Efeito de dietas vegetarianas na função renal em pacientes com doença renal crônica sob tratamento não-dialítico: Uma revisão do escopo
Effect of vegetarian diets on renal function in patients with chronic kidney disease under non-dialysis treatment: A scoping review

RESUMO

As dietas de proteína vegetal (VPDs, do inglês vegetable protein diets) em pacientes com doença renal crônica (DRC) podem estar relacionadas a ações biológicas benéficas e possivelmente ao impacto clínico. Esta é uma revisão de escopo que reúne estudos que avaliaram o efeito de uma dieta vegetariana na função renal em adultos com DRC sob tratamento não-dialítico. O desfecho analisado foi o impacto na função renal avaliado pela TFGe ou pelo clearance de creatinina. O MEDLINE (acessado via PubMed) foi pesquisado até 8 de Setembro de 2020. Os dados foram extraídos por dois revisores independentes, que também avaliaram a qualidade dos estudos. De 341 artigos recuperados, foram incluídos na análise 4 estudos avaliando 324 pacientes. Um estudo mostrou que uma dieta vegetariana hipoproteica suplementada com cetoanálogos teve benefícios em relação a uma dieta hipoproteica convencional, enquanto os outros três estudos não demonstraram diferença na função renal entre as dietas avaliadas. São necessários estudos adicionais a fim de avaliar os benefícios de dietas vegetarianas para maiores recomendações no manejo da DRC.

Descritores: Dieta Vegetariana; Insuficiência Renal Crônica; Tratamento Conservador.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida por uma redução da função renal, ou seja, uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min por 1,73 m², ou por marcadores de dano renal, ou ambos, por pelo menos 3 meses, independentemente da causa subjacente. Diabetes e hipertensão são as principais causas de DRC1. Testes simples de sangue e urina podem detectar a DRC, e tratamentos de baixo custo podem retardar a progressão da doença, reduzir o risco de derrame e ataques cardíacos, e melhorar a qualidade de vida2.

O manejo dietético é um tratamento reconhecido para a DRC. A National Kidney Foundation recomenda a restrição proteica com ou sem análogos de cetoácidos para adultos com DRC 3-5...
sem diabetes, que são metabolicamente estáveis e sob supervisão clínica rigorosa, para reduzir o risco de doença renal em estágio final (DRET) e óbito, e melhorar sua qualidade de vida. Para estes pacientes, o nível de ingestão proteica pode ser reduzido com segurança para 0,55 a 0,6 g de proteína/kg por dia. Se necessário, uma redução adicional na ingestão proteica para 0,3 a 0,4 g de proteína/kg por dia pode ser alcançada com a adição de análogos de cetoácidos para garantir um equilíbrio suficiente de aminoácidos essenciais. Em pacientes diabéticos adultos com DRC 3-5, recomenda-se uma ingestão dietética de proteínas de 0,6-0,8 g/kg de peso corporal por dia para manter um estado nutricional estável e otimizar o controle glicêmico.

A fonte proteica também pode ser relevante no manejo da DRC. Dietas de proteína vegetal (VPDs) em pacientes com DRC podem ter ações biológicas positivas e benefícios clínicos por meio de alguns mecanismos sugeridos. Há evidências de que as VPDs podem reduzir a expressão da renina-angiotensina e diminuir o desenvolvimento e a progressão da DRC, presumivelmente por meio de efeitos favoráveis sobre a TFG. As VPDs também estão associadas à diminuição dos níveis de fosfato sérico e fator de crescimento de fibroblastos 23 em pacientes com DRC que não recebem diálise, e à redução de toxinas urêmicas, inflamação, e hipertensão. As VPDs podem então ser utilizadas para reduzir a carga de fósforo e, potencialmente, a progressão da DRC nesses pacientes. Além disso, o aumento da ingestão de fontes de proteína vegetal em vez de animal também pode reduzir a carga ácida e a acidose metabólica, o que teria um impacto positivo no manejo da doença. Portanto, o objetivo desta revisão é reunir estudos que avaliem o efeito de uma dieta vegetariana na função renal em adultos com DRC sob tratamento não-dialítico.

METODOLOGIA

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Todos os artigos relevantes, independentemente do idioma, foram identificados por meio de pesquisa no MEDLINE (acessado via PubMed) até 8 de Setembro de 2020. A estratégia de busca MEDLINE foi a seguinte: (vegetarian OR vegetarian diet OR plant based OR plant based diet OR vegetarianism) AND (chronic kidney disease OR chronic renal disease OR renal insufficiency OR kidney insufficiency). Todos os estudos potencialmente elegíveis foram considerados para esta revisão de escopo.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos comparando uma dieta vegetariana a uma não vegetariana em adultos com DRC em tratamento não-dialítico. O desfecho analisado foi o impacto na função renal avaliado pela TFGe (mL/min/1,73 m²) ou pelo clearance de creatinina (mL/min). Foram excluídos os estudos de revisão e em animais. Um estudo que avaliou gestantes também foi excluído por envolver uma população com características e necessidades diferentes.

Dois investigadores (A.V.V. e L.S.C.) avaliaram de forma independente os artigos recuperados. Primeiro, foram avaliados os títulos e resumos. Se o resumo não fornecesse informações suficientes a respeito dos critérios de elegibilidade, o texto completo do artigo era avaliado. Os revisores não foram ocultados aos autores, instituições ou periódicos de artigos. Os mesmos investigadores conduziram de forma independente a extração de dados. As divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (B.B.N.).

Foram extraídas as seguintes características do estudo: nome do autor, ano de publicação, desenho e objetivo do estudo, grupos de intervenção e controle, duração do acompanhamento, estágio da DRC, TFGe (mL/min/1,73 m²) ou clearance de creatinina (mL/min), idade (anos), sexo, índice de massa corporal (IMC) e outros desfechos e resultados relevantes.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

O risco de viés foi avaliado de forma independente por dois autores (A.V.V. e L.S.C.) nos domínios: viés de seleção (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação), viés de desempenho (cegamento de participantes e de pessoal), viés de detecção (cegamento de avaliação dos desfechos), viés de atrito (dados dos desfechos incompletos), viés de relato (relato seletivo), e outros viéses utilizando a ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés. Todos os domínios foram pontuados como (1) baixo risco de viés, (2) pouco claro, ou (3) alto risco de viés. As divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (B.B.N.).
RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica resultou em 341 artigos potencialmente relevantes. Destes, 329 foram excluídos com base no título e no resumo, e foram analisados 21 estudos para avaliação de texto completo. Foram incluídos quatro estudos nesta revisão de escopo, após a aplicação dos critérios de elegibilidade (Figura 1).

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

As características dos estudos são apresentadas na Tabela 1. O ano de publicação variou de 1998 a 2018. Dos 4 estudos incluídos em nossa análise, 1 foi um ensaio clínico controlado randomizado11, 2 foram estudos crossover12,13 e 1 teve um desenho transversal14. Os tamanhos das amostras variaram de 8 a 207 pacientes.

Figura 1. Fluxograma de seleção do estudo.
| Estudo (ano) | Desenho | Objetivo | Grupos de intervenção e controle | Duração do acompanhamento | Estágio da DRC | TFGe ou clearance de creatinina | Idade (anos) | Sexo | IMC (kg/m²) | Desfechos e resultados |
|-------------|---------|----------|----------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|------|-------------|------------------------|
| Chang et al. (2018). Taiwan. | Estudo transversal. | Investigar os efeitos de diferentes proporções e fontes de proteína nas dietas ovo-lacto-vegetariana e onívora, bem como a influência da ingestão adequada de proteína dietética na função renal e estado nutricional dos pacientes taiwaneses. | I: 40 (ovo-lacto-vegetarianos) C: 60 (onívoros) | Estágios 3 a 5. | TFGe: 21,7 ± 12,1 mL/min/1,73 m² | 68,3 ± 11,9 | Masculino: 37,5%. Feminino: 62,5% | 23,3 ± 3,5 | Os indicadores da função renal incluindo a TFGe não foram significativamente diferentes entre pacientes ovo-lacto-vegetarianos e onívoros com DRC (p= 0,305). |
| Garneata et al. (2016). Romênia. | Estudo prospectivo, randomizado e controlado. | Avaliar a segurança e a eficácia da dieta vegetariana hipoproteica suplementada com cetonaoligônicos (KD), em comparação com a dieta hipoproteica convencional (LPD). | I: 104 (KD) | Estágios 4 e 5. | TFGe: Basal: 18,0 (15,5 a 20,1) mL/min/1,73m² Final do estudo: 15,1 (13,2 a 17,4) mL/min/1,73m² | 55,2 | Masculino: 63% Feminino: 37% | 23,6 (23,1 a 24,2) | Uma porcentagem significativamente menor de pacientes no grupo KD atingiu o desfecho primário (iniciação de TRS ou uma redução >50% na TFGe inicial): 13% versus 42% no grupo LPD (P<0,001). A diferença entre os braços foi >10%. A iniciação de TRS foi necessária em uma proporção menor no grupo KD (11% versus 30%; P<0,001). |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

Continua...
| Estudo                                    | Descrição                                                                 | Dieta I | Dieta C | Estágio | CCr Antes da Intervenção | Após a Intervenção | CCr Antes da Intervenção | Após a Intervenção | Masculino | Feminino | Não houve diferença na creatinina entre as duas dietas (P: NS) |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|---------|----------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-----------|----------|--------------------------------------------------|
| Moe et al. (2010) Estados Unidos         | Estudo Crossover. Determinar se a fonte de fosfato da proteína dietética influencia o metabolismo do fósforo e as alterações hormonais em humanos, pois isso afetaria as recomendações dietéticas. | 8       | 8       | 7 dias   | 43 ± 11 mL/min          | 44 ± 16 mL/min    | 47 ± 16 mL/min         | 47 ± 16 mL/min    | 4         | 4        | 32 ± 5                                           |
| Soroka et al. (1998) Israel              | Desenho crossover randomizado. Comparar o efeito de uma dieta vegetariana hipoproteica à base de soja (VLPD) e uma dieta hipoproteica à base de proteína animal em pacientes com DRC moderada a grave. | 9       | 9       | 6 meses  | 25,09 ± 2,9 mL/min/1,73 m² (ao final de 6 meses) | 28,62 ± 4,0 mL/min/1,73 m² (ao final de 6 meses) | 30-85       | 30-85     | 5         | 4        | NA                                               | Não houve diferenças significativas entre os grupos (P > 0,05). |

DRC: Doença renal crônica; I: Intervenção; C: Controle; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; KD: dieta vegetariana hipoproteica suplementada com oetoanálogos; LPD: dieta hipoproteica convencional; NS: não significativo; CCr: clearance de creatinina; TRS: terapia renal substitutiva.
Um dos estudos\textsuperscript{11} mostrou que uma dieta vegetariana hipoproteica suplementada com cetoanálogos teve benefícios em relação a uma dieta vegetariana hipoproteica convencional. Após 15 meses de acompanhamento, 13% dos pacientes no grupo de dieta vegetariana atingiram o desfecho primário (início da terapia renal substitutiva ou uma redução de >50% na TFGe inicial) versus 42% no grupo de dieta hipoproteica (P<0,001). O início da terapia renal substitutiva foi menos necessário no grupo de dieta vegetariana (11% versus 30%; P<0,001). Após ajuste para o outro preditor significativo de desfecho (TFGe, índice de massa corporal, proteína C reativa e terapia com inibidor da enzima de conversão da angiotensina/bloqueador do receptor da angiotensina), a dieta vegetariana hipoproteica suplementada com cetoanálogos permaneceu associada a uma menor probabilidade de atingir o desfecho\textsuperscript{11}. Além disso, a dieta vegetariana também foi associada a melhorias metabólicas neste estudo\textsuperscript{11}.

Três dos estudos\textsuperscript{12-14} demonstraram que não há diferença na função renal, medida pela TFGe (mL/min/1,73 m\textsuperscript{2}) ou pelo clearance de creatinina (mL/min), entre uma dieta vegetariana e uma dieta à base de carne (Tabela 1).

RISO DE VIÊS ENTRE ESTUDOS

Um dos estudos\textsuperscript{14} não foi avaliado pela ferramenta da Cochrane de avaliação de risco de viés\textsuperscript{1} por se tratar de um estudo transversal, o que não permite uma avaliação confiável do desfecho. Os outros estudos\textsuperscript{11-13} foram classificados como alto risco de viés de desempenho e detecção (os grupos estavam cientes da intervenção que estavam recebendo - mudança na dieta) e baixo risco de viés de seleção, atrito, relato e outros.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão indicam que é provável que uma dieta vegetariana hipoproteica suplementada com cetoanálogos possa ter benefícios em pacientes com DRC avançada\textsuperscript{11}. Entretanto, apenas um dos estudos avaliados comprovou esta associação, enquanto os outros três não mostraram diferença significativa na função renal entre as dietas vegetariana e não vegetariana\textsuperscript{12,14}.

Alguns metabólitos responsáveis por desfechos adversos na DRC podem ser reduzidos em pacientes que aderem a uma dieta vegetariana, tendo um impacto positivo no manejo da doença\textsuperscript{15}. Na doença renal em estágio terminal, o acúmulo de toxinas urêmicas, como o indoxil sulfato (IS), ácido indol-3-ácético, p-cresil sulfato (PCS) e N-óxido de trimetilamina (TMAO), está relacionado à progressão da DRC e à mortalidade\textsuperscript{13}. Estes metabólitos são produtos de degradação de aminoácidos e aminas que não são excretados pelo rim danificado. As dietas vegetarianas têm menor teor de lecitina, colina e l-carnitina, o que pode resultar em uma menor produção de TMAO. Além disso, uma dieta vegetariana com um índice de proteína/fibra mais baixo pode reduzir os níveis de PCS e IS\textsuperscript{16}.

A exposição a toxinas urêmicas também pode afetar a microbiota. Um microbioma intestinal disbiótico na DRC favorece o supercrescimento de patobiontes, como bactérias que produzem toxinas urêmicas. Na disbiose, a permeabilidade da barreira intestinal é aumentada, o que está associado à inflamação sistêmica, aos desfechos cardiovasculares adversos e à progressão da DRC\textsuperscript{19}. Uma dieta rica em fibras, como uma dieta vegetariana/vegana, pode fornecer uma microbiota intestinal saudável e pode melhorar a disbiose associada à DRC. Consequentemente, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo em pacientes que aderem a esta dieta podem ser reduzidos\textsuperscript{18,19}.

Outro mecanismo tem sido sugerido para os benefícios associados a uma dieta vegetariana. Um estudo que incluiu pacientes com transplante renal mostrou que uma dieta à base de proteína de soja por 5 semanas melhorou a função endotelial, mediada por um aumento na razão L-arginina/dimetil arginina assimétrica (ADMA), independentemente de mudança no perfil lipídico, estresse oxidativo ou isoflavonas\textsuperscript{20}.

A progressão da DRC também pode estar relacionada ao teor de fósforo da dieta, que é baixo em dietas vegetarianas. Isto pode ser explicado pelo fato de que o fósforo de alimentos não processados, tais como carne e aves\textsuperscript{21}, é mais fácil de ser absorvido pelo trato intestinal\textsuperscript{17,22}. Embora esta revisão não tenha sido projetada para avaliar os níveis de fósforo, é importante mencionar que um dos estudos incluídos demonstrou que apenas 1 semana de uma dieta vegetariana levou a uma redução dos níveis de fósforo sérico e FGF-23\textsuperscript{12}. Esta associação também existe com
dietas não estritamente vegetarianas, mas com uma porcentagem maior de proteínas de origem vegetal.

Algumas limitações foram identificadas nos estudos avaliados. Primeiro, o desenho transversal do estudo de Chang et al. (2018) não permite uma associação de causa e efeito. O estudo de Moe et al. (2010) permite uma avaliação mais confiável da intervenção, uma vez que houve um período de washout entre os mesmos participantes, mas o período de intervenção foi curto (7 dias) e o tamanho da amostra, pequeno (n=8). No estudo de Soroka et al. (1998), o acompanhamento foi mais longo (6 meses), mas também teve um tamanho de amostra pequeno (n=9).

O estudo prospectivo, randomizado e controlado de Garneata et al. (2016) foi o estudo com o maior número de participantes e realizado por um tempo mais longo. Os pacientes no braço de intervenção receberam uma dieta vegetariana hipoproteica (VLPD, por sua sigla em inglês; 0,3 g de proteína/kg de corpo ideal/dia) suplementada com cetoanálogos de aminoácidos essenciais. Os autores discutem que os efeitos benéficos da dieta vegetariana parecem ser mediados pela melhora de complicações metabólicas da DRC avançada, como o equilíbrio de nitrogênio, distúrbios do metabolismo mineral, acidose metabólica e inflamação, em vez de pelo impacto na TFG. No entanto, há também algumas limitações do estudo. O grupo controle recebeu uma dieta contendo 0,6 g de proteína/kg por dia, que é incomum em muitas partes do mundo.

Garneata et al. (2016) relatam que o efeito mais benéfico da dieta hipoproteica suplementada com análogos de cetoácido de aminoácidos essenciais pode ser a redução de toxinas urêmicas. Os cetoácidos não têm o grupo amino ligado ao carbono de um aminoácido, permitindo que sejam convertidos em seus respectivos aminoácidos sem fornecer nitrogênio adicional. Uma dieta com 0,3 a 0,4 g de proteína por quilograma por dia, suplementada com cetoácidos e aminoácidos essenciais, reduz a produção de produtos metabólicos potencialmente tóxicos, bem como a carga de potássio, fósforo e possivelmente sódio, enquanto ainda fornece cálcio.

Há evidências de que uma dieta que fornece 0,3 g/kg/dia de proteína vegetal associada a uma mistura de aminoácidos essenciais e cetoanálogos reduziu os níveis de glicose no sangue e a produção de glicose endógena, e melhorou a sensibilidade à insulina em seis pacientes com DRC estágios 4 e 5, corroborando os benefícios de uma dieta vegetariana.

Em conclusão, há poucas evidências comparando dietas vegetarianas e não vegetarianas em adultos com DRC em tratamento não-dialítico, e apenas um estudo relatou efeitos significativos na TFG. São necessários estudos adicionais para avaliar os benefícios de dietas vegetarianas por meio de ensaios clínicos randomizados controlados de larga escala para possível inclusão em recomendações clínicas para o manejo da DRC. Para alcançar um resultado confiável, seria interessante tomar medidas para garantir a adesão dos participantes à dieta.

**Aplicação prática**

A aplicação prática deste trabalho é reunir estudos que avaliem as dietas vegetarianas para o manejo da DRC. A VLPD vegetariana suplementada com cetoanálogos é uma opção para melhorar alguns parâmetros importantes na evolução da doença, porém são necessários estudos adicionais para determinar se ela é superior a outros tipos de dieta.

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento públicas, comerciais ou sem fins lucrativos.

**Conflito de interesse**

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

**Referências**

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. Lancet. 2017 Mar;389(10075):1238-52.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016 Jul;11(7):e0158765.
3. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. Am J Kidney Dis. 2020 Sep;76(3 Suppl 1):S1-S107.
4. Anderson CAM, Nguyen HA, Rifkin DE. Nutrition interventions in chronic kidney disease. Med Clin North Am. 2016 Sep;100(6):1265-83.
5. Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. Soya protein attenuates abnormalities of the renin-angiotensin system in adipose tissue from obese rats. Br J Nutr. 2012 Jan;107(1):36-44.
6. Iwasaki K, Gleiser CA, Masoro EJ, McMahan CA, Seo EJ, Yu BP. The influence of dietary protein source on longevity and...
1. Cases A, Cigarrán-Guldris S, Mas S, Gonzalez-Parra E. Vegetable-based diets for chronic kidney disease? It is time to reconsider. Nutrients. 2019 Jun;11(6):E1263.

2. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. Nephron. 2015 Mar;130(2):92-8.

3. Goldirs SC, Parra EG, Amenós AC. Gut microbiota in chronic kidney disease. Nefrologia. 2017 Feb;37(1):9-19.

4. Salmean YA, Segal MS, Langkamp-Henken B, Canales MT, Zello GA, Dahl WJ. Foods with added fiber lower serum creatinine levels in patients with chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2013 Dec;23:e29-e32.

5. Cupisti A, Ghiadoni L, D’Alessandro C, Kardasz I, Morelli E, Panichi V, et al. Soy protein diet improves endothelial dysfunction in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant. 2007 Jan;22(1):229-34.

6. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Aug;4(8):1370-3.

7. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Mar;5(3):519-30.

8. Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, Yang W, Zhang X, Sozio SM, et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort study. J Ren Nutr. 2012 Jul;22(4):379e1-388.e1.

9. Rigalleau V, Combe C, Blanchetier V, Aubertin J, Aparicio M, Ginet H. Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate. Kidney Int. 1997 Apr;51(4):1222-7.