1995, pouco atuais (Darooghegi Mofrad et al., 2019). Para além disso, este tema é de extrema importância tendo em conta a relevância para a prática clínica e terapêutica nutricional na DRC.

À semelhança da anterior, na presente revisão foi encontrada uma associação significativa entre a carga ácida da dieta e a função renal. Uma carga ácida da dieta mais elevada parece estar associada a um declínio na função renal, sendo que de acordo com *Toba* e colaboradores (Toba et al., 2019), esta associação foi atribuída a uma ingestão baixa de legumes e fruta. Em ambos os estudos de *Kabasawa* e *Banerjee* (Banerjee et al., 2018; Kabasawa et al., 2019), foi encontrada associação entre a carga ácida da dieta e albuminúria, marcador definido nesta revisão sistemática para o declínio da função renal. A associação demonstrada entre elevada normoalbuminúria e carga ácida da dieta é de notar uma vez que a primeira pode levar a resultados adversos como a doença cardiovascular, doença renal de fase terminal e aumento da mortalidade. O estudo de *Kabasawa* e seus colaboradores (Kabasawa et al., 2019), mostrou ainda que o potássio é um componente dietético importante na associação entre a carga ácida da dieta e albuminúria. Apenas no estudo de *Pike* e colaboradores (Pike et al., 2019) não foi possível encontrar uma relação estatisticamente significativa entre os nossos *outcomes*. A acidose foi associada à progressão de DRC na análise “em cru”, mas não quando ajustado a confundidores, uma vez que faltou poder estatístico para detetar um efeito desta magnitude.

A importância do tema desta revisão sistemática e consequente atualização da mesma para a prática clínica de profissionais de saúde no contexto da DRC tornou-se cada vez mais evidente. A maior parte da recente literatura expressa o facto de que apesar de múltiplas terapêuticas, a redução da TFG mantém-se de forma progressiva. Desta forma, existe necessidade de outras intervenções adjuvantes na proteção dos rins. Para além disso, a evidência contínua confirma que a redução na carga ácida da dieta pode ser uma abordagem potencialmente eficaz e económica, para além da terapêutica atual. Devido a estes achados, as *Guidelines* da *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* sugerem que o aumento na ingestão de fruta e legumes pode reduzir o peso corporal, pressão sanguínea e produção endógena de ácido, baseado numa recomendação de grau 2C (Ikizler et al., 2020).

No contexto da evidência emergente ao longo dos últimos anos, padrões alimentares saudáveis que incluam alimentos de origem vegetal, podem não só ser incorporados de forma segura na dieta de indivíduos com DRC como também podem ajudar de forma favorável na gestão da doença. Ao contrário da terapêutica medicamentosa, mudanças a nível alimentar têm o potencial de abordar a causa das doenças relacionadas com o estilo de vida para muitos indivíduos, podendo resultar numa melhoria de múltiplos processos de doença de forma simultânea (Joshi et al., 2021b; G.-J. Ko et al., 2020a).

Esta revisão sistemática utilizou artigos que tiveram como base dados de grandes coortes nos EUA e Japão. Para além disso, utilizaram ferramentas como os questionários de frequência alimentar, validados para as populações em questão. Apontamos ainda como forças dos estudos, o facto de terem sido cuidadosamente considerados possíveis confundidores das associações entre a CAD e os *outcomes* renais. O desenvolvimento desta revisão sistemática seguiu os passos e etapas da *checklist* PRISMA, para reduzir o risco de vieses associados à pesquisa e análise dos artigos.

Não se podem desvalorizar as limitações presentes neste estudo. Relativamente ao tipo de estudos utilizados para a realização desta revisão sistemática, são todos estudos observacionais, os quais não permitem aferir uma relação causal entre a carga ácida da dieta e a função renal. Para além disso, todos os estudos utilizam questionários de frequência alimentar que mesmo validados, são realizados pelo próprio doente, o que pode levar a erros no seu preenchimento: para além de dependerem da memória, é difícil estimar o tamanho das porções e a recordação da ingestão anterior pode ser influenciada pela ingestão atual. Assim, a sua complexidade e extensão podem influenciar a adesão (Nieman & Lee, 2006). Em quase todos os estudos, a exclusão de indivíduos durante o processo de aplicação de critérios de inclusão pode também ter resultado em viés para os próprios estudos. Relativamente à construção e desenvolvimento da própria revisão, foram excluídos estudos com outros idiomas que não fossem em inglês e foram utilizadas apenas 3 bases de dados para a pesquisa de artigos, o que pode ter levado à perda de artigos com possibilidade de serem incluídos na mesma.

A metodologia de cálculo baseada primariamente no PRAL permite uma estimativa apropriada dos efeitos da dieta na acidez da urina. O cálculo da NAE já foi validado em adultos saudáveis e mostra que a carga ácida e excreção renal de ácido podem ser estimados com segurança a partir da composição da dieta (Remer & Manz, 1994, 1995). De acordo com o descrito por *Remer & Manz*, a proteína animal e os cereais são considerados alimentos indutores de ácido, que são por sua vez metabolizados em resíduos ácidos. A proteína animal apresenta elevados níveis de fósforo, contribuindo assim para a acidez de fluidos corporais. Podemos assim dizer, de acordo com as equações de *Remer & Manz*, que as dietas ricas em proteína, apresentam maior carga ácida.

Para além de terem potenciais implicações na função e estrutura dos rins, as dietas com elevado teor proteico podem levar a outras complicações metabólicas. Uma dieta rica em proteína, pode originar níveis elevados de ureia e outros produtos de resíduos nitrogenados. Como desenvolvido anteriormente, uma dieta com elevada ingestão proteica pode levar a

acidose metabólica em indivíduos com DRC avançada que por si só já têm deficiente excreção ácida e geração de bicarbonato, especialmente no contexto de proteínas de origem animal.

Os nossos resultados corroboram a revisão da literatura de 2020 (Wesson et al., 2020), o ácido de origem alimentar pode ser um fator de risco para a DRC através de mecanismos intrarenais que promovem lesão renal e declínio progressivo da TFG. Num modelo animal de DRC, a acidose metabólica crónica pode estimular a produção de angiotensina II, aldosterona e endotelina-1, assim como a génese de amónia, todos os quais com potencial de promover inflamação e fibrose (Joshi et al., 2021a).

Como descrito anteriormente, a dieta americana *standart*, na qual a proteína compreende cerca de 15% da energia, produz aproximadamente uma carga ácida da dieta de 1mEq/Kg/dia. Em contrapartida, incluindo na dieta uma maior proporção de alimentos naturalmente alcalinos como fruta e vegetais, a dieta ficaria quase neutra em ácido. Alimentos de origem vegetal podem ser assim utilizados para reduzir tanto a carga ácida da dieta como a severidade da acidose metabólica (Joshi et al., 2021a; G.-J. Ko et al., 2020b). Num ensaio aleatorizado controlado com 108 indivíduos com DRC em estadio III, a administração de 2 a 4 taças de fruta e vegetais por dia foi comparável com ingestão de bicarbonato de sódio oral no aumento dos níveis de bicarbonato sérico no tratamento de acidose metabólica após um período de 3 anos (Goraya et al., 2014). Estes resultados vêm ao encontro do descrito nesta revisão sistemática, por exemplo os achados de Toba e colaboradores relativamente à influência da fruta e legumes na associação entre a carga ácida e a função renal (Toba et al., 2019).

6. CONCLUSÃO

Tendo em consideração a evidência atual da literatura científica, esta revisão sistemática veio confirmar os achados anteriores. Podemos garantir que uma carga ácida da dieta elevada está diretamente associada a maior risco de DRC e a um declínio da função renal. No entanto, serão necessários mais estudos com maior poder estatístico, como ensaios clínicos aleatorizados controlados para podermos aferir uma relação causal entre estas variantes. Propomos ainda o aprofundar de algumas questões relativamente aos mecanismos através dos quais esta relação é mediada, como a influência da angiotensina II, aldosterona e endotelina-1, assim como o estudo mais detalhado dos efeitos de diferentes tipos de proteína (vegetal versus animal) na função renal.

À luz dos mais recentes achados, podemos também afirmar que para a aplicabilidade clínica, o cálculo da carga ácida da dieta pode ser executado de forma fácil através de registos, recolhas de dados ou questionários de frequência alimentar, devendo ser incorporado na terapêutica nutricional da doença. Um plano alimentar com redução no conteúdo em proteína, substituição por proteína vegetal, associado com aumento na ingestão de fruta e vegetais, pode reduzir a quantidade de iões de hidrogénio no corpo, melhorando os parâmetros metabólicos de acidose e reduzir danos renais e progressão de doença.

A inclusão da carga ácida da dieta na terapêutica nutricional pode ser uma estratégia importante para intervenções futuras em populações em risco para a DRC, podendo contribuir para o controlo da acidose metabólica.

7. BIBLIOGRAFIA

Banerjee, T., Tucker, K., Griswold, M., Wyatt, S. B., Harman, J., Young, B., Taylor, H., & Powe, N. R. (2018). Dietary Potential Renal Acid Load and Risk of Albuminuria and Reduced Kidney Function in the Jackson Heart Study. *Journal of Renal Nutrition*, 28(4), 251–258.

<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.008>

Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O. M., Afarideh, M., Agarwal, S. K., Agudelo-Botero, M., Ahmadian, E., Al-Aly, Z., Alipour, V., Almasi-Hashiani, A., Al-Raddadi, R. M., Alvis-Guzman, N., Amini, S., Andrei, T., Andrei, C. L., ... Murray, C. J. L. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)

Catarina Moreira, A., Carolino, E., Domingos, F., Gaspar, A., Ponce, P., & Ermelinda Camilo, M. (2013). Estado nutricional influye en la calidad de vida en pacientes en hemodiálisis aplicando cuestionarios genéricos y específicos de la enfermedad. *Nutricion Hospitalaria*, 28(3), 951–957. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6454>

Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*, 322(13), 1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>

Cupisti, A., Brunori, G., Raffaele, B., Iorio, D., Alessandro, C. D., & Pasticci, F. (2018). Nutritional treatment of advanced CKD : twenty consensus statements. *Journal of Nephrology*, 31(4),

457–473. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0497-z>

- Daroghegi Mofrad, M., Daneshzad, E., & Azadbakht, L. (2019). Dietary acid load, kidney function and risk of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, 1–13. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000584>
- Frassetto, L. A., Lanham-New, S. A., Macdonald, H. M., Remer, T., Sebastian, A., Tucker, K. L., & Tyllavsky, F. A. (2007). Standardizing terminology for estimating the diet-dependent net acid load to the metabolic system. *Journal of Nutrition*, 137(6), 1491–1492. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1491>
- Frassetto, L. A., Todd, K. M., Morris, R. C., & Sebastian, A. (1998). Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68(3), 576–583. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.3.576>
- Friedman, A. N., & Fadem, S. Z. (2010). Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(2), 223–230. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009020213>
- Galvão, A., Leal, R., Filipe, R., Carvalho, M. J., Lopes, J. A., Amoedo, M., & Silva, G. (2019). *Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation 2019*.
- Goraya, N., Simoni, J., Jo, C.-H., & Wesson, D. E. (2014). Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney International*, 86(5), 1031–1038. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.83>
- Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D., Campbell, K. L., Carrero, J. J., Chan, W., Fouque, D., Friedman, A. N., Ghaddar, S., Goldstein-Fuchs, D. J., Kaysen, G. A., Kopple, J. D., Teta, D., Yee-Moon Wang, A., & Cuppari, L. (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(3), S1–S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>
- Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y. M., & Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), 260–272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)

- Joshi, S., McMacken, M., & Kalantar-Zadeh, K. (2021a). Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(2), 287–296.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.003>
- Joshi, S., McMacken, M., & Kalantar-Zadeh, K. (2021b). Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 77(2), 287–296. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.003>
- Jr, J. L., Health, P., & Complete, M. (1999). Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by ... *Health (San Francisco)*, 81(suppl 1), 18–25.
- Kabasawa, K., Hosojima, M., Takachi, R., Nakamura, K., Ito, Y., Saito, A., Sawada, N., Tsugane, S., Tanaka, J., & Narita, I. (2019). Association of estimated dietary acid load with albuminuria in Japanese adults: a cross-sectional study. *BMC NEPHROLOGY*, 20.
<https://doi.org/10.1186/s12882-019-1352-8>
- Kalantar-Zadeh, K., & Kopple, J. D. (2018). Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 378(6), 583–585.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc1715765>
- Ko, B. J., Chang, Y., Ryu, S., Kim, E. M., Lee, M. Y., Hyun, Y. Y., & Lee, K. B. (2017). Dietary acid load and chronic kidney disease in elderly adults: Protein and potassium intake. *PLoS ONE*, 12(9), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185069>
- Ko, G.-J., Rhee, C. M., Kalantar-Zadeh, K., & Joshi, S. (2020a). The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY*, 31(8), 1667–1679. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020010028>
- Ko, G.-J., Rhee, C. M., Kalantar-Zadeh, K., & Joshi, S. (2020b). The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 31(8), 1667–1679. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020010028>
- Kopple, J. D., Jones, M. R., Keshaviah, P. R., Bergström, J., Lindsay, R. M., Moran, J., Nolph, K. D., & Teehan, B. P. (1995). A proposed glossary for dialysis kinetics. *American Journal of Kidney Diseases*, 26(6), 963–981. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90064-0](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90064-0)
- Ku, E., Lee, B. J., Wei, J., & Weir, M. R. (2019). Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(1), 120–131.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>
- Lv, J. C., & Zhang, L. X. (2019). Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In

- Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1165). Springer Singapore.
https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
- Mahan, L. K., & Raymond, J. L. (n.d.). *Krauses's Food & Nutrition Care Process* (14th ed.).
- Milik, A., & Hryniewicz, E. (2014). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease volume. *IFAC Proceedings Volumes*, 47(3), 4477–4483. <https://doi.org/10.3182/20140824-6-ZA-1003.01333>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- National Institute for Health Research. (n.d.). *PROSPERO International prospective register of systematic reviews*. <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>
- National institute of diabetes and digestive and kidney diseases. (n.d.). *Manage patients with chronic kidney disease*. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/identify-manage-patients/manage-ckd/treat-complications-comorbidities>
- National Kidney Foundation. (n.d.). *Global facts: About Kidney Disease*.
https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease#_ENREF_1
- National Kidney Foundation. (2002). *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*.
http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/p6_comp_g7.htm
- National Kidney Foundation. (2003). National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*, 139(7), 605. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00029>
- Nazar, C. M. J. (2013). Significance of diet in chronic kidney disease. *Journal of Nephro pharmacology*, 2(2), 37–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197445>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5297553>
- Nieman, D., & Lee, R. D. (2006). *Nutritional Assessment* (pp. 73–110).
- Nolasco, F., Loureiro, A., Ferreira, A., Macário, F., Barata, J. D., Sá, H. O., Sampaio, S., & Matias,

- A. (2017). Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência - Nefrologia. *Rnehr*, 1–36. <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/06/RNEHR-Nefrologia-Aprovada-19-06-2017.pdf>
- Pike, M., Stewart, T. G., Morse, J., Ormsby, P., Siew, E. D., Hung, A., Abdel-kader, K., Ikizler, T. A., Lipworth, L., & Robinson-cohen, C. (2019). APOL1, Acid Load, and CKD Progression. *Kidney International Reports*, 4(7), 946–954. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.03.022>
- Portugal, D.-G. de S. (2019). *Programa Nacional Diabetes: Desafios e Estratégias 2019*.
- Raphael, K. L. (2019). Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 74(2), 263–275. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.036>
- Raposo, J. F. (2020). Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 15(1), 19–27.
- Remer, T., & Manz, F. (1994). Estimation consuming of the renal net acid excretion by adults diets containing variable amounts of protein¹⁴. *Fruits, February*.
- Remer, T., & Manz, F. (1995). Potential Renal Acid Load of Foods and its Influence on Urine pH. *Journal of the American Dietetic Association*, 95(7), 791–797. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(95\)00219-7](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(95)00219-7)
- Rodrigues, L., Ang, N., Cristina, G., & Souza, A. De. (2017). *Alkaline Diet and Metabolic Acidosis : Practical Approaches to the Nutritional Management of Chronic Kidney Disease*. 1–6. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.10.006>
- Rodrigues Neto Angéloco, L., Arces de Souza, G. C., Almeida Romão, E., & Garcia Chiarello, P. (2018). Alkaline Diet and Metabolic Acidosis: Practical Approaches to the Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 28(3), 215–220. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.10.006>
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Tonelli, M., Massy, Z., & Wanner, C. (2017). *Chronic kidney disease*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>
- Rosenberg, M. (2019). Overview of the management of chronic kidney disease in adults. *Up to Date*.
- Rysz, J., Franczyk, B., Cialkowska-Rysz, A., & Gluba-Brzózka, A. (2017). The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients*, 9(5), 1–17.

<https://doi.org/10.3390/nu9050495>

- Serafim, A. P., Martins-Ferreira, A. L., Serafim, M. P., Oliveira, G., Pedro-Rocheta, E., & Pires, N. (2019). Prevalência da hipertensão arterial na população portuguesa em contexto de férias e abordagem multivariada dos fatores de risco através do método HJ-Biplot. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 35(6), 450–464. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v35i6.12319>
- Siener, R. (2018). Dietary Treatment of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/nu10040512>
- Sterne, J. A. C., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J., Chan, A., Churchill, R., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y., Pigott, T., Regidor, D., ... Higgins, J. P. T. (2016). The Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I). *Bmj*, 355, i4919.
- Toba, K., Hosojima, M., Kabasawa, H., Kuwahara, S., Murayama, T., Yamamoto-Kabasawa, K., Kaseda, R., Wada, E., Watanabe, R., Tanabe, N., Suzuki, Y., Narita, I., & Saito, A. (2019). Higher estimated net endogenous acid production with lower intake of fruits and vegetables based on a dietary survey is associated with the progression of chronic kidney disease. *BMC NEPHROLOGY*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1591-8>
- Vinhas, J., Gardete-Correia, L., Boavida, J. M., Raposo, J. F., Mesquita, A., Fona, M. C., Carvalho, R., & Massano-Cardoso, S. (2011). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: Data from the PREVADIAB study. *Nephron - Clinical Practice*, 119(1), 35–40. <https://doi.org/10.1159/000324218>
- Webster, A. C., Nagler, E. V, Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- Wesson, D. E., Buysse, J. M., & Bushinsky, D. A. (2020). Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY*, 31(3), 469–482. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019070677>