

 Paula Torres Trivellato¹
 Juliana Costa Machado¹
 Tiago Ricardo Moreira²
 Rosângela Minardi Mitre Cotta¹

¹ Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Nutrição e
Saúde. Viçosa, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Enfermagem e
Medicina. Viçosa-MG, Brasil.

Correspondência
Paula Torres Trivellato
paulatrivellato@hotmail.com

Efeito de diferentes tratamentos para acidose metabólica na doença renal crônica não dialítica: uma revisão sistemática e meta-análise

The effects of different treatments for metabolic acidosis in non-dialytic chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis

Resumo

Objetivo. O objetivo desta revisão foi avaliar quais os tratamentos utilizados para correção da acidose metabólica na doença renal crônica (DRC) e os efeitos sobre a progressão da doença. **Método.** Realizou-se revisão sistemática utilizando o protocolo PRISMA, de estudos clínicos randomizados nas bases de dados *Science Direct*, *Cochrane Library* e *National Library of Medicine-PubMed*. Os critérios de inclusão foram artigos originais de estudos clínicos randomizados com intervenção dietética com dieta alcalina à base de frutas e vegetais, suplementação de álcali oral ou qualquer combinação usada para tratar acidose metabólica em pacientes com DRC não dependentes de diálise. **Resultados.** Foram incluídos sete estudos nesta revisão, todos utilizando algum álcali oral como tratamento, sendo o bicarbonato de sódio o principal álcali ministrado e 57% (n=4) utilizaram dieta alcalina em consonância ou não com álcali oral. Todas as intervenções obtiveram melhora no quadro de acidose metabólica. Quanto à taxa de filtração glomerular (TFG), constatou-se retardo no declínio da TFG em 57% (n=4) dos estudos após melhora da acidose metabólica. **Conclusões.** O tratamento da acidose metabólica quando somado a intervenções dietéticas, obteve resultados mais favoráveis sobre a progressão da DRC por melhorar, além do bicarbonato sérico, outros parâmetros de interesse, como pressão arterial, ureia plasmática, calcemia, fosfatemia, sódio urinário, potássio urinário, albumina urinária e LDL. Assim, os dados apoiam o uso da dieta alcalina nos tratamentos para correção da acidose metabólica em paciente com DRC.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Insuficiência renal. Acidose metabólica. Taxa de filtração glomerular. Álcalis. Dieta. Bicarbonato.

Abstract

Objective: The objective of this review was to evaluate which treatments are used to treat metabolic acidosis in Chronic Kidney Disease (CKD) and their effects on disease progression. **Methods:** A systematic review was carried out, using the PRISMA protocol, of randomized clinical studies in the following databases: Science Direct, Cochrane Library, and National Library of Medicine-PubMed. The inclusion criteria were original articles from randomized clinical trials with dietary intervention with an alkaline fruit and vegetable diet, oral alkali supplementation, or any combination used to treat metabolic acidosis in patients with non-dialysis-dependent CKD. **Results:** A total of seven studies were included in this review. All studies used some oral alkali as treatment, with sodium bicarbonate being the main alkali administered, and 57% (n=4) used an alkaline diet that was either in line or not with oral alkali. All interventions

improved the metabolic acidosis condition. As for the Glomerular Filtration Rate (GFR), a delay in the decline of GFR was found in 57% (n=4) of the studies after improvement in metabolic acidosis. **Conclusions:** The treatment of metabolic acidosis, when added to dietary interventions, obtained more favorable results on the progression of CKD by improving, in addition to serum bicarbonate, other parameters of interest, such as blood pressure, plasma urea, calcium, phosphatemia, urinary sodium, urinary potassium, urinary albumin, and LDL. Thus, the data support the use of an alkaline diet in treatments to treat metabolic acidosis in patients with CKD.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Renal insufficiency. Metabolic Acidosis. Glomerular Filtration Rate. Alkalis. Diet. Bicarbonate.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) envolve alterações diversas que afetam a estrutura e a função renal, com múltiplas causas e fatores de prognóstico. Os principais fatores de risco para DRC são diabetes, hipertensão, obesidade, histórico familiar de DRC, tabagismo e uso prolongado de medicamentos nefrotóxicos como antibióticos, analgésicos, quimioterápicos, anti-hipertensivos e anticoagulantes.^{1,2}

É portador de DRC qualquer indivíduo que, independentemente da causa, apresentar taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou a TFG $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso presente há pelo menos três meses.³ Com a diminuição da TFG, o declínio na capacidade renal de sintetizar amônia e excretar íons de hidrogênio resulta em acidose metabólica, com diminuição na concentração de bicarbonato sérico $< 22 \text{ mEq/L}$. A progressão da acidose metabólica contribui para redução da TFG, entre outros efeitos deletérios.¹

A acidose metabólica é uma complicação comum em DRC em diferentes estágios, sendo responsável por danos aos tecidos, principalmente musculoesqueléticos, alteração de proteínas e metabolismo endócrino, desnutrição e inflamação crônica, contribuindo para o aumento da mortalidade.⁴ A carga de ácido na dieta, mesmo na ausência de acidose evidente, acarreta efeitos prejudiciais como declínio da TFG, perda óssea e muscular.⁵ Isso porque a incapacidade renal de excretar ácidos faz com que o meio intracelular se acidifique, gerando desequilíbrio ácido-básico e comprometendo as reações enzimáticas.

A correção da acidose pode melhorar a função renal e retardar a progressão da DRC. O tratamento mais comum para acidose metabólica é a suplementação com álcalis, principalmente bicarbonato de sódio, que, no entanto, pode exacerbar edema e /ou hipertensão em DRC. Outra alternativa viável é a dieta alcalina, à base de frutas e vegetais. Alimentação rica em proteínas, como carnes e queijos, possui maiores cargas de ácido, enquanto frutas e vegetais têm alto potencial alcalinizante, além de contribuir com a saúde geral dos indivíduos.⁶ Estudos sugerem que a redução da carga de ácido na dieta pode melhorar a acidose subclínica, retardar o declínio da TFG em modelos animais e humanos e melhorar o prognóstico do paciente com DRC.^{6,7}

O objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de uma revisão sistemática com meta-análise, os tratamentos utilizados para correção da acidose metabólica na DRC não dialítica e os efeitos sobre a progressão da doença. Assim, agrupando resultados dos tratamentos orais sob a acidose metabólica, pretende-se analisar quais tratamentos são mais utilizados e trazem melhores resultados sobre a acidose e a progressão da DRC, com efeitos sobre o nível de bicarbonato sérico e TFG. Como desfecho primário, é esperado que os tratamentos orais tragam melhora no quadro de acidose metabólica; e como desfecho secundário, que essa melhora retarde o declínio da TFG.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática visando responder à seguinte pergunta do estudo: "Quais os tratamentos mais utilizados para correção da acidose metabólica e qual traz melhor efeito sobre a progressão da DRC em pacientes não dialíticos?".

A revisão foi realizada em pares, seguindo as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).⁸ Esta revisão foi registrada no PROSPERO - Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas, sob o número CRD42020208639.

Estratégia de busca e elegibilidade

Realizou-se pesquisa sistematizada e em pares de estudos clínicos randomizados nas bases de dados: *Science Direct*, *Cochrane Library* e *National Library of Medicine-PubMed*. Foi desenvolvido um protocolo para busca e seleção dos estudos, executado de forma independente pelos autores, utilizando os descritores combinados: ("Chronic kidney disease" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Renal Insufficiency" OR "Glomerular Filtration Rate") AND ("metabolic acidosis" OR "Acid-Base Imbalance") AND ("treatment") AND ("diet" OR "dietary" OR "fruit" OR "vegetables" OR "alkali" OR "low-protein diet" OR "vegetarian diet") AND ("bicarbonate" OR "Sodium Bicarbonate" OR "Alkalies" OR "oral bicarbonate" OR "bicarbonate supplementation" de acordo com DeCS/ MeSH e com os operadores booleanos AND, OR, NOT, e AND NOT adaptados para cada base científica.

Os critérios de inclusão foram artigos originais de estudos clínicos randomizados com intervenção dietética com dieta alcalina à base de frutas e vegetais, suplementação de álcali oral ou qualquer combinação usada para tratar risco de acidose metabólica ou quadro já estabelecido em pacientes com DRC não dependentes de diálise. Acidose metabólica foi definida como bicarbonato sérico <22 mEq/L e risco para acidose metabólica como bicarbonato sérico normal baixo (22-24 mEq/L).

Não foram incluídos artigos de revisão, capítulos de livro, diretrizes e outros materiais, pois foram priorizados estudos clínicos revisados e publicados por periódicos, e excluíram-se estudos com intervenções de álcalis intravenoso em quadro de acidose metabólica aguda. Não foram restringidos idioma, ano de publicação, idade e gênero do público e tempo de intervenção.

De acordo com os critérios de elegibilidade, os autores selecionaram os estudos de modo independente, avaliando inicialmente o título, seguido do resumo. As citações consideradas potencialmente elegíveis por qualquer um dos revisores foram submetidas à triagem de texto completo. Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. A busca foi realizada de 29 de setembro a 2 de outubro de 2020.

Extração e análise dos dados

Os dados de interesse foram extraídos dos estudos e organizados no quadro 1, que contém informações sobre autor, ano de publicação, objetivo do estudo, características da população (número e estágio de DRC), características do estudo (diagnóstico da acidose metabólica, parâmetros avaliados, número de participantes por grupo, tipo e tempo das intervenções), principais resultados e principais contribuições mensuradas pelos autores.

Quadro 1. Matriz de categorização dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre os efeitos de diferentes tratamentos na acidose metabólica em doença renal crônica

Autor e Ano	Objetivo	População	Diagnóstico de acidose metabólica	Intervenção	Principais resultados	Principais contribuições
Goraya et al., 2013 (10).	Testar se 1 ano de frutas e vegetais ou bicarbonato de sódio tem efeitos sobre a TFG e acidose metabólica.	71 pacientes com DRC em estágio 4.	Bicarbonato sérico < 22 mEq/L medido por ultrafluorometria.	1 ano de intervenção em dois grupos: - bicarbonato de sódio (n=35); - frutas e vegetais indutoras de base (n=36).	Houve melhora no quadro de acidose metabólica nos dois grupos. A TFG não diferiu no início e em 1 ano entre os grupos.	Os dados indicam que frutas e vegetais melhoram a acidose metabólica e reduzem a lesão renal no estágio 4 da DRC sem produzir hipercalemia.
Goraya et al., 2014 (11).	Testar se o tratamento (Bicarbonato de sódio ou dieta a base de frutas e vegetais) diminui o declínio da TFG e reduz os níveis de Angiotensina II.	108 pacientes com DRC em estágio 3.	Bicarbonato sérico > 22 e <24 mEq/L, medido por ultrafluorometria.	3 anos de intervenção em 3 grupos: - tratamento usual (n=36); - bicarbonato de sódio oral (n=36); - frutas e vegetais F+V indutoras de base (n=36).	O pH venoso aumentou nos grupos bicarbonato e F+V e a pressão arterial foi menor no grupo de F + V. A TFG diminuiu nos três grupos, mas a perda foi menor em 3 anos com Bicarbonato de sódio ou F+V.	A redução do ácido dietético é protetora dos rins nessa população.
Jeong et al., 2014 (12).	Investigar o efeito da suplementação oral bicarbonato de sódio na progressão da DRC e nos índices nutricionais em pacientes com DRC avançada em pré-diálise.	80 pacientes com DRC estágio 4 e 5.	Bicarbonato sérico < 22 mEq/L.	12 meses de intervenção em 2 grupos: - bicarbonato de sódio oral (n=40); - controle (sem álcali) (n=40).	A suplementação com bicarbonato aumentou o nível sérico de CO ₂ total. A mudança na TFG no grupo intervenção foi significativamente menor que do grupo controle.	O estudo foi pioneiro em examinar o efeito da suplementação de bicarbonato em pacientes com DRC em estágio 5 que não estão em diálise.

Quadro 1. Matriz de categorização dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre os efeitos de diferentes tratamentos na acidose metabólica em doença renal crônica. (Cont)

Di Iorio et al., 2017 (13).	Avaliar mortalidade e risco de diálise ou duplicação dos níveis de creatinina.	146 pacientes com DRC estágio 3 e 4.	Bicarbonato sérico < 22 mEq /L, medida a cada três meses através da carga de ácido renal potencial e a produção líquida de ácido endógeno.	12 meses de intervenção em 2 grupos: - dieta vegetariana + bicarbonato de sódio (n=54); - bicarbonato de sódio oral (n=92).	O aumento do bicarbonato sérico foi maior entre os pacientes com dieta vegetariana, mesmo com uso de bicarbonato oral menor. A perda da função renal foi maior no grupo sem dieta vegetariana.	Uma dieta com menor ingestão de proteínas, sal e fosfato deve ser adotada para corrigir a acidose metabólica.
Bushinsky et al., 2018 (14).	Avaliar a eficácia e a segurança do TRC101® para aumentar o bicarbonato sérico em pacientes com DRC e acidose metabólica.	135 pacientes Nos estágios 3 ou 4 da DRC e acidose metabólica.	Bicarbonato sérico de 12-20 mEq/L.	14 dias de intervenção em 2 grupos: - dieta controlada + placebo (n=31); - dieta controlada + álcali oral TRC101® (n=104).	TRC101® aumentou de forma segura e significativa o nível de bicarbonato sérico, e 35% dos pacientes tratados atingiram os parâmetros de normalidade.	O estudo mostrou que o TRC101® foi bem tolerado em pacientes com DRC e atuou na acidose em apenas 14 dias.
Wesson, D et al., 2019a (15).	Avaliar a eficácia e segurança do álcali <i>Veverimer</i> ® como tratamento para acidose metabólica em pacientes com DRC.	217 Pacientes DRC não dependente de diálise.	Bicarbonato sérico na faixa 12-20 mEq/L, medido em jejum usando um Analisador de sangue portátil i-STAT.	Intervenção de 12 semanas em 2 grupos: - <i>Veverimer</i> ® - álcali oral (n=124); - placebo (n=93).	O grupo <i>Veverimer</i> ® teve maior % de aumento do bicarbonato sérico.	<i>Veverimer</i> ® corrigiu a acidose metabólica com eficácia e segurança. Sugerem estudos de longo prazo para avaliar efeitos deletérios e a progressão da DRC.
Wesson et al., 2019b (16).	Avaliar a eficácia e segurança do álcali <i>Veverimer</i> ® como tratamento para acidose metabólica em pacientes com DRC.	196 Pacientes com DRC não dependente de diálise.	Bicarbonato sérico na faixa 12-20 mEq/L, medido em jejum usando um analisador de sangue portátil i-STAT.	Intervenção de 40 semanas em 2 grupos: - <i>Veverimer</i> ® - álcali oral (n=114); - placebo (n=82).	A mudança no bicarbonato sérico foi maior com uso do álcali oral em todos os pontos temporais analisados. O declínio na TFG foi mais lento no grupo de intervenção.	O medicamento testado (<i>Veverimer</i> ®) corrige acidose metabólica com segurança e eficácia em pacientes com DRC.

Os principais resultados analisados foram os valores de acidose metabólica após intervenção, mudança no declínio da TFG ao final do período de estudo, melhora nos parâmetros clínicos de DRC (pressão arterial sistólica e diastólica, glicemia, potassemia, calcemia, fosfatemia, ureia e sódio plasmático, entre outros) e medidas relacionadas ao estado nutricional, caso houvesse.

O desfecho primário foi alteração no quadro de acidose metabólica com intervalo de confiança de 95% (IC95%). Foram estimadas as medidas sumárias e realizada análise de subgrupos de acordo com o tipo de intervenção e controle realizados.

Para a meta-análise, os estudos foram agrupados conforme o tipo de intervenção e controle com os respectivos valores de desvio padrão antes e após o período de estudo em relação ao bicarbonato sérico. A meta-análise foi calculada usando um modelo de efeito fixo e randômico, sendo a heterogeneidade avaliada pelo teste do Qui-quadrado com significância de $p < 0,10$, com sua magnitude apurada pelo I-quadrado (I²). As análises foram realizadas com o comando "Metan" do *software* Stata (versão 11.0). Foi avaliada ainda a existência do efeito de estudos pequenos (*small-study effect*), por meio da inspeção visual do gráfico de funil e do cálculo do teste de Egger

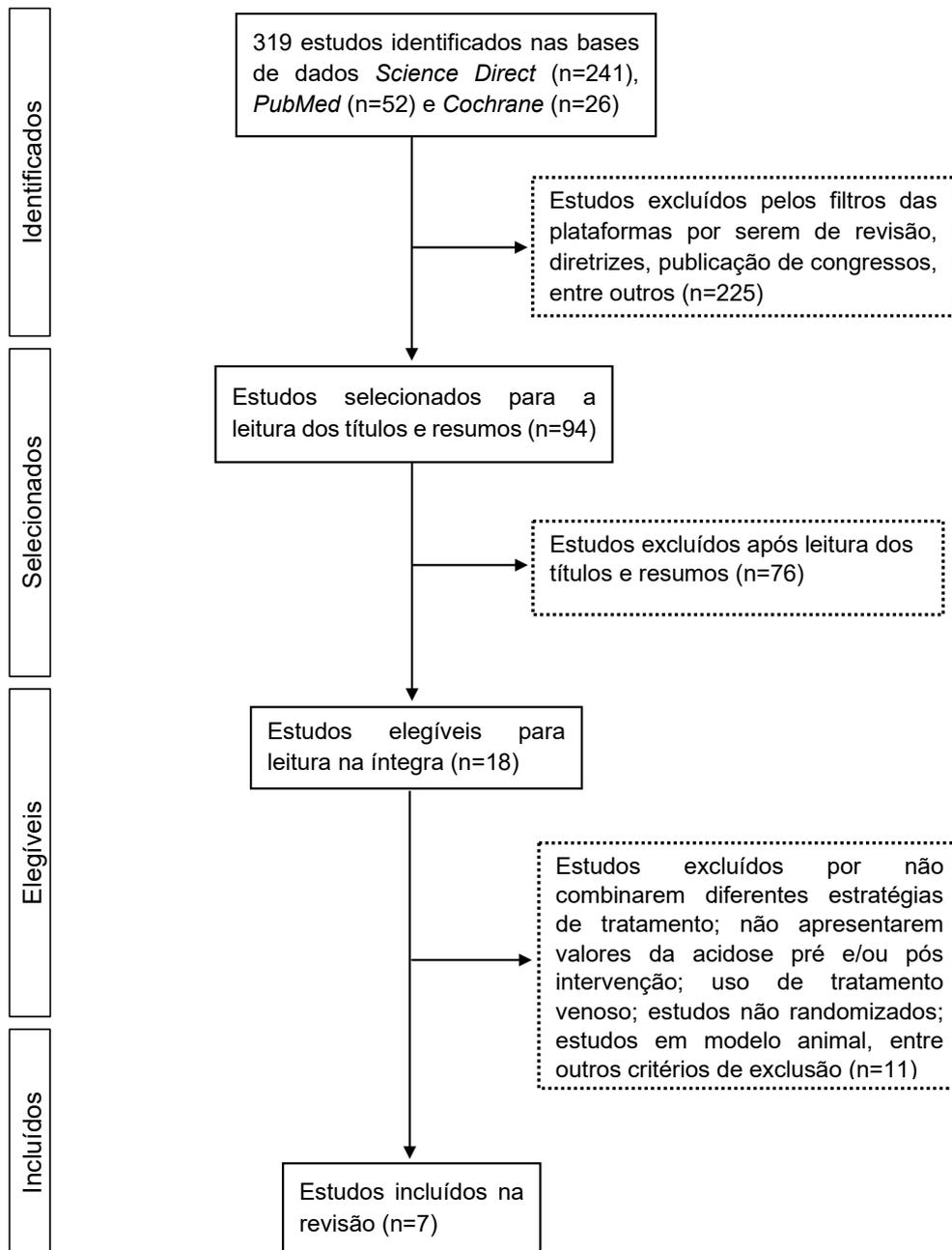
Análise de qualidade e risco de viés dos artigos

Os ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão foram submetidos à análise de qualidade metodológica proposta por Jadad et al.⁹ Esta escala consiste em cinco questionamentos, sendo dois sobre a randomização, dois sobre mascaramento duplo-cego e um sobre perdas e exclusões, onde se deve assinalar a opção sim ou não como resposta. Assim, a escala varia de 0 a 5 pontos, conforme o número de repostas positivas. O escore menor que 3 indica que o estudo possui baixa qualidade metodológica.

RESULTADOS

Foram identificados o total de 319 artigos, dos quais 225 foram excluídos por serem de revisão, estudos não clínicos, publicações de congressos, entre outros, resultando em 94 artigos selecionados para análise dos títulos e resumos e posterior leitura na íntegra. A busca nas plataformas *Science Direct*, *Pubmed* e *Cochrane* permitiu o uso dos descritores somados aos filtros existentes nas plataformas, de modo a eliminarmos os artigos de revisão, diretrizes, capítulos de livro, editoriais e outros materiais, e direcionar para estudos clínicos randomizados. Assim, após o direcionamento da busca, dentre os 94 artigos selecionados, 18 foram elegíveis para leitura na íntegra e sete foram incluídos. O fluxo de busca para seleção dos artigos está descrito na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de busca, seleção e inclusão dos estudos.



Característica dos estudos selecionados

Todos os estudos incluídos trabalharam com pacientes em estágio 3 ou 4 da DRC.¹⁰⁻¹⁶ Foi predominante o quadro de acidose metabólica já estabelecido, com níveis de bicarbonato sérico inferior a 22 mEq/L.^{10,12-16} Somente um estudo trabalhou com bicarbonato sérico > 22 e <24 mEq/L,¹¹ por considerar pertinente a intervenção na qual há nível limite baixo. As estratégias de intervenção e controle nos estudos foram heterogênicas. Todos os estudos tiveram como

intervenção o uso de algum álcali oral¹⁰⁻¹⁶ e dois estudos somaram a dieta alcalina ao álcali oral.^{14,13} O álcali oral mais utilizado foi o bicarbonato de sódio, mas sem uniformidade da dosagem utilizada entre os estudos. Para os controles, três estudos utilizaram apenas placebo,^{12,15,16} três utilizaram a dieta alcalina^{10,11,14} e um estudo utilizou somente álcali oral como controle.¹³

A dieta alcalina foi heterogênea entre os estudos que a utilizaram. Em dois estudos, foi aumentada a oferta de frutas e verduras indutoras de base na alimentação do grupo dieta, sem mencionar a quantidade proteica diária.^{10,11} Um estudo utilizou dieta vegetariana contendo 0,3-0,4g de proteína/kg de peso corporal/dia e um estudo utilizou dieta reduzida em proteína (0,7 g/kg de peso corporal/dia).¹⁴ As quantidades de proteína mencionadas são inferiores às recomendações usuais para DRC, que são de 0,8 g de proteína/kg de peso corporal/dia.^{1,3}

Todas as intervenções melhoraram a acidose metabólica nos pacientes. Os estudos que utilizaram a estratégia dietética, além do resultado sobre a acidose metabólica, constataram melhora na pressão arterial e outros parâmetros de interesse na DRC como ureia plasmática, calcemia, fosfatemia, sódio urinário, potássio urinário, albumina urinária e LDL colesterol.^{10,11,13}

Dentre os estudos incluídos, três avaliaram o desempenho de álcali oral alternativo¹⁴⁻¹⁶ para a correção da acidose metabólica, sendo dois estudos sobre o mesmo medicamento avaliado em estágios de tempo diferentes.^{15,16} Sobre o mesmo medicamento utilizado em dois estudos, trata-se de um fármaco polimérico não absorvido, livre de contra-íons, que se liga e remove seletivamente o ácido clorídrico do lúmen gastrointestinal, ao contrário da terapia com bicarbonato de sódio oral, que apenas neutraliza o ácido acumulado.^{15,16} Os estudos não declararam conflito de interesse.

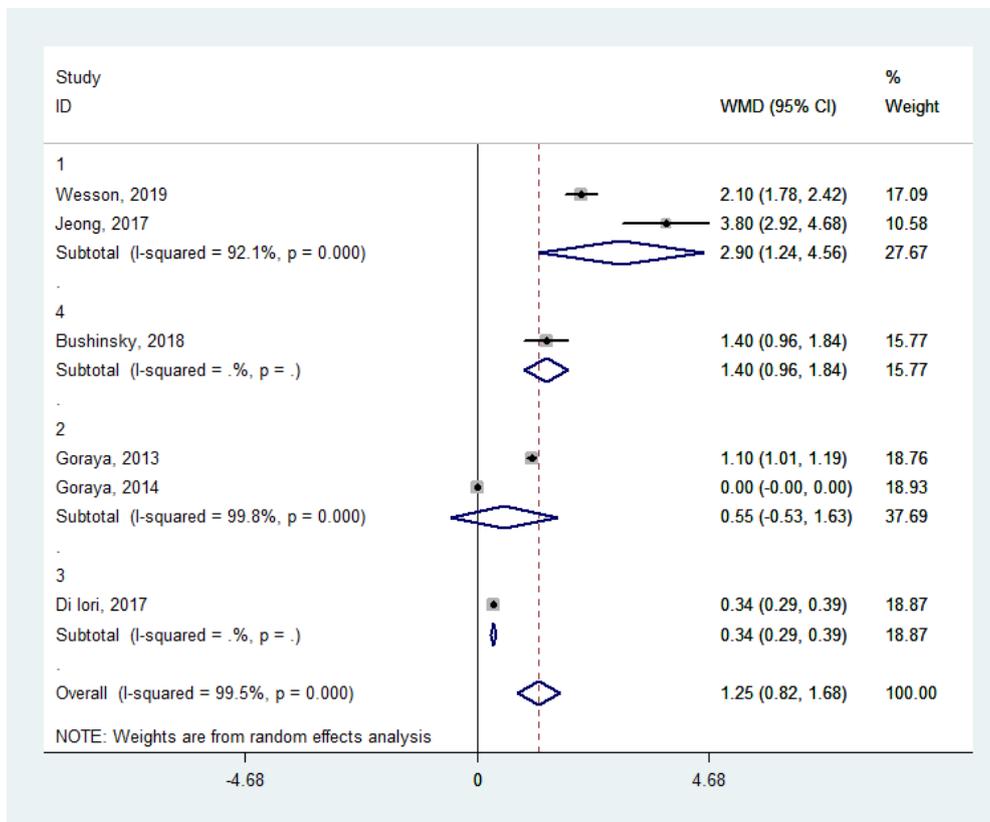
Quanto à TFG, quatro estudos constataram menor declínio na TFG após intervenção e consequente controle da acidose metabólica,^{11,12,13,16} dos quais dois tiveram a dieta alcalina contribuindo para esse resultado.^{11,13} Em dois estudos, não houve diferença na TFG entre os grupos controle e intervenção no período avaliado^{10,14} e um estudo não mensurou efeitos sobre a TFG após a intervenção.¹⁵

Ocorreram perdas de pacientes em alguns estudos em função de mortes, agravamento do quadro para fase dialítica e demais intercorrências que caracterizaram critério de exclusão. O menor tempo de intervenção dentre os estudos selecionados foi de 14 dias¹⁵ e o maior, três anos.¹² A extração dos dados está representada no quadro 1.

Quanto à análise de qualidade de estudos clínicos randomizados, segundo o método de Jadad et al.,⁹ dois estudos foram classificados como de baixa qualidade metodológica devido à pontuação obtida na escala, principalmente por não serem duplo-cego e não tratar de forma apropriada a metodologia e as exclusões e perdas.^{12,13}

Para a meta-análise, foi possível agrupar seis estudos em quatro grupos segundo o tipo de intervenção e controle (figura 2), sendo eles; Grupo 1: Intervenção com álcali oral e controle com placebo;^{12,16} Grupo 2: Intervenção com álcali oral e controle com dieta alcalina;^{10,11} Grupo 3: Intervenção com álcali oral + dieta alcalina e controle apenas com álcali oral¹³ e Grupo 4: Intervenção com álcali oral + dieta alcalina e controle apenas em dieta alcalina.¹⁴ Houve um estudo que não foi incluído por não conter os dados necessários para meta-análise¹⁵

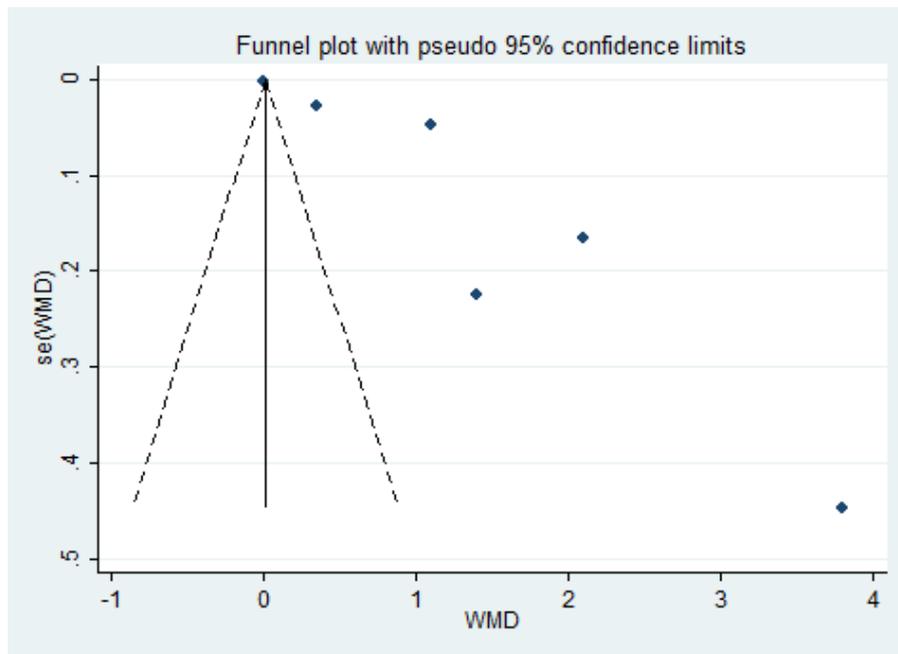
Figura 2. Gráfico *forest plots* de estratificação de subgrupos segundo tipo de intervenção e controle da acidose metabólica nos estudos



Legenda: 1: Intervenção com álcali oral e controle com placebo; 2: Intervenção com álcali oral e controle com dieta alcalina; 3: Intervenção com álcali oral+ dieta alcalina e controle apenas com álcali oral e 4: Intervenção com álcali oral + dieta alcalina e controle apenas em dieta alcalina.

Foi observado que as intervenções apresentam efeito agrupado sobre a acidose metabólica comparada a seus controles (1,25 IC95% 0,82 – 1,68). A heterogeneidade foi significativa ($p < 0,001$). Na análise de grupos, foi possível observar um efeito positivo no Grupo 1, o que é esperado, uma vez que se refere ao tratamento com álcali oral comparado a placebo. No Grupo 2, a intervenção não diferiu do controle, e ambos foram capazes de aumentar o bicarbonato sérico e causar efeito protetor, mostrando o potencial da dieta como tratamento. Nos Grupos 3 e 4, a intervenção com álcali oral somada à dieta foi mais positiva que os controles que utilizaram apenas uma das duas estratégias.

O gráfico de funil (figura 3) mostrou que os estudos desta revisão não são precisos quanto às estimativas dos resultados, apontando a necessidade de mais estudos nessa área.

Figura 3. Gráfico de funil. Análise das intervenções e controles no tratamento da acidose metabólica

DISCUSSÃO

As intervenções foram efetivas sobre a acidose metabólica em todos os estudos, em diferentes estágios de tempo. A dieta alcalina se mostrou tão eficiente quanto o tratamento medicamentoso, demonstrando que a nutrição adequada favorece o controle da acidose metabólica e deve ser praticada como alternativa de tratamento.¹¹⁻¹³

A utilização de álcalis orais como tratamento para correção da acidose metabólica em DRC é prática clínica comum, de fácil manuseio, em geral de baixo custo e de rápido resultado, sendo o mais recomendado pelas diretrizes de nefrologia. Um dos estudos de apenas 14 dias com admissão de álcali oral mostrou correção da acidose metabólica, mas vale ressaltar que a intervenção foi somada ao uso de dieta alcalina, potencializando assim os resultados do tratamento.¹⁴

No entanto, é preciso atentar para o tratamento excessivo, que eleve bicarbonato sérico fora da faixa normal, uma vez que altas concentrações de bicarbonato (> 26 mEq/L) parecem estar associadas ao risco aumentado de morte, independentemente do nível da função renal.⁶ Em uma meta-análise sobre os tratamentos da acidose metabólica em DRC, as intervenções com álcalis orais (bicarbonato de sódio e/ou citrato de sódio) foram associadas ao agravamento de edema e da hipertensão ou à necessidade de aumento da terapia anti-hipertensiva.¹⁷

O uso da dieta alcalina, seja na intervenção ou no controle, obteve resultados favoráveis, pois atuou em outros parâmetros clínicos de interesse para DRC, como potassemia, controle da pressão arterial, calcemia, ureia plasmática, controle de sódio, fosfato e de ingestão de proteína, reforçando que modificações e restrições na dieta são práticas clínicas de relevância para retardar a progressão da DRC.

Quando comparados diretamente os dois tratamentos, uso de álcali oral ou uso de dieta alcalina, os estudos mostraram que ambos elevaram o bicarbonato sérico, demonstrando o potencial da dieta como opção viável de tratamento.¹⁰⁻¹¹ A meta-análise demonstrou que os estudos que utilizaram o álcali oral juntamente à dieta alcalina obtiveram melhores resultados em relação à acidose metabólica do que o uso desses tratamentos isolados.

A modificação na dieta traz retorno positivo, uma vez que o padrão alimentar e o pH urinário estão intimamente ligados. A dieta proteica e industrializada acidifica o plasma, o que contribui para efeitos deletérios no rim mesmo em indivíduos saudáveis.¹⁸ No entanto, muitas frutas e vegetais são relativamente ricos em potássio; assim, os pacientes com insuficiência renal devem receber aconselhamento dietético abrangente.^{6,10} Os estudos que utilizaram dieta à base de frutas e vegetais não apresentaram hipercalemia, mesmo com maior uso de alimentos ricos em potássio.^{10,11,13}

Em um estudo,⁵ constatou-se que cerca de metade dos pacientes americanos com TFG < 30 mL /min/ 1,73 m² têm acidose metabólica, cuja correção visa atenuar o declínio da TFG. Alguns estudos incluídos nesta revisão mensuraram menor declínio da TFG nos grupos que tiveram o bicarbonato sérico elevado,^{11-13,16} mostrando o efeito do tratamento da acidose metabólica sobre a progressão da DRC. A dieta alcalina foi aliada nesse resultado nos estudos que a usaram como tratamento.^{11,13}

O tempo de intervenção pode ser importante variável para o desfecho clínico de interesse. Os estudos que registraram melhores resultados sobre o declínio da TFG tiveram intervenções de maior duração. Já os estudos que tiveram menor tempo de intervenção não registraram efeitos sobre a TFG, sendo um de 14 dias¹⁴ e outro de três meses.¹⁵

Corrigir a acidose metabólica contribui para melhor desfecho da DRC, uma vez que a acidose causa alterações nutricionais e fisiológicas, como perda de massa óssea devido à liberação de fosfato de cálcio do osso para a circulação, que ajuda no tamponamento da acidose, mas que resulta também em piora da hiperfosfatemia; distúrbios endócrinos múltiplos como hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperglucagonemia, elevação do GH (Growth Hormone) e das catecolaminas, aumento dos níveis de citocinas e, com isso, a perda de qualidade de vida e a progressão mais rápida da insuficiência renal.¹⁹

Limitações

A busca pelos artigos mostrou que o tema não é amplamente trabalhado, o que reforça a pertinência de estudos na área. Muitos dos estudos identificados na busca foram artigos de revisão ou estudos não randomizados, e quando randomizados não atenderam aos critérios de inclusão, pois abordavam outros parâmetros de interesse na DRC, que não o tratamento direto para correção de acidose metabólica.

Os estudos incluídos nesta revisão, embora sejam ensaios clínicos randomizados sobre tratamento da acidose metabólica em DRC, apresentaram heterogeneidade de dados, tempo e tipo de intervenções, com uso de diferentes álcalis e dosagens, e somado ou não à dieta alcalina. Os métodos para diagnóstico de acidose metabólica e a mensuração da mesma após as intervenções diferiram nos estudos. Um estudo não apresentou os valores médios de bicarbonato sérico ao final das intervenções, o que impossibilitou a inclusão na meta-análise.

CONCLUSÃO

Os dados sustentam que a correção da acidose metabólica é positiva na DRC e apoiam o uso de dietas alcalinas à base de frutas e vegetais e com restrição de proteína como opção de tratamento de acidose metabólica, somada ou não a álcalis orais, dependendo da evolução dos pacientes, a fim de potencializar melhora no quadro clínico e qualidade de vida com retardo na progressão da DRC.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, 2014.
2. Crewes DC, Bello AK, Saadi G. World Kidney Day Editorial-burden, access, and disparities in kidney disease. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2019;41(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0224>
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl*. 2013; 3(1). DOI:<https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
4. Laboux T, Azar R. Contrôle diététique de l'acidose métabolique chez le patient insuffisant rénal chronique. *Nephrol Ther*. 2019;15(7):491-497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.12.001>
5. Chen W, Abramowitz MK. Metabolic acidosis and the progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-55>
6. Siener R. Dietary treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2018;10(4):512. DOI: 10.3390/nu10040512
7. Scialla JJ, Anderson CA. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(2):141-149. DOI:10.1053/j.ackd.2012.11.001
8. Galvão TF, Pansani TDSA, Harrad D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015; 24(2):335-342. DOI: 10.5123/S1679-49742015000200017
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
10. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3): 371-381. DOI: 10.2215/CJN.02430312
11. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. 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 Int*, 2014;86(5):1031-1038. DOI:10.1038/ki.2014.83
12. Jeong J, Kwon SK, Kim HY: Effect of bicarbonate supplementation on renal function and nutritional indices in predialysis advanced chronic kidney disease. *Electrolyte Blood Press*. 2014;12:80-87. DOI: 10.5049/EBP.2014.12.2.80
13. Di Iorio BR, Di Micco L, Marzocco S, De Simone E, De Blasio, A, Sirico ML. Very low-protein diet (VLPD) reduces metabolic acidosis in subjects with chronic kidney disease: the “nutritional light signal” of the renal acid load. *Nutrients*. 2017; 9(1):69. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9010069>
14. Bushinsky DA, Hostetter T, Klaerner G, Stasiv Y, Lockey C, McNulty S, Buysse J. Randomized, controlled trial of TRC101 to increase serum bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):26-35. DOI: 10.2215/CJN.07300717
15. Wesson D E, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, Bushinsky DA. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10179):1417-1427. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32562-5
16. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E *et al*. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: A multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension. *Lancet*. 2019; 394(10196):396-406. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31388-1

17. Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):1011-1020. DOI: 10.2215/CJN.13091118
18. Angélico LRN, de Souza GCA, Romão EA, Chiarello PG. Alkaline diet and metabolic acidosis: practical approaches to the nutritional management of chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2018; 28(3):215-220. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.10.006
19. Oliveira CMCD, Vidal CLDC, Cristino EF, Pinheiro Jr FML, Kubrusly M. Acidose metabólica e sua associação com o estado nutricional em hemodiálise. *Braz. J. Nephrol.* 2015; 37(4):458-466. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150073>

Colaboradores

Trivellato PT e Machado JC atuaram no planejamento metodológico, busca e seleção dos estudos, elaboração e revisão do artigo; Moreira TR atuou no planejamento metodológico, análise estatística e revisão do artigo; Cotta RMM atuou no planejamento metodológico, orientação e revisão do artigo.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido: 01 de novembro de 2021

Aceito: 05 de abril de 2022