

Introdução

A justificação e pertinência do tema desta tese de mestrado e a respectiva revisão teórica será feita segundo o seguinte esquema:

- A. Justificação do título da tese de mestrado
- B. Finalidade do estudo
- C. Material e métodos
- D. Importância do tema e necessidade do estudo nesta área
- E. Revisão da literatura sobre o tema
- F. Conclusões finais

A. Justificação do título da tese de mestrado

A obesidade é um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI (WHO 2008). Para tentar travar esta epidemia é necessária uma abordagem bipartida com implementação de actividade física e a prescrição de medidas dietéticas. Apesar das co-morbilidades associadas à obesidade, as intervenções dietéticas não são, muitas vezes, tidas como uma medida terapêutica válida e eficaz e são, geralmente, vistas com desconfiança por parte da comunidade médica. As dietas hiperproteicas, em particular, são empiricamente consideradas como um tipo de abordagem perigoso pelo risco de lesão renal, independentemente da evidência científica disponível.

Esta monografia intitulada “Efeitos de uma dieta hiperproteica a nível renal” tem com objectivo fazer uma revisão bibliográfica da evidência que apoie, ou

contradiga, a crença de que as dietas hiperproteicas aumentam o risco de lesão renal, ou que são elas próprias causadoras dessa mesma lesão.

B. Finalidade do estudo

Esta tese tem como finalidade a revisão teórica dos efeitos de uma dieta hiperproteica a nível da saúde renal, e foi elaborada como parte da fundamentação de um estudo que visa testar a “Eficácia Clínica de uma Dieta Hipoglucídica e Hiperproteica, num grupo de Doentes Obesos com comorbilidades médicas, enviados a uma Consulta de Obesidade”, e que tem como destino final servir como parte da base teórica envolvida no desenvolvimento de uma Tese de Doutoramento.

Assim, para a elaboração desta revisão teórica, o fio condutor desta teve em conta os seguintes objectivos principais:

1. Enumerar e avaliar as possíveis implicações renais provenientes do uso de dietas de alto teor proteico.
2. Estudar se essas alterações se traduzem clinicamente de forma a constituírem contra-indicação para o seu uso.
3. Realçar as áreas deste tema em que a evidência não é conclusiva, e sobre as quais são necessárias estudos adicionais.

C. Material e Métodos

Foi efectuada uma pesquisa electrónica nas seguintes bases de dados: PubMed, Medline, Medscape, Google Scholar e Cochrane. A estratégia de pesquisa nestas bases consistiu na utilização de três conjuntos de palavras:

- a) palavras relativas ao fenómeno em estudo: high-protein; diet; diets; ketogenic; low-carb; protein; weight loss; obesity;
- b) palavras alusivas ao objecto visado pelo fenómeno em estudo: kidney; renal function; glomerular filtration rate; proteinúria; ketosis; blood pressure; lithiasis.
- c) palavras de pesquisa relativas à epidemiologia do problema: obesity; epidemiology; Portugal.

As palavras dos grupos a), b) e c) foram associadas intra e inter-grupo com o recurso a operadores booleanos e limitadores de texto de forma a obter estudos relevantes. Não foi feita restrição da data na pesquisa. Foi dada primazia a estudos efectuados em humanos. Não foi feita restrição no idioma da pesquisa.

Na base de dados Medscape fez-se uma pesquisa de artigos relevantes por directório, nomeadamente no directórios “Nutrition” e “Weight Management”..

D. Importância do tema e necessidade do estudo nesta área

A obesidade constitui um problema de saúde pública a nível mundial, responsável por 2-8% dos custos com a saúde a nível europeu, e envolvida em 10-13% das mortes nesta região ^(WHO 2008). Em Portugal, 39.4% da população entre os 18 e os 64 anos têm excesso de peso, ou seja, apresentam um índice de massa corporal (IMC) compreendido entre 25.0 e 29.9, e 14.2% desses indivíduos são obesos – IMC igual ou superior a 30 ^(Carmona 2008). A obesidade é um importante factor de risco para a insuficiência renal, especialmente em

doente diabéticos e hipertensos. Mesmo indivíduos normoponderais com uma disposição de tecido adiposo de predomínio central têm um risco maior de terem uma taxa de filtração glomerular alterada. Há mesmo descrições de uma glomerulopatia relacionada com a obesidade cuja etiologia pode prender-se com o facto de o tecido adiposo ser uma fonte de hormonas, entre as quais a angiotensina, a renina e a leptina, que podem influenciar a função renal e a tensão arterial. Alguns mediadores inflamatórios como o TNF- α , IL-6, resistina ou outros também são secretados pelo tecido adiposo. Estes contribuem para a inflamação crónica, aterosclerose generalizada e, provavelmente, insulinoresistência.

A perda de peso tem efeitos benéficos na nefropatia proteinúrica, como foi comprovado por um estudo controlado. Viu-se também que uma redução de cerca de 25kg num doente obeso diabético reduziu a proteinúria em 84% e, após perda progressiva de peso, levou à normalização de um valor ligeiramente aumentado de creatinina. Dois estudos de caso também relatam uma melhoria parcial e a estabilização da insuficiência renal de dois doentes dialisados após perda de peso. Este problema, aliado à necessidade imperativa de perda de peso, tem levado a que, cada vez mais, se tenha vindo a experimentar com métodos alternativos de redução ponderal. As dietas hiperproteicas têm-se tornado especialmente populares, e apesar de este recente interesse por este tipo de dietas, a preocupação relativamente a potenciais efeitos adversos por elas causados já existe há décadas, nomeadamente, porque há um conjunto de fundamentos teóricos segundo os quais as dietas hiperproteicas podem induzir alterações clinicamente importantes, em particular, na função e saúde renal. A quantidade de pessoas

que adere a este tipo de dietas com o intuito de perder peso é desconhecido e o número destes indivíduos que possui algum tipo de doença renal crónica permanece uma incógnita. No entanto, se tivermos em conta a elevada prevalência de doença renal crónica e a maior probabilidade, por parte da população obesa, para desenvolver uma doença renal como consequência de condições associadas com a obesidade, como a hipertensão e a diabetes mellitus, rapidamente se vê que este assunto tem importantes implicações em termos de saúde pública.

Esta revisão, após uma consideração geral, faz uma análise sumária dos princípios subjacentes às dietas hiperproteicas como mecanismo de perda de peso, assim como da evidência relativa à sua eficácia e às limitações inerentes a este tipo de estudos. Em seguida, será feita a revisão dos efeitos ao nível de função hemodinâmica renal, excreção proteica urinária, balanço electrolítico e de fluidos, tensão arterial, nefrolitíase e patologia óssea e de vários processos metabólicos em indivíduos com função renal normal e com doença renal crónica.

E. Revisão da literatura

Actualmente não há consenso relativamente ao que define uma dieta hiperproteica. As indicações actuais afirmam que um consumo de 0,8 g/kg/d de proteínas é suficiente para suprir as necessidades nutricionais de, virtualmente, toda a população ^(Institute of Medicine 2002), apesar das dietas ocidentais superarem este valor ^(Smit 1999, Wright 2004). De forma a permitir esta revisão, e de acordo com a composição proteica das dietas hiperproteicas mais populares, foi definida uma dieta hiperproteica como aquela em que:

- 1) Mais de 25% do aporte calórico diário é proveniente de uma fonte proteica
- 2) O consumo proteico diário excede os 1,5g/kg (no indivíduo com o peso estabilizado - no caso de balanço energético negativo o valor deve ser menor)

Apesar da maior parte dos estudos recorrer à unidade de g/kg no que diz respeito à ingestão proteica, esta abordagem pode não ser a melhor quando se trata de avaliar o efeito na função renal. Assim sendo, mais importante que a quantidade relativa de proteínas na dieta será a quantidade total de proteínas (e de metabolitos destas) a que cada nefrónio é exposto, pois como o número de nefrónios permanece constante, independentemente das alterações de peso do indivíduo, o consumo de uma certa quantidade de proteínas pode já não encaixar, necessariamente, na definição de dieta hiperproteica mas, mesmo assim, induzir alterações da função renal.

E.1. Limitações

1. Como as intervenções dietéticas a longo prazo são metodologicamente difíceis de concretizar, o efeito a longo prazo em humanos tem de ser extrapolado a partir de estudos a curto e médio prazo ou a partir de estudos de coorte observacionais.
2. As dietas de perda de peso têm uma natureza intermitente ou limitada no tempo e são, geralmente, limitadas a populações obesas. Os efeitos das dietas a curto prazo podem ser consideravelmente diferentes daqueles causados por dietas hiperproteicas menos dramáticas mas mais prolongadas.

3. De acordo com o objectivo do estudo, os efeitos das dietas hiperproteicas vai estar dependente, até um certo ponto, do consumo de proteínas por parte do grupo de controlo.

E.2. Fundamentação e eficácia

Um princípio comum subjacente a todas as dietas de alto teor proteico é o de que a fonte, mais do que a quantidade de calorias, é o mais relevante no que diz respeito a perda de peso, vindo daí a recomendação de contar hidratos de carbono ao invés de contar calorias ^(Atkins 1999). Segundo este modelo, um consumo excessivo de hidratos de carbono leva a um aumento na secreção de insulina, o que promove a formação de tecido adiposo e, conseqüentemente, aumento de peso. Com base nisto, e apesar de existirem algumas variações, a maioria das dietas de alto teor proteico defende que os hidratos de carbono em geral devem ser evitados, sendo o aporte nutricional compensado pelo consumo de alimentos ricos em proteínas e em gorduras. Os hidratos de carbono a ser evitados não só incluem aqueles encontrados em alimentos altamente processados mas também, consoante a dieta, num grande número de frutos, vegetais e cereais. Para além disso, os alimentos ricos em proteínas recomendados por estas dietas são tipicamente de origem animal e não vegetal, pois os últimos contêm níveis de hidratos de carbonos demasiadamente elevados ^(Atkins 1999). Algumas dietas também recomendam o uso de suplementos nutricionais para evitar uma possível deficiência de micronutrientes. As recomendações de aporte proteico neste tipo de dietas variam entre 71 e 162 g/d, ou entre 28% e 64% do aporte energético, estando a ingestão de hidratos de carbono limitada a 7 a 56 g/d, ou 3% a 16% do aporte

energético total ^(St Jeor 2001). No entanto, estas limitações podem ser suavizadas à medida que o programa de perda de peso avança.

A permissão de que as dietas de alto teor proteico são mais eficazes que as dietas ditas normais baseiam-se em duas explicações possíveis: Primeiro, a de que uma dieta com alto teor proteico suprime o estímulo da fome, isto apesar de outros factores dietéticos como o conteúdo de fibra ou índice glicémico nem sempre serem controlados. Não existe, também, evidência deste efeito a longo prazo; Segundo, foi proposto que este tipo de dietas aumente os gastos em termos energéticos, talvez pela maior necessidade energética para a síntese proteica ^(Eisenstein 2002). No entanto, este ponto permanece controverso ^(Luscombe 2003). Uma meta-análise de 2003 sobre a eficácia de dietas pobres em hidratos de carbono (muitas das quais com alto teor proteico) numa amostra altamente heterogénea de 107 estudos, mostrou que a perda de peso estava relacionada com uma diminuição do aporte calórico e com a duração da dieta, e não com a redução da quantidade de hidratos de carbono em si ^(Bravata 2003).

Estudos randomizados que estudaram a eficácia a longo prazo (>4 meses) das dietas de alto teor proteico em indivíduos obesos com função renal normal mostraram que os indivíduos obesos com dietas randomizadas de baixo teor de hidratos de carbono e alto índice proteico, em que a ingestão de proteínas constituía entre 22% e 28% do aporte calórico, perderam aproximadamente 3 a 6kg mais do que aqueles indivíduos que seguiram uma dieta convencional ^(Skov 1999, Brehm 2003, Samaha 2003). No entanto, um estudo Australiano de 4 meses em que as proteínas constituíam 30% do aporte calórico não encontrou diferenças na perda de peso ^(Luscombe 2003). Estudos mais longos (até um ano) não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito a perda de

peso (Stern 2004, Foster 2003). Mas, apesar de bem desenhados, estes estudos estavam todos limitados pela impossibilidade de serem estudos cegos, pelos níveis de desistências e pela ausência de confirmação relativamente ao cumprimento da dieta. Assim sendo, a afirmação de que as dietas de alto teor proteico são superiores às dietas convencionais no que diz respeito a perda de peso não está comprovada. No entanto, a popularidade crescente destas dietas obriga a que qualquer clínico perceba as suas implicações na saúde dos seus utentes, nomeadamente ao nível da função renal, quer no rim saudável, quer no doente insuficiente renal crónico.

E.3. Efeitos a nível renal

E.3.a. Efeitos hemodinâmicos

A ingestão proteica, em contraste com a ingestão de gorduras ou de hidratos de carbono, influencia a hemodinâmica renal, quer em humanos como em animais (Kasiske 1986, Alavi 1995, Pitts 1944, Brenner 1982, Kontessis 1990). Assim sendo, a ingestão proteica, alimentar ou através de infusão endovenosa de aminoácidos, aumenta de forma aguda a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo sanguíneo renal em até 100% em relação ao nível basal (Pitts 1944, Castellino 1988, Premen 1989, Graf 1983, Chan 1988, O'Connor 1976, Solling 1986, Bosch 1983). Uma dieta de alto teor proteico parece ter efeitos semelhantes a nível qualitativo ou até quantitativo (Brandle 1993,1996, Pullman 1954, Bergstrom 1985, Viberti 1987), apesar de afectarem, de forma diferente, indivíduos de idades e sexos diferentes (Wagner 2007). Este tipo de dietas também parece aumentar o volume renal e o peso do rim (Skov 1999, Mackay 1928, Hammond 1998). O que grande parte da evidência actual (Castellino 1988, Pullman 1954, Brandle 1993, Bergstrom 1985, Skov 1999, Wetzels 1988) sugere, é que uma diminuição da

ingestão proteica se traduz numa redução da TFG e do fluxo sanguíneo renal, assim como do volume renal (Skov 1999). Isto é visto tanto em estudos em animais (Ichikawa 1980) como em humanos (Arroyave 1961), em que indivíduos malnutridos em termos proteicos sofrem aumentos substanciais na TFG após a introdução de proteínas à sua dieta. Estudos realizados concluíram que a TFG e o fluxo sanguíneo renal tem uma relação directa com a quantidade de proteínas na dieta (Rodríguez 1988, Giordano 1994) e as proteínas do tipo animal parecem ser as que têm um efeito mais pronunciado a nível renal, seguidas pelas lactoproteínas e, finalmente, pelas proteínas do tipo vegetal (Kontessis 1990, Wiseman 1987, Bilo 1989). Isto pode ser explicado pelas diferenças na composição dos aminoácidos ingeridos ou na absorção intestinal e passagem pelo sistema porta (Goldberg 1962). Os aminoácidos metabolizados preferencialmente nas regiões esplâncnicas aparentam ser mais eficazes a induzir estas alterações do que os metabolizados em zonas mais periféricas (Premen 1989, Claris-Appiani 1988, Lee 1982). No entanto, a questão sobre se o mecanismo que despoleta estas alterações é sistémico ou local e intra-renal permanece sem resposta (Kontessis 1990, Castellino 1988, Premen 1989, Seney 1987, Woods 1993).

Estas mudanças ao nível de hemodinâmicas fazem com que o rim seja capaz de excretar uma maior quantidade de produtos nitrogenados, resultantes do metabolismo proteico aumentado, mas a longo prazo podem ter consequências adversas. A “Hipótese de Brenner” (Brenner 1982) postula que uma ingestão proteica aumentada induz uma lesão glomerular mediada hemodinamicamente pelo aumento da pressão e do fluxo intraglomerular. Isto leva a alterações patofisiológicas que, a longo prazo, causam lesão glomerular progressiva e esclerose, especialmente em rins com patologia subjacente. No entanto, o

efeito hemodinâmico a longo prazo de uma dieta de alto teor proteico no rim saudável não é bem compreendido. Ratos alimentados com uma dieta rica em lactoproteínas durante 6 meses não apresentaram manifestação alguma de doença renal no exame histológico, apesar de sofrerem mudanças dramáticas a nível de composição corporal em relação ao grupo controlo (Lacroix 2004). Um coorte prospectivo de 10 anos que envolveu mulheres de meia idade não encontrou nenhuma relação entre dietas de alto teor proteico e um risco aumentado de declínio de função renal (Knight 2003). Apesar disto, existe ainda um risco teórico relativamente a dietas de alto teor proteico. Um grupo particularmente susceptível será o de indivíduos obesos, que começam a apresentar hiperfiltração glomerular e hiperemia de base (Chagnac 2000,2003, Ribstein 1995, Brochner-Mortensen 1980, Henegar 2001), e apesar deste tipo de dietas poder, potencialmente, amplificar a hipertensão intraglomerular e o dano subsequente, este assunto não tem sido estudado directamente, houve um estudo que comparou dietas de alto teor proteico e baixo teor em gorduras *ad libitum* em indivíduos com excesso de peso (Skov 1999) e que mostrou só um aumento ligeiro da TFG, passados 6 meses, no grupo a fazer a dieta hiperproteica, apesar de estes valores poderem ter sido influenciados pela perda de peso concomitante. Outra hipótese pela qual as dietas hiperproteicas podem ser deletéricas a nível renal é devido ao seu conteúdo dietético excessivo de produtos finais de glicosilação avançada (AGE) (Bohlender 2005) que têm uma acção nefrotóxica directa, e o facto de um maior aporte de aminoácidos estimular a formação de ACEs in situ. No entanto, a quantidade de ACEs na dieta está dependente do tipo de proteínas ingeridas e da forma de preparação das refeições em que estas se encontram (Uribarri 2006).

A resposta hemodinâmica a uma ingestão aguda ^(Chan 1988) ou crónica ^(Bilo 1989, Schaap 1987) de um alto nível de proteínas é, provavelmente, semelhante em pessoas com doença renal crónica. Alguns autores sugerem que uma dieta hiperproteica pode levar a uma aceleração do declínio da função renal em indivíduos com doença renal crónica subjacente ^(Knight 2003) com ingestões proteicas de, pelo menos 90g/d, possivelmente devido aos mecanismos discutidos anteriormente. Os efeitos a longo prazo de uma dieta hiperproteica na função renal de um doente renal crónico pode ser extrapolado da vasta literatura relativa aos efeitos renal de uma restrição proteica dietética ^(Klahr 1994, Mitch 1984, Ihle 1989, Locatelli 1991, Pedrini 1996). Apesar da evidência que apoia a restrição proteica nestes doentes não ser inequívoca ^(Pedrini 1996), é consensual que um consumo baixo de proteínas abrande o ritmo de declínio da função renal, apesar de apenas de uma forma ligeira ^(Kasiske 1998).

Com base nisto, é de esperar que as dietas hiperproteicas induzam aumentos significativos na TFG e no fluxo sanguíneo renal, e que essas alterações tenham efeitos deletéricos na função renal, como se vê sob várias condições experimentais. No entanto, o impacto de uma dieta hiperproteica no rim de um indivíduo obeso saudável, que adere a este tipo de dietas por períodos relativamente curtos, não está bem estabelecida no presente.

E.3.b. Proteinúria

A proteinúria tem vindo a ser reconhecida como um indicador preditivo da progressão da doença renal, em pessoas com doença renal crónica subjacente ^(National Kidney Foundation 2002), para além de um factor de risco cardiovascular e de mortalidade em populações saudáveis ou não ^(Gerstein 2001, Hillege 2002, Yuyun 2004). Assim sendo, o facto de uma dieta hiperproteica poder alterar a excreção

urinária de proteínas é de uma importância clínica directa. Os dados epidemiológicos relativos a este assunto não têm sido consensuais, com um estudo holandês a concluir que o risco para microalbuminúria aumenta progressivamente com o aumento da ingestão proteica diária (Hoogeveen 1998), e um estudo americano que defende que a ingestão proteica é um factor de risco para microalbuminúria só em indivíduos com diabetes e hipertensão (Wrona 2003). Um outro estudo realizado não encontrou nenhuma relação entre albuminúria e a ingestão proteica (Metcalf 1993). No entanto, nenhum destes estudos foi capaz de controlar totalmente variáveis de confundimento como os antecedentes tabágicos, doença renal prévia, diabetes ou obesidade. Além disso, também não foram tidos em conta os diferentes tipos de proteínas na dieta. Seis meses de uma dieta hiperproteica hipoglucídica (quantidade de proteínas não mencionada) não alteraram a proteinúria em indivíduos obesos saudáveis, apesar da adesão à dieta ter sido questionável (Westman 2002). Para além disso, uma ingestão aguda de proteínas ou uma infusão de aminoácidos não causou alterações em termos de albuminúria num coorte saudável de oito indivíduos (Solling 1986). Por outro lado, um estudo randomizado de homens saudáveis mostrou que um consumo de uma dieta hipoproteica (43g/d) durante 3 semanas reduziu a albuminúria para metade em comparação com uma dieta hiperproteica (75g/d) (Viberti 1987). A ingestão de uma dieta de alto teor proteico (80g) também mostrou um aumento da excreção urinária de albumina de 3 vezes, independentemente do nível basal de ingestão proteica. Estes achados são apoiados pelos resultados de um estudo transversal de 52 indivíduos saudáveis onde se viu que a excreção urinária basal de albumina diária era mais elevada em omnívoros (10,6mg), comparada com lactovegetarianos

(7,2mg) e vegetarianos (6,2mg) ^(Wiseman 1987). Predictivamente, os omnívoros terão comido mais proteína animal do que vegetal, e mais proteína total. Um estudo que envolveu 17 homens saudáveis mostrou que uma dieta constituída por proteínas estritamente animais (1 g/kg/d, ou ~80g/d) aumentou a excreção urinária de albumina em 130% em comparação com uma dieta de ingestão proteica equivalente, mas em que a base era proteína de origem vegetal (Kontessis 1990).

O efeito da ingestão proteica na proteinúria e na excreção de albumina também foi estudado em doentes com insuficiência renal crónica, estando os estudos epidemiológicos nesta área focados exclusivamente em populações com Diabetes Mellitus tipo 1. Dois pequenos estudos chegaram a conclusões conflituosas na relação entre uma dieta hiperproteica e a proteinúria ^(Riley 1998, Kalk 1992). Um estudo europeu de 2696 indivíduos concluiu que existe uma associação positiva entre a albuminúria e uma ingestão proteica igual ou superior a 20% do consumo energético total e entre a albumina e o consumo de proteínas total e de proteínas animal, mas não de vegetal ^(Toeller 1997). Neste estudo, no entanto, não foi controlado o sexo nem a existência de doença renal na população alvo. Em modelos humanos com rins vestigiais hiperfiltrantes, foi demonstrado que indivíduos com rins unilaterais e função renal basal variável tinham níveis basais de albuminúria aumentados desproporcionalmente após uma ingestão proteica aguda (150g de proteínas) ou crónica (1.6 g/kg/d por 4 semanas) ^(Amore 1985, Coppo 1988). Um par de estudos mais pequenos chegaram a conclusões semelhantes após a comparação de uma dieta hiperproteica (80 a 90 g/d ou 1.8 g/kg) com uma dieta hipoproteica (30 a 40 g/d ou 0.6 g/kg) durante 4 semanas ^(Wetzels 1988, Bilo 1989, Schaap 1987). Também foi afirmado que o

consumo de dietas hiperproteicas potencia a excreção de albumina em doentes com síndrome nefrótica (Kaysen 1986).

No geral, o estudo de pessoas com função renal normal ou diminuída apoia a afirmação de que uma dieta hiperproteica aumenta a excreção proteica urinária. Da mesma forma que acontece com a hemodinâmica, também aqui a proteína animal parece ter um efeito mais pronunciado. Uma análise destes estudos é dificultada pelas diferenças ao nível da qualidade das proteínas da dieta (animal vs vegetal), ao nível da fracção mensurável dos diferentes estudos (albumina ou proteína total) e ao nível da definição da dieta hiperproteica (quantidade total vs percentagem da ingestão calórica). Para além disso, a falta de seguimento destes doentes faz com que seja difícil determinar o significado clínico de aumento da proteinúria induzido pela dieta. Uma importante questão que ainda não tem resposta é a de que se uma dieta hiperproteica aumenta a proteinúria em indivíduos obesos, que podem já ter níveis supranormais de proteinúria relativamente a um grupo controlo (Chagnac 2000,2003, Mimran 1994, Valensi 1996, Solerte 1999, Scaglione 1995).

O mecanismo pelo qual o consumo de uma dieta de alto teor proteico altera a proteinúria não é ainda totalmente compreendido. É sabido que a excreção proteica urinária é regulada pela filtração ao nível do glomérulo e pelo seu manuseamento pelas células tubulares epiteliais renais. Estudos feitos mostraram que uma dieta hiperproteica não danifica a barreira de filtração glomerular (Chan 1988). Por outro lado, a ausência de um aumento nos níveis de β 2-microglobulina nos casos em que há um aumento da excreção de albumina urinária e de imunoglobulina G tem sido usada como argumento contra uma deficiência ou uma alteração a nível tubular (Viberti 1987, Amore 1985, Coppo 1988). Este

último achado também foi visto quando se comparou o efeito de proteínas do tipo animal com vegetal (Kontessis 1990). No entanto, a utilidade destas moléculas de alto peso molecular tem sido questionada no que diz respeito à capacidade para discriminar entre o manuseamento proteico a nível glomerular e tubular (Russo 2002).

E.3.c. Balanço ácido-base, de fluidos e electrolítico

As dietas hiperproteicas com o intuito de perda de peso são, invariavelmente, hipoglicídicas e a ingestão deste tipo de dietas podem levar a um estado cetogénico e cetónico (Foster 2003, DeHaven 1980, Azar 1963, Benoit 1965, Yang 1976, Pilkington 1960). A cetogénese tem sido vista como benéfica neste tipo de dietas pela supressão da fome associada a ela. No entanto, a cetose por défice de hidratos de carbono tem implicações importantes no que diz respeito à homeostase de fluidos e electrolítica. Estudos realizados com indivíduos obesos saudáveis confirmaram que a indução de cetonémia é resultante do défice de hidratos de carbono e não simplesmente do restrição calórica (DeHaven 1980, Yang 1976). Esta cetose persiste, provavelmente, enquanto esse estado de défice de hidratos de carbono também persistir, apesar de não existirem estudos a longo prazo que confirmem esta teoria, e de alguns estudos sobre dietas hiperproteicas terem visto que, a longo prazo, o nível de cetose tem tendência a diminuir. No entanto, esta redução poderá dever-se à reintrodução gradual de hidratos de carbono na dieta (Foster 2003, Yancy 2004).

Estudos feitos em regime de internamento confirmam que a cetonúria é também acompanhada por natriúrese significativa e perda efectiva de sódio (DeHaven 1980, Azar 1963, Yang 1976, Bloom 1962,1963, Sigler 1975, Apfelbaum 1981), que é especialmente relacionada com uma deficiência de hidratos de carbono (Bloom

¹⁹⁶²) e, nestes casos, a reposição exógena de sódio não parece ser particularmente eficaz a normalizar o balanço de sódio ^(Bloom 1962). As perdas urinária de sódio tem tendência a serem maiores nos primeiros dias (244 mEq em 3 dias num estudo ^(Bloom 1963)), e vão decrescendo subsequentemente ao longo do tempo ^(Bloom 1963, Sigler 1975). A natriurese e diurese concomitante poderá explicar alguma da perda de peso inicial ^(Azar 1963, Bloom 1962), assim como alguns dos sintomas ortostático que são comuns aos indivíduos que fazem este tipo de dietas. A medição meticulosa dos electrolitos urinários de 9 mulheres obesas em cetogénese por jejum prolongado concluiu que as perdas de sódio urinário se devem a uma cobertura catiónica obrigatória provocada pela perda aniónica de uma grande quantidade de ácidos orgânicos, principalmente cetoácidos, na urina ^(Sigler 1975). Este achado é apoiado pelo facto de uma administração isolada de hidratos de carbono (que resolve a cetose) resolver a natriurese ^(Azar 1963, Sigler 1975, Bloom 1962). A redução nas perdas de sódio vistas ao longo do tempo pode estar relacionada com o aumento da excreção urinária de amónia, que substitui o sódio como o catião urinário obrigatório ^(Sigler 1975).

Informação relativamente ao efeito sobre outros electrólito é escassa. Uma dieta hipocalórica hipoglicídica parece induzir kaliurese ^(Bloom 196, 1963), mas que pode ser compensada com suplementação de potássio ^(Bloom 1963). Dietas semelhantes não mostraram sinais de perdas urinárias significativas de potássio, cálcio, magnésio ou fósforo ^(DeHaven 1980, Benoit 1965, Sigler 1975, Bloom 1962), apesar de estes resultados entrarem em conflito com a maior parte da literatura relativa a dietas hiperproteicas e o risco de litíase renal. Esta informação contraditória pode estar relacionada com as diferenças na duração dos estudo. Em termos sérico, as dietas hiperproteicas podem alterar ligeiramente os níveis

dos electrolitos mas sem apreciação clínica (Westman 2002, Bloom 1963, Reddy 2002). O facto de esta informação ter sido como base estudos sobre dietas hipocalóricas não deve minimizar a sua importância para a problemática das dietas hiperproteicas pois a cetose pode ocorrer em qualquer dieta em que haja um défice de hidratos de carbono, independentemente da ingestão calórica total.

A evidência de que as dietas hiperproteicas induzem um estado de acidose metabólica é conflituosa (Westman 2002, Benoit 1965, Reddy 2002, Ball 1997, Greenhaff 1988) e não existem estudos a longo prazo relativamente a este problema. Há também o risco teórico de que um aumento na produção de ureia, devido a uma dieta hiperproteica, poder estimular o consumo de água como resultado de aumento da osmolaridade plasmática ou de um défice de concentração pelo aumento da excreção urinária de ureia. No entanto, este tipo de comportamento não foi observado nem em humanos nem em cães que seguiam este tipo de dieta (Levinsky 1959, Luft 1983).

O impacto em termos de equilíbrio ácido-base, fluidos e electrólitos deste tipo de dietas no doente renal crónico ainda não foi cuidadosamente examinado. No entanto, os riscos teórico obvios nesta população incluem distúrbios electrolíticos sérios, depleção de volume e acidose metabólica. Para além disso, estes distúrbios podem ser potenciados pelo efeitos de alguma medicação que estes indivíduos estejam a fazer e que é comum nesta população, tais como diuréticos ou inibidores da enzima de conversão de angiotensina

E.3.d. Tensão arterial

Os padrões dietéticos podem modular a pressão sanguínea – um factor de risco reconhecido para a progressão de doença renal ^(NKF 2002). Uma dieta que enfatize o consumo de frutos, vegetais, e laticínios de baixo teor em gordura e que contenha níveis reduzidos de gordura, colesterol e sódio consegue, comprovadamente, reduzir dramaticamente os níveis de pressão sanguínea sistólica e diastólica em indivíduos obesos hipertensos ^(Appel 1997, Sacks 2001). No entanto, as dietas hiperproteicas são, muitas vezes, ricas em gorduras e em sódio e relativamente pobres em termos de fruta, vegetais e cereais. Apesar disto, os estudos disponíveis não demonstraram que o consumo de uma refeição hiperproteica ^(Amore 1985) ou que a manutenção de uma dieta de alto teor proteico ao longo de vários meses ^(Bhrem 2003, Samaha 2003, Foster 2003, Yancy 2004) afecte de forma adversa a tensão arterial em comparação com dietas hipolipídicas. Não esquecer que em todos estes estudos houve uma perda de peso que pode ter mascarado algum efeito na tensão arterial induzido pela dieta, visto que a perda de peso diminui a tensão arterial de forma independente ^(Reisin 1978).

Para além disso, as dietas hiperproteicas tem sido associadas com casos de hipotensão ortostática. Indivíduos saudáveis que foram postos numa dieta hiperproteica por mais de um mês desenvolveram reduções sintomáticas na pressão arterial de até 30mmHg na tensão arterial sistólica e de 15mmHg na diastólica ^(DeHaven 1980, Bloom 1963). Também foram relatados reduções nos níveis de noradrenalina sérica até 2 minutos após o início do episódio de ortostatismo. Estudos intervencionais a longo prazo sobre o efeito de dietas hiperproteicas não descrevem casos de ortostase na sua população alvo ^(Samaha 2003, Foster 2003), o que levanta a questão sobre a possibilidade de a natureza hipocalórica de

algumas dietas dos estudos, terem alguma influência no desenvolvimento da hipotensão ortostática. Apesar de tudo isto, as alterações em termos de tensão arterial e as sequelas relativas ao uso de dietas hiperproteicas são clinicamente relevante para a população com doença renal crónica e requerem a realização de mais estudos.

E.3.e. Nefrolitíase e Patologia Óssea

Existe alguma preocupação de que as dietas hiperproteicas possam aumentar a propensão renal para a litíase, que é uma causa comum de morbidade, e que possa progredir para doença renal crónica e consequente falência renal (USRDS 2004). A evidência experimental parece apoiar esta hipótese. Estudos em animais (Amanzadeh 2003) e em humanos (Riley 1998, Allen 1979, Zemel 1981, Kok 1990, Breslau 1988, Hegsted 1981) demonstraram que um consumo elevado de proteína animal leva a hiperuricosúria, hipercalciúria e hipocitratúria para além de reduzir o pH urinário – todos factores de risco para a litíase. Este achados foram confirmados por um estudo comparativo de 10 indivíduos saudáveis em que foram comparados especificamente os efeitos de uma dieta hiperproteica (170g/d) e hipoglicídica com uma dieta standard (teor proteico 91g/d) (Reddy 2002). A formação de uma carga ácida urinária aumentada gerada por uma dieta rica em aminoácidos sulfurosos pode ter um importante papel patofisiológico neste processo (Reddy 2002, Lemann 1986, Sutton 1979). Apesar de tudo, os ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos de uma dieta hiperproteica na litíase renal são inconclusivos, muito pela dificuldade em assegurar o cumprimento da dieta ou em isolar o efeito específico causado pela ingestão proteica (Hiatt 1996, Borghi 2002). A evidência epidemiológica também é conflituosa. Um estudo de coorte prospectivo realizado em homens idosos, encontrou uma associação entre um maior

consumo de proteínas animais e o risco para a litíase inaugural ou recorrente (Curhan 1993), apesar de esta relação não ser necessariamente linear. Um estudo de desenho semelhante, mas tendo como população alvo um grupo mais jovem de mulheres, publicado pelos mesmos investigadores, já não demonstrou a mesma relação ou terá mesmo mostrado uma relação inversa (Curhan 2004).

As dietas hiperproteicas tem sido associadas a reduções na densidade óssea (New 2000), aumento da reabsorção óssea (Amanzadeh 2003, Lemann 1986, Kerstetter 1999) e fracturas (Feskanich 1996), apesar de nem todos os estudos estarem de acordo (Bowen 2004, Ginty 2003, Munger 1999). Diferenças ao nível de conteúdo dietético, idade, e estado nutricional de base podem ajudar a explicar as diferenças em termos de achados. Foi demonstrado que um aporte inadequado de minerais alcalinizantes em termos de frutos e de vegetais tem um impacto adverso na saúde óssea (Alexy 2005) e, possivelmente, as alterações do turnover ósseo vistas nestes tipos de dietas podem dever-se ao facto de que muitas das dietas hiperproteicas, sendo também cetogénicas, limitarem a ingestão destes tipos de alimentos (Johnston 2006). Por outro lado, uma dieta rica em minerais e de baixo teor proteico parece ter um efeito ósteo-protector (Lin 2003).

Apesar da falta de evidência científica, não há nenhuma razão que possa fazer pensar que o consumo de uma dieta hiperproteica não leve a um aumento do risco para nefrolitíase semelhante em doentes renais crónicos (Schaap 1987). Um número razoável de doenças renais, entre as quais a doença do rim policístico dominante do adulto, a acidose tubular renal tipo 1, e múltiplas doenças hereditárias (Gambaro 2001), estão associadas a um risco aumentado de nefrolitíase, e as dietas hiperproteicas podem exacerbar este risco. Mais uma

vez, o efeito de uma dieta hiperproteica em termos ósseos não está bem descrito em indivíduos com doença renal crónica, apesar da existência de osteodistrofia subjacente nesta população fazer deste assunto uma questão pertinente.

E.3.f. Alterações Metabólicas

Pela ligação positiva entre a hipercolesterolemia total e a progressão da disfunção renal em doentes renais crónicos (Fried 2001, Keane 1988), há um risco renal teórico pelo consumo prolongado de uma dieta hiperproteica. No entanto, estudos humanos randomizados com durações de semanas ou até meses não deram fundamento a esta questão. A maioria da evidência sugere que as dietas hiperproteicas (associadas a uma perda de peso concomitante) induzem uma redução no nível de triglicéridos e um possível aumento nos níveis séricos da HDL, mas sem alterações significativas nos níveis de colesterol total (Skov 1999, Stern 2004, Foster 2003, Yancy 2004).

A gota úrica e, possivelmente, a hiperuricemia também têm sido associados com a doença renal (Talbot 1960, Johnson 1999). O consumo de uma dieta rica em purinas, como são muitas das dietas hiperproteicas, está relacionado com o desenvolvimento de gota úrica (Choi 2004). No entanto, um estudo randomizado não encontrou qualquer aumento nos níveis de ácido úrico em indivíduos obesos sujeitos a uma dieta hiperproteica (22% do consumo energético), apesar da adesão à dieta ter sido questionável (Stern 2004).

Os níveis séricos de homocisteína, que constituem um suposto factor de risco aterotrombótico, estão ligado em termo bioquímicos com o aminoácido metionina (Selhub 1992). Como a carne contém níveis especialmente altos de

metionina, teoricamente, o consumo de altos níveis de proteína animal pode levar a um estado de hiperhomocisteinemia. Apesar desta relação hipotética, não foi encontrada esta associação epidemiológica na população saudável (Jacques 2001, Ward 2000, Haulrik 2002, Stolzenberg-Solomon 1999), e só num estudo foi encontrado um aumento pós-prandial dos níveis de homocisteína (Verhoef 2005). No doente renal crónico, há um distúrbio no metabolismo normal da homocisteína total, resultando num aumento dos níveis desta à medida que a TFG diminui (Friedman 2001, Arnadottir 1996). O facto de uma dieta hiperproteica poder aumentar independentemente os níveis séricos de homocisteína nestes indivíduos com um estado metabólico alterado permanece desconhecido (Luis 2003).

As dietas hiperproteicas que contêm pouca ou nenhuma quantidade de hidratos de carbono tem sido relacionadas com casos de fadiga e de letargia em indivíduos saudáveis (Stern 2004, Yancy 2004, Bloom 1963, Kark 1945). Estes sintomas, para além de um aumento dos níveis circulantes de toxinas urémicas derivadas do metabolismo proteico, podem levar a um agravamento de um síndrome urémico em pessoas com doença renal crónica (Giovannetti 1964).

F. Conclusões Finais

A alta prevalência da obesidade a nível nacional e internacional, a popularidade crescente do uso de dietas hiperproteicas com o intuito de redução ponderal e as potenciais consequências renais deste tipo de dietas numa população que já por si está em risco de desenvolver uma patologia renal, torna imperativo que os prestadores de cuidados se familiarizem com os possíveis riscos deste tipo de abordagem terapêutica.

A evidência científica neste campo é muitas vezes limitada pela ausência de uma definição universalmente aceite que quantifique e qualifique as dietas hiperproteicas; pela escassez de estudos intervencionais rigorosos em humanos a longo prazo, o que obriga a que se tirem elações com base em evidências a curto prazo e, muitas das vezes, são circunstanciais; e pela reduzida quantidade de estudos realizados com o objectivo de estudar o consumo de uma dieta hiperproteica por parte de um indivíduo obeso. Para além disso, o impacto renal de uma adesão a uma dieta hiperproteica por um curto período de tempo será, provavelmente, diferente do impacto causado por um consumo crónico deste tipo de dieta.

Assim sendo, apesar de não haver uma contraindicação renal clara relativa às dietas hiperproteicas no indivíduo com função renal normal e sem doença renal subjacente, os riscos teóricos existem e devem ser revistos cuidadosamente com o doente. Desta forma, os indivíduos aos quais seja proposto este tipo de dieta devem ser aconselhados e avisados que uma dieta hiperproteica pode influenciar a função renal de uma forma que pode ter efeitos deletéricos, incluindo o risco de hiperfiltração glomerular crónica e hiperemia, aumento da proteinúria, depleção de volume e/ou risco aumentado de nefrolitíase.

Por outro lado, os riscos potenciais de uma dieta hiperproteica no rim do doente renal crónico incluem a progressão acelerada de uma doença renal crónica subjacente, aumento da proteinúria, distúrbios electrolíticos e de volume graves, tendência aumentada para a formação de cálculos renais e agravamento de sintomas urémicos. Portanto, as dietas hiperproteicas tem potencial de lesar significativamente o indivíduo com doença renal crónica e devem ser evitadas nestes casos, excepto se houver evidência convincente de

que os potenciais benefícios de tal dieta superem os riscos. Pelo facto de não existir um valor de TFG abaixo do qual as dietas hiperproteicas estejam completamente contra-indicadas, uma estratégia prudente será a de aconselhar todos os doentes renais crónicos (TFG < 60mL/min, ou outra doença renal reconhecível) a evitar este tipo de dietas. Como a doença renal crónica é geralmente uma condição silenciosa, é recomendável que todos os indivíduos façam o doseamento da creatinina sérica e o despiste de proteinúria com tira de teste urinário antes de iniciarem este tipo de dieta

Por fim, porque a obesidade vai continuar a ser um problema de saúde pública no futuro próximo, a população geral vai continuar a procurar e a perseguir estratégias alternativas de perda de peso. Garantir uma saúde e função renal óptima quando estas estratégias forem perseguidas, continua a ser um importante objectivo de pesquisa e de saúde pública.