

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
NEFROLOGIA

Protein Intake: Goals and Management in Pre-dialysis Patients

Ana Margarida Pinto da Fonseca Almeida
Ribeiro

M

2024



Protein Intake: Goals and Management in Pre-dialysis Patients

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Ana Margarida Pinto da Fonseca Almeida Ribeiro

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço eletrónico: up201803526@icbas.up.pt

Orientador: Anabela Soares Rodrigues

Grau académico: Doutoramento, com Agregação
Assistente Graduada no Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo
António
Professora Associada Convidada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar –
Universidade do Porto
Endereço eletrónico: anabelarodrigues.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Coorientador: Bruno José Fragas Dias

Grau académico: Mestrado
Interno de Formação Específica de Nefrologia no Serviço de Nefrologia do Centro
Hospitalar Universitário de Santo António
Endereço eletrónico: brunodias.nefrologia@chporto.min-saude.pt

Estudante:



(Ana Margarida Pinto da Fonseca Almeida Ribeiro)

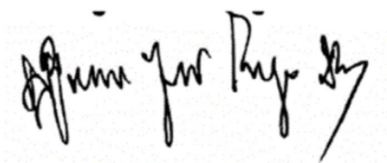
Orientador:

Assinado por: **Anabela Soares Rodrigues**
Num. de Identificação: 06978403
Data: 2024.06.02 13:21:46+01'00'



(Anabela Soares Rodrigues)

Coorientador:



(Bruno José Fragas Dias)

Maio de 2024

Dedicatória

À minha mãe, porque sem ela não seria possível. Obrigada pelo amor incondicional, pelos sacrifícios, pelo suporte, por me permitir e por acreditar sempre em mim.

***Aos meus amigos:** àqueles que continuaram amigos; aos colegas que se tornaram amigos e aos amigos que se tornaram família pelo companheirismo, pelo apoio, pela motivação, pela confiança e por tudo o que passamos juntos. Um obrigada especial à Inês, por colorir este capítulo e por sempre acreditar em mim.*

Agradecimentos

*Um agradecimento à **Dra. Anabela Rodrigues** por aceitar orientar esta dissertação, pela disponibilidade e prontidão, pelos conselhos, simpatia e conhecimento.*

*Um especial agradecimento ao **Dr. Bruno Fragas Dias**, pelo acompanhamento, disponibilidade, pelas palavras de incentivo, paciência e pelo rigor. Há 2 anos fui sua aluna e lembro-me como se fosse hoje de, numa das aulas, sentada ao lado dos meus colegas, ficar fascinada com o conhecimento e flexibilidade de raciocínio, apesar de tão novo. Lembro-me de pensar que queria ser assim. O seu entusiasmo pela Medicina é notório e contagiante. Para mim, um exemplo a seguir.*

Resumo

Introdução: A doença renal crónica (DRC) tem um elevado peso global, na medida em que se estima que afete 10% da população mundial (aproximadamente, 850 milhões de indivíduos). A incidência e prevalência da DRC são crescentes, resultado do incremento da esperança média de vida e da prevalência dos seus fatores de risco na população.

A mortalidade e morbilidade dos doentes com doença renal em estadio terminal (ESRD, do inglês *End-Stage Renal Disease*) mantêm-se muito elevadas. Os doentes com DRC em estadios avançados apresentam um risco de mortalidade 3,6 vezes superior à população geral e este risco aumenta para 9-12 vezes em doentes sob tratamento dialítico. Estudos recentes sugerem que até 2040 a DRC se torne a quinta principal causa de morte a nível mundial.

As terapias de substituição da função renal (TSFR), apesar de essenciais nos doentes que evoluem para ESRD, estão associadas a redução acentuada da qualidade de vida, a uma diminuição da sobrevivência global e a implicações económicas muito significativas. Neste sentido, torna-se imperioso desenvolver estratégias para atrasar a progressão da DRC e o início de TSFR.

Além das intervenções farmacológicas diretas, a personalização da dieta, nomeadamente, com ingestão restrita de proteínas - através de uma dieta pobre em proteínas (LPD, do inglês *Low Protein Diet*) ou através de uma dieta muito pobre em proteínas (VLPD, do inglês *Very Low Protein Diet*) - desempenha um papel importante no atraso da progressão da DRC e no início de TSFR. Uma dieta restrita em proteínas (DRP) permite atrasar a necessidade de diálise, quer pela capacidade de diminuir a progressão da doença renal, quer por contribuir para o controlo dos sinais e sintomas urémicos.

Objetivos: Este trabalho pretende rever o estado da arte acerca dos benefícios e controvérsias da DRP nos doentes pré-diálise, discutindo a sua evidência científica, adequação e as métricas utilizadas para sua monitorização. Por último, pretende-se que do trabalho resulte um protocolo de atuação em âmbito real, no contexto de consulta de Nefrologia – Doença Renal Avançada.

Métodos: A revisão bibliográfica incluiu a pesquisa na base de dados bibliográfica *Pubmed* de artigos em língua inglesa publicados nos últimos 15 anos, de acordo com as palavras-chave selecionadas. No total, 106 artigos foram selecionados. Incluíram-se também *guidelines* de várias sociedades científicas da área, pela sua importância clínica.

Desenvolvimento: São robustas as evidências clínicas e considerações fisiopatológicas que justificam a redução da ingestão de proteínas na presença de função renal reduzida, sobretudo nos doentes sem diabetes. Não obstante, o seu efeito benéfico renoprotetor necessita de ser ponderado em doentes específicos, considerando o risco de desnutrição. A restrição proteica de 0,6-0,8 g/kg/dia é, no geral, um meio de evitar ou atrasar a transição para a TSFR, mas uma DRP <0,6 g/kg/dia poderá acarretar desnutrição proteico-calórica (PEW, do inglês *Protein-Energy Wasting*) ou caquexia em doentes mais vulneráveis. Os doentes que mais beneficiam das DRP (indivíduos com DRC estadio G3-G5), são também aqueles que se encontram em maior risco de desenvolvimento de PEW.

Assim, o desafio permanece em como conciliar a DRP com a ingestão adequada de nutrientes, assegurando ao mesmo tempo um estado nutricional favorável, a manutenção da massa muscular e evitando ou corrigindo o PEW. Torna-se relevante que a prescrição de uma DRP, seja individualizada e realizada sob supervisão de um nutricionista.

Conclusões: Nos doentes metabolicamente estáveis, as DRP têm a capacidade de retardar a progressão para um estadio terminal e adiar a diálise, sem um risco significativamente aumentado de PEW e caquexia, desde que seja assegurado um aporte energético adequado (30-35 kcal/kg/dia). Em concordância com a literatura, a KDOQI apoia a implementação de uma DRP, sob a garantia de uma ingestão energética adequada, nos doentes com DRC, metabolicamente estáveis, a partir dos estadio G3. Nas novas *guidelines* da KDIGO emitidas em março de 2024, esta diretriz reconhece, pela primeira vez, a importância de efetuar ajustes proteicos, em particular, nos indivíduos com DRC em risco de falência renal.

Nos doentes mais vulneráveis, devido à idade e presença de comorbilidades, o plano terapêutico poder-se-á dividir em dois tempos distintos: metas a curto prazo direcionadas para a preservação/melhoria do estado nutricional e metas de médio/longo prazo orientadas para uma dieta mais adaptada à DRC, isto é, renoprotetora.

De forma a garantir a segurança das DRP e evitar o desenvolvimento de PEW, estas dietas devem ser realizadas sob monitorização clínica estreita, com ênfase na vigilância da ingestão energética e proteica. Para a prescrição individualizada de DRP é essencial considerar a rapidez de progressão da DRC (estável *versus* instável), a presença de sintomas urémicos, o estado nutricional, bem como a presença de outras comorbilidades e esperança média de vida.

A bioimpedância tem sido amplamente difundida como alternativa promissora à absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA, do inglês *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*), na avaliação da composição corporal. A sua inclusão num painel de instrumentos clínicos de avaliação nutricional é útil, ainda que persista nível de evidencia baixo para a recomendação do seu uso nos doentes pré-diálise.

Palavras-chave: Dietas restritas em proteínas, Dieta pobres em proteínas, Dietas muito pobres em proteínas, Doença renal crónica, Doentes pré-diálise, Desnutrição proteico-calórica, Desnutrição, Análise de impedância bioelétrica, taxa de catabolismo proteico normalizada

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) has a high global burden, affecting an estimated 10% of the world population (approximately 850 million individuals). The incidence and prevalence of CKD are increasing, driven by rising life expectancy and the prevalence of its risk factors in the population.

The mortality and morbidity of patients with end-stage renal disease (ESRD) remains very high. Patients with advanced stages of CKD have a 3.6 times higher mortality risk compared to the general population, and this risk increases to 9-12 times in patients undergoing dialysis treatment. Recent studies suggest that by 2040, CKD will become the fifth leading cause of death worldwide.

Renal replacement therapies (RRT), while essential for patients progressing to ESRD, are associated with a significant reduction in quality of life, decreased overall survival, and substantial economic implications. Therefore, it is crucial to develop strategies to delay the progression of CKD and the initiation of RRT.

In addition to direct pharmacological interventions, the personalization of the diet, particularly with restricted protein intake - through a Low Protein Diet (LPD) or a Very Low Protein Diet (VLPD) - plays an important role in delaying the progression of CKD and the onset of RRT. A restricted protein diet (RPD) can postpone the need for dialysis by both reducing the progression of kidney disease and helping control uremic signs and symptoms.

Objectives: This review aims to review the state of the art regarding the benefits and controversies of RPD in pre-dialysis patients, discussing its scientific evidence, appropriateness, and the metrics used for its monitoring. Ultimately, the goal is to develop a real-world protocol for nephrology consultation in the context of advanced kidney disease.

Methods: The literature review included a search in the PubMed database for English-language articles published in the last 15 years, according to selected keywords. In total, 106 articles were selected. Guidelines from various scientific societies in the field were also included due to their clinical importance.

Development: There is robust clinical evidence and pathophysiological considerations that justify reducing protein intake in the presence of impaired renal function, especially in non-diabetic patients. However, its renoprotective beneficial effect needs to be weighed in specific patients, considering the risk of malnutrition. Protein restriction of 0.6-0.8 g/kg/day is generally a means to avoid or delay the transition to RRT, but an RPD <0.6 g/kg/day could lead to protein-energy wasting (PEW) or cachexia in more vulnerable patients. Patients who benefit the most from RPD (those with CKD stages G3-G5) are also those who are at greatest risk of developing PEW.

Thus, the challenge remains in balancing RPD with adequate nutrient intake, ensuring favorable nutritional status, maintaining muscle mass, and avoiding or correcting PEW. It is crucial that RPD prescriptions are individualized and supervised by a nutritionist.

Conclusions: In metabolically stable patients, RPD can delay progression to ESRD and postpone dialysis without a significantly increased risk of PEW and cachexia, as long as adequate energy intake is ensured (30-35 kcal/kg/day). In accordance with the literature, KDOQI supports the implementation of RPD, under the guarantee of adequate energy intake, in metabolically stable CKD patients from stage G3 onwards. The new KDIGO guidelines issued in March 2024 recognizes, for the first time, the importance of protein adjustments, particularly in individuals with CKD at risk of renal failure.

In more vulnerable patients, due to age and comorbidities, the therapeutic plan may be divided into two distinct periods: short-term goals focused on preserving/improving nutritional status and medium/long-term goals oriented towards a diet more adapted to CKD, i.e., renoprotective.

To ensure the safety of RPD and prevent the development of PEW, these diets should be carried out under close clinical monitoring, with an emphasis on energy and protein intake surveillance. For individualized RPD prescriptions, it is essential to consider the rate of CKD progression (stable vs. unstable), the presence of uremic symptoms, nutritional status, as well as the presence of other comorbidities and life expectancy.

Bioimpedance has been widely promoted as a promising alternative to dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) for evaluating body composition. Its inclusion in a panel of clinical nutritional assessment tools is useful, even though there remains a low level of evidence to recommend its use in pre-dialysis patients.

Key-words: *Protein-Restricted Diets, Low Protein Diet, Very Low Protein Diet, Chronic Kidney Disease, Pre-Dialysis Patients, Protein-Energy Wasting, Malnutrition, Bioelectrical Impedance Analysis, Normalized Protein Catabolic Rate*

Lista de Abreviaturas

ATM- do inglês, *Adipose Tissue Mass*

BIA- do inglês, *Bioelectrical Impedance Analysis*

BIS- do inglês, *Bioimpedance Spectroscopy*

BIVA- do inglês, *Bioelectrical Impedance Vector Analysis*

DF-BIA- do inglês, *Dual Frequency-BIA*

DP-Diálise Peritoneal

DRC- Doença Renal Crônica

DRC-NDD- Doença Renal Crônica Não Dependente de Diálise

DRP- Dieta Restrita em Proteínas

DEXA- do inglês, *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*

ECW- do inglês, *Extracellular Water*

ERN-ERA- do inglês, *European Renal Nutrition group of the European Renal Association*

ESPEN- do inglês, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

ESRD- do inglês, *End-Stage Renal Disease*

FAO- Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura

FFM- do inglês, *Fat-Free Mass*

FFMI- do inglês, *Fat-Free Mass Index*. $FFMI = FFM / \text{altura}^2$

FGF-23- do inglês, *Fibroblast Growth Factor 23*

FM- do inglês, *Fat Mass*

FTI- do inglês, *Fat Tissue Index*. $FTI = \text{ATM}/\text{altura}^2$

HD-Hemodiálise

ICW- do inglês, *intracellular water*

IECAS- Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

IMC- Índice de Massa Corporal

ISRNM- do inglês, *International Society for Renal Nutrition and Metabolism*

KDIGO- do inglês, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KDOQI- do inglês, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

LPD- do inglês, *Low Protein Diet*

LTI- do inglês, *Lean Tissue Index*, $LTI = \text{LTM}/\text{altura}^2$

LTM- do inglês, *Lean Tissue Mass*

MDRD- do inglês, *Modification of Diet in Renal Disease* (ensaio clínico)

MF-BIA- do inglês, *Multi Frequency- BIA*

MIS- do inglês, *Malnutrition-Inflammation Score*

NICE- do inglês, *National Institute of Health and Care Excellence*

OH- do inglês, *Overhydration*

OMS- Organização Mundial da Saúde

PEW- do inglês, *Protein-Energy Wasting*

PhA- do inglês, *Phase Angle*

R- Resistência

RM- Ressonância Magnética

SF-BIA- do inglês, *Single Frequency-BIA*

SGA- do inglês, *Subjective Global Assessment*

sVLPD- do inglês, *supplemented Very Low Protein Diet*

SRAA- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TBW- do inglês, *Total Body Water*

TC- Tomografia Computorizada

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

TGF- β - do inglês, *Transforming Growth Factor Beta*

TSFR- Terapias de Substituição da Função Renal

VLPD- do inglês, *Very Low Protein Diet*

X_c- Reatância capacitativa

2-C- Dois compartimentos

3-C- Três compartimentos

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	v
Lista de Abreviaturas.....	viii
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Figuras	xiv
1. Introdução	1
2. Objetivos.....	6
3. Métodos	7
4. Consumo de Proteínas e Doença Renal Crónica (DRC)	8
5. Dieta Restrita em Proteínas (DRP) - Benefícios e Controvérsias	12
5.1. Benefícios da DRP	12
5.1.1. Atraso no Declínio da Função Renal	12
5.1.2. Controlo dos Sinais e Sintomas Urémicos	13
5.2. Controvérsias Associadas à DRP	15
5.2.1. DRP e Risco de PEW ou Caquexia	15
5.2.2. Adesão à DRP	18
6. Recomendações Atuais Relativas ao Consumo Proteico e Ingestão de Energia nos Doentes Pré-diálise: Adequação e Limitações.....	20
6.1. Quantidade de Proteína	20
6.2. Ingestão de Energia.....	23
6.3. Tipo de Proteína	24
6.4. Adequação e Limitações da Implementação das Recomendações	25
6.4.1. DRP nos Indivíduos com DRC-NDD e com PEW	26
6.4.2. DRP em Indivíduos Mais Velhos com DRC-NDD: Estabelecimento de Prioridades Clínicas para Tomada de Decisões	27
7. Avaliação do Estado Nutricional nos Doentes Pré-diálise.....	32
7.1. Impedância Bioelétrica como Técnica de Avaliação da Composição Corporal	34

7.1.1.	Bases da Impedância Bioelétrica	35
7.1.2.	Diferentes Técnicas de Impedância Bioelétrica e Limitações Associadas	36
7.1.2.1.	Segmentos Corporais Medidos	36
7.1.2.2.	Frequências Medidas	36
7.1.2.3.	Modelos Compartimentais	38
7.2.	Validação da Impedância Bioelétrica como Técnica de Avaliação da Composição Corporal nos Doentes Pré-diálise	39
8.	Recomendações Atuais Relativas à Avaliação Nutricional nos Doentes Pré-diálise: Frequência da Monitorização e Métricas Utilizadas	43
8.1.	Avaliação da Composição Corporal: Técnicas e Parâmetros Antropométricos a Utilizar nos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI	44
8.2.	Medidas Laboratoriais a Utilizar para a Avaliação Nutricional dos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI	46
8.3.	Força de Preensão Manual: Parâmetro a Considerar na Avaliação Nutricional dos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI	47
8.4.	Métodos para Determinar as Necessidades Energéticas nos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI	47
8.5.	Ferramentas para Avaliar a Ingestão de Proteínas e Calorias nos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI	48
8.5.1.	Monitorização da Adesão à Dieta Restrita em Proteínas (DRP)	49
9.	Conclusão	50
10.	Perspetivas Futuras	53
11.	Apêndice	54
12.	Referências Bibliográficas	66

Lista de Tabelas

Tabela I- Critérios para o diagnóstico clínico de PEW e caquexia em adultos com DRC.

Tabela II- Benefícios e desafios das DRP na gestão nutricional do indivíduo com DRC.

Tabela III- Comparação das Recomendações da KDOQI, KDIGO e NICE no que concerne à ingestão proteica e de energia nos indivíduos com DRC-NDD.

Tabela IV- Tabela resumo dos fatores que apoiam a prioridade renal *versus* prioridade nutricional e vice-versa.

Tabela V- Comparação dos diferentes tipos de técnicas de bioimpedância.

Tabela VI- Lista de ferramentas validadas para o rastreio nutricional de rotina, segundo as novas recomendações da KDIGO.

Lista de Figuras

Figura 1- Representação esquemática das causas e manifestações do PEW na DRC.

Figura 2- Modelo conceptual que ilustra o aumento do risco de PEW à medida que a DRC vai progredindo.

Figura 3- Ilustração do efeito da dieta rica em proteínas na hemodinâmica renal.

Figura 4- Efeito deletério do consumo de uma dieta rica em proteínas no rim.

Figura 5- Efeitos da LPD e terapias farmacológicas no tônus arteriolar aferente e eferente.

Figura 6- Esquema dos benefícios e riscos da LPD.

Figura 7- Ilustração do processo de tomada de decisão sobre qual a meta de ingestão proteica a implementar.

Figura 8- Diferentes características dos dispositivos de bioimpedância.

1. Introdução

A doença renal crónica (DRC) é definida pela presença de lesão renal ou diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60 mL/min/1,73 m², sustentadamente por três ou mais meses, com implicações para a saúde.¹

No que diz respeito à lesão renal esta é estabelecida pela presença de pelo menos um dos seguintes marcadores: presença de albuminúria (rácio albumina/ creatinina ≥ 30 mg/g); anomalias no sedimento urinário; hematúria persistente; alterações eletrolíticas ou outras anomalias secundárias a distúrbios tubulares; anomalias patológicas histológicas estabelecidas por meio de biópsia renal; anomalias estruturais detetadas por estudos imagiológicos ou história de transplante renal. Esta ampla gama de anomalias pode ser insensível e inespecífica no que concerne à causa da doença e pode preceder a redução da função renal, já que as alterações na estrutura renal, geralmente, antecedem as alterações na função. A perda da função renal na DRC é progressiva e irreversível.¹

As diretrizes *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomendam que a DRC seja classificada com base na causa, na TFG e no grau de albuminúria. Desta forma, a DRC pode ser classificada em cinco categorias com base na TFG e em três categorias com base no nível de albuminúria. O prognóstico da DRC, estabelecido pelo risco de progressão, está intimamente ligado à TFG e à albuminúria.^{1,2}

A DRC constitui um elevado peso global, na medida em que se estima que afete pelo menos 10% da população mundial (aproximadamente, 850 milhões de indivíduos). A incidência e prevalência da DRC são crescentes, resultado do incremento da esperança média de vida e da prevalência dos seus fatores de risco na população geral.^{3,4}

Embora a mortalidade tenha diminuído nas últimas décadas devido aos avanços terapêuticos, a mortalidade e morbilidade dos doentes com DRC em estadio terminal (ESRD, do inglês *End-Stage Renal Disease*) mantêm-se muito elevadas. Estimativas apontam que os doentes com DRC em estadios avançados apresentam um risco de mortalidade 3,6 vezes superior ao da população geral, sendo que este risco aumenta para 9-12 vezes em doentes sob tratamento dialítico. Estudos recentes sugerem que até 2040 a DRC se torne a quinta principal causa de morte a nível mundial.^{5,6}

A evolução da DRC é habitualmente insidiosa e a maioria dos indivíduos afetados permanecem assintomáticos até que a doença se torne avançada (TFG <30 mL/min/ 1,73 m²). Ao conjunto de alterações laboratoriais e sinais/sintomas que ocorrem em estádios avançados da insuficiência renal progressiva dá-se o nome de síndrome urémica. A síndrome urémica parece resultar de manifestações disfuncionais em três domínios: distúrbios secundários à acumulação de toxinas normalmente excretadas pelos rins (como os produtos do metabolismo das proteínas); alterações consequentes à perda de outras funções renais (como a sua função endócrina e homeostase hidroeletrólítica) e, por último, da inflamação sistémica progressiva e suas consequências vasculares e nutricionais. Assim, atribuir a causa da síndrome urémica apenas à falência da função excretora renal configura uma visão indubitavelmente limitada: numerosas outras disfunções contribuem para inúmeras das manifestações da síndrome urémica, como anemia, distúrbios minerais e ósseos, desnutrição e anomalias do metabolismo dos hidratos de carbono, das gorduras e das proteínas, culminando na deterioração qualitativa e quantitativa do estado geral do doente. A uremia leva a distúrbios na função de praticamente todos os órgãos e sistemas, que, se não tratados, conduzem inevitavelmente à morte do doente.⁶⁻⁸

As terapias de substituição renal (TSFR), incluindo diálise e transplante renal, são necessárias à medida que os doentes evoluem para ESRD. Devido à escassez de doadores e às comorbilidades que se desenvolvem com a idade e que, muitas vezes, impedem o transplante renal, a diálise continua a ser a opção de tratamento para a maioria dos indivíduos em ESRD. Não obstante, está associada à redução acentuada da qualidade de vida, a uma diminuição da sobrevivência global e a implicações económicas muito significativas. Adicionalmente, a diálise crónica apesar de eficaz em reduzir a incidência e a gravidade de muitos dos sintomas urémicos, não é uma forma eficaz de substituição da função renal, nomeadamente, no que diz respeito à função endócrina e anti-inflamatória. Neste contexto, sublinha-se a importância de desenvolver estratégias para atrasar a progressão da DRC e o início de diálise.^{8,9}

Além das intervenções farmacológicas diretas, a personalização da dieta, nomeadamente, com ingestão restrita de proteínas - através de uma dieta pobre em proteínas (LPD, do inglês *Low Protein Diet*) ou através de uma dieta muito pobre em proteínas (VLPD, do inglês *Very Low Protein Diet*) - desempenha um papel importante em retardar a progressão da DRC. Uma dieta restrita em proteínas (DRP) permite atrasar a necessidade de diálise, quer pela capacidade de diminuir a taxa de progressão da DRC, quer por contribuir para o controlo dos sinais e sintomas urémicos.^{2,10}

Todavia, embora existam muitas evidências sobre os benefícios da DRP, o seu efeito benéfico renoprotetor tem sido debatido, devido às preocupações com a desnutrição. Uma

restrição proteica entre 0,6-0,8 g/kg/dia é um meio de evitar ou atrasar a transição para a TSFR, mas uma DRP <0,6 g/kg/dia poderá acarretar desnutrição proteico-calórica (PEW, do inglês *Protein-Energy Wasting*) ou caquexia, sobretudo em doentes mais vulneráveis.¹⁰

A PEW define-se por um estado de diminuição simultânea de proteína corporal sistémica e reservas energéticas (portanto, perda de massa muscular e massa gorda), na presença de distúrbios nutricionais e metabólicos.^{4,11-14}

A depleção de proteínas ou energia pode resultar de uma dieta inadequada (por exemplo, anorexia nervosa). Não obstante, nos indivíduos com DRC, para além da possibilidade de uma dieta inapropriada devido à anorexia urémica (presente à medida que a função renal diminui), há um grande número de outras condições não relacionadas com a redução da ingestão de nutrientes, que, ao induzirem um estado de hipercatabolismo e/ou uma diminuição da absorção gastrointestinal, contribuem para a perda de massa corporal magra e PEW.^{4,11-14}

Nos indivíduos com DRC avançada, a absorção gastrointestinal/utilização da proteína ingerida pode estar prejudicada, uma vez que a uremia afeta o microbioma e perturba o epitélio intestinal. Por outro lado, os processos inflamatórios inespecíficos persistentes, a diminuição da atividade física ou outros problemas associados à perda da função renal como, por exemplo, acidose metabólica e distúrbios endócrinos, condicionam um estado hipercatabólico - ao induzirem um aumento da atividade das hormonas catabólicas e uma diminuição dos níveis ou resistência às hormonas anabólicas (com resistência à insulina/fator de crescimento semelhante à insulina-1, hiperglucagonemia, hiperparatireoidismo). No que concerne, em particular, à inflamação crónica intrínseca à DRC, a sua contribuição para um estado proteico hipercatabólico (e para a indução de anorexia), é mediada pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias catabólicas ou anti-anabólicas. Estas condições podem prejudicar o anabolismo proteico, independentemente da presença de nutrição adequada (**figura 1**).^{4,11-14}

Desta forma, ao contrário da desnutrição, a PEW refere-se, então, a alterações que não podem ser corrigidas apenas pelo aumento da dieta. Por conseguinte, o conceito de PEW deve ser diferenciado de desnutrição (estado nutricional deficiente devido a uma ingestão de nutrientes inadequada às necessidades nutricionais do indivíduo), uma vez que outros fatores relacionados com a DRC contribuem para sua fisiopatologia, que são adicionais ou independentes da ingestão inadequada de nutrientes. Distingue-se também do termo sarcopenia pelo facto deste último se referir estritamente à síndrome resultante da perda específica, progressiva e sistémica de massa e força musculares.^{4,11-14}

O termo PEW foi proposto pela Sociedade Internacional de Nutrição e Metabolismo Renal (ISRNM, do inglês *International Society for Renal Nutrition and Metabolism*). Esta sociedade recomenda que quatro categorias principais e estabelecidas sejam reconhecidas para o diagnóstico de PEW em adultos com DRC: 1) critérios bioquímicos; 2) critérios relacionados com a massa corporal (baixo índice de massa corporal (IMC), percentagem de gordura corporal total reduzida ou perda de peso significativa não intencional); 3) diminuição da massa muscular; e 4) baixa ingestão de proteínas ou energia (**tabela I**). A PEW é diagnosticada se três categorias estiverem presentes. Uma massa muscular reduzida parece ser o critério mais válido no diagnóstico de PEW, devido às limitações da avaliação das alterações no peso corporal em doentes com deficiência na regulação de sal e água e pela dificuldade em monitorizar se a dieta é adequada.^{4,11-15}

Por último, a caquexia é uma síndrome metabólica complexa associada a uma doença subjacente e caracterizada por perda muscular, com ou sem perda de gordura. A recente compreensão da fisiopatologia da caquexia, durante a progressão da DRC, sugere que a PEW corresponde ao estado inicial de um processo contínuo que leva à caquexia, estando implicadas as mesmas vias metabólicas. Desta forma, a caquexia equivale ao estadio mais grave da PEW, abrangendo apenas formas graves de depleção metabólica e estando frequentemente associada a profundas alterações fisiológicas, metabólicas, psicológicas e imunológicas, que ocorrem raramente na DRC; enquanto a PEW pode referir-se a graus leves de depleção de proteína e massa energética. Assim, os critérios diagnósticos da caquexia e da PEW são semelhantes, mas não idênticos, sendo que a principal diferença é que uma perda de peso corporal >5% é um critério obrigatório para caquexia, mas de suporte para PEW (**tabela I**).¹¹

A PEW antecipa maus resultados clínicos, estando associada a alta morbilidade e maior mortalidade: associa-se a aumento da fragilidade, dependência, diminuição da qualidade de vida e aumento das hospitalizações, o que constitui uma carga substancial para os doentes, família e sistema de saúde.^{2,4,10,16}

A DRC é uma das principais causas de PEW e esta é excecionalmente comum nos doentes com DRC-NDD nos estadios G3b, G4 e G5 (TFG<45 mL/min/ 1,73 m²) e na ESRD sob terapêutica dialítica. De facto, a sua prevalência aumenta à medida que a função renal diminui, sendo <2% nos estadios G1-2 e aumentando para 11-54% nos estadios G3-5, uma vez que as condições implicadas no seu surgimento se tornam mais prevalente em estadios mais avançados da DRC (**figura 2**). Na DRC avançada a PEW emerge como um dos mais fortes preditores de morbilidade e mortalidade e pode indicar a necessidade de TSFR.^{4,6,8,15,17-20}

Assim, embora existam evidências dos efeitos benéficos da DRP nos estádios G3-5, a DRC está associada a desnutrição proteica e a um risco aumentado de PEW, que pode ser exacerbado por este tipo de dietas. Neste sentido, o grande desafio centra-se na tentativa de conciliação das DRP com um estado nutricional saudável, evitando ou corrigindo o PEW.^{2,5,10,18}

2. Objetivos

Este trabalho pretende rever o estado da arte acerca dos benefícios e controvérsias da DRP nos doentes pré-diálise, discutindo a sua evidência científica, adequação e as métricas utilizadas para sua monitorização. Por último, pretende-se que do trabalho resulte um protocolo de atuação em âmbito real, no contexto de consulta de Nefrologia – Doença Renal Avançada.

3. Métodos

Por forma a alcançar os objetivos pretendidos com esta revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa da literatura existente na base de dados bibliográfica *PubMed*, utilizando os *Medical Subject Headings: Protein-Restricted Diets, Low Protein Diet, Very Low Protein Diets, Chronic Kidney Disease, Pre-Dialysis Patients, Protein-energy Wasting, Malnutrition, Bioelectrical Impedance Analysis, Normalized Protein Catabolic Rate* e combinações destas com outras palavras-chave sinónimas. Consideraram-se artigos publicados entre 1 de janeiro de 2009 e 26 de maio de 2024 (últimos 15 anos), em língua inglesa.

Desta pesquisa resultaram 320 resultados. Destes, foram selecionados 64 artigos, tendo sido excluídos os artigos duplicados e aqueles que não estavam de acordo com o tema ou com o objetivo desta revisão.

Excecionalmente, também foram incluídos artigos publicados antes desta linha temporal, devido à sua relevância para o tema, nomeadamente, no que diz respeito a mecanismos fisiológicos. Foram também contemplados outros artigos que se revelaram de especial importância no contexto desta revisão, encontrados, principalmente, através do método de retropesquisa bibliográfica de algumas das referências dos artigos previamente selecionados. Por último, pela sua importância clínica, consideraram-se também *guidelines* de várias sociedades científicas da área.

No total, 106 artigos foram considerados para o propósito desta revisão bibliográfica.

4. Consumo de Proteínas e Doença Renal Crônica (DRC)

A necessidade média estimada de ingestão proteica é de 0,6 g/kg/dia (desde que sejam garantidos os aminoácidos essenciais adequados). Esta medida corresponde à quantidade de proteína necessária para evitar o balanço negativo de nitrogénio, em pelo menos metade da população. As recomendações atuais da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) encontram-se 30% acima desse valor (cerca de 0,2 g/kg/dia acima da necessidade média estimada), por forma a atender às necessidades de 97-98% da população e oferecer uma margem de segurança. Assim, a dose diária recomendada de ingestão de proteínas, para a população geral é de 0,8 g/kg/dia, sendo que indivíduos adultos com DRC sem doença aguda apresentam necessidades proteicas semelhantes às dos indivíduos saudáveis normais.^{14,21-23}

Não obstante, tendo em conta que a ingestão média de proteína na dieta, na população ocidental em geral, é significativamente maior (aproximadamente, 1,0–1,4 g/kg/dia), uma LPD (para o tratamento da DRC) é, geralmente, definida por uma dose proteica na faixa dos 0,6–0,8 g/kg/dia (intervalo compreendido entre a necessidade proteica média estimada e a dose recomendada em indivíduos saudáveis).^{14,21-23}

Já uma VLPD é definida por uma ingestão proteica na dieta compreendida entre 0,25-0,55 g/kg/dia. As VLPD são geralmente dietas vegetarianas ou *vegans* que podem apresentar défices em alguns aminoácidos essenciais, que só podem ser obtidos através da dieta à base de proteína animal. Uma estratégia para contrariar essa escassez e assegurar um estado nutricional adequado (evitando o desenvolvimento de PEW) é através da adição de suplementos de aminoácidos essenciais ou precursores de aminoácidos essenciais (isto é, análogos de cetoácidos) – sVLPD (do inglês, *supplemented VLPD*). Os análogos de cetoácidos, por não possuírem o grupo amino, têm a vantagem de serem convertidos nos respetivos aminoácidos essenciais, sem a produção de resíduos nitrogenados tóxicos. No entanto, a sua utilização é limitada pelo numero elevado de comprimidos diários e pelo custo.^{1,14,21-23}

Por outro lado, embora não haja consenso quanto à definição formal de uma dieta rica em proteínas, geralmente, esta é definida por uma ingestão proteica > 1,2 g/kg/dia.^{14,21-23}

Ao contrário dos hidratos de carbono e das gorduras, o excesso de proteínas dietéticas não pode ser armazenado no corpo. Consequentemente, uma dieta rica em proteínas provoca uma

evolução mais acelerada da DRC para ESRD, ao contribuir para um declínio mais acelerado da TFG e para um aumento da produção e acumulação de toxinas urémicas.^{1,10,24}

De um ponto de vista fisiopatológico, uma maior ingestão de proteínas tem impacto na modulação da hemodinâmica renal. Modelos animais demonstram que uma dieta rica em proteínas dilata as arteríolas aferentes, o que aumenta o fluxo sanguíneo renal e eleva a pressão intraglomerular. Isto resulta numa hiperfiltração glomerular e numa excreção mais eficiente de resíduos nitrogenados derivados de proteínas (**figura 3**).^{10,25}

Estudos realizados em humanos suportam esta relação entre o alto consumo de proteínas e a existência de hiperfiltração glomerular. O maior ensaio de curto prazo (<6 meses), realizado em 164 adultos saudáveis com pré-hipertensão ou hipertensão estadio 1, mostrou que uma dieta rica em proteínas (compreendendo 25% das calorias) aumentou a TFG (calculada com recurso à cistatina C) em cerca de 3,8 mL/min/1,73 m² após 6 semanas, em comparação com uma DRP (compreendendo 15% das calorias), efeito este que se mostrou independente da pressão arterial.^{26,27}

Todavia, embora, nos estadios iniciais, a hiperfiltração glomerular leve a um aumento na TFG, a longo prazo a exposição continuada a uma dieta rica em proteínas pode revelar-se prejudicial e resultar numa perda de função renal, particularmente, nos indivíduos com DRC e/ou com fatores de risco para DRC (**figura 3 e 4**). Nestes indivíduos, o estado prolongado de hiperfiltração glomerular e de excreção urinária aumentada de proteínas, resultantes da exposição continuada a uma dieta com alto teor proteico, parece induzir esclerose glomerular progressiva (através de mecanismos como stress mecânico) e fibrose intersticial (**figura 3 e 4**). Mais detalhadamente, a hiperfiltração glomerular provoca danos nos podócitos e nas células tubulares proximais, o que resulta numa menor seletividade permanente da membrana glomerular, com consequente perda de proteínas e aumento da sua excreção urinária. Por sua vez, a proteinúria prejudica a regeneração dos podócitos e induz a apoptose dos túbulos renais, o que leva à atrofia tubular, esclerose glomerular e à insuficiência renal progressiva.^{4,6,10,17,21,28}

Pensa-se que para o desenvolvimento da fibrose intersticial esteja implicada a ativação de mediadores inflamatórios e endócrinos – como, por exemplo, o aumento da produção de citocinas, de glucagão e de fatores de crescimento como o fator de transformação do crescimento β (TGF- β , do inglês, *Transforming Growth Factor Beta*). Nos doentes com DRC avançada (que apresentam comprometimento da excreção de valências ácidas e da regeneração de bicarbonato), outra razão pela qual uma dieta rica em proteínas contribui para a fibrose tubulointersticial, prende-se no facto

deste tipo de dietas agravarem a acidose metabólica. A acidose metabólica crónica pode estimular a produção de angiotensina II, aldosterona e endotelina-1, bem como a amoniagénesse, promovendo inflamação e fibrose e acelerando a progressão da doença renal. Isto é, particularmente, evidente nas dietas à base de proteínas de origem animal. De facto, do ponto de vista nutricional, a redução da proteína de origem animal e a sua substituição por fontes de proteína vegetal, está associada a um menor risco de DRC, menor declínio da TFG e a menor proteinúria, ao ser capaz de reduzir a gravidade da acidose metabólica.^{4,6,10,21,28,29}

Desta forma, pode concluir-se que o impacto do consumo de proteínas no risco de evolução para ESRD parece depender, para além da quantidade, do tipo de fontes de proteína: o consumo de carne vermelha está fortemente associado ao risco de ESRD de uma forma dose-dependente, enquanto a carne branca, peixe, ovos e as proteínas lácteas parecem não ter esse efeito. De forma oposta, as proteínas com origem em frutas e vegetais podem ser protetoras renais, uma vez que são quase neutras em termos de conteúdo ácido.^{26,30–37}

O *Nurses' Health Study* que avaliou os efeitos da ingestão de proteínas na TFG (com base na creatinina sérica) em 1624 mulheres ao longo de 11 anos, mostrou que a ingestão elevada de proteínas está associada a um declínio da TFG nos indivíduos com TFG compreendida entre 55 e 80 mL/min/1,73 m²), mas não naqueles com função renal normal.³⁸ Em contraste, em 2020, Jhee *et al.* concluíram que uma dieta rica em proteínas induziu hiperfiltração glomerular e um rápido declínio da função renal, na população em geral.³⁹ Neste sentido, não é claro se os efeitos potencialmente deletérios da ingestão elevada de proteínas são observados em pessoas com função renal normal. Não obstante, em particular, nos indivíduos com DRC preexistente ou fatores de risco para DRC (doentes com diabetes, obesidade, naqueles com eventos cardiovasculares anteriores ou com rim único) são vários os estudos observacionais de longo prazo, que mostraram uma associação entre o consumo de dietas ricas em proteínas e o declínio mais acelerado da função renal.^{10,17,21,38,40–43} Embora sejam necessários mais estudos para melhor esclarecimento sobre quais as populações nas quais estas dietas ricas em proteínas têm um impacto prejudicial, é prudente evitar recomendar, para perda de peso, a ingestão elevada de proteínas em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de DRC e em doentes com DRC.^{17,38,40}

De forma contrária, um controlo nutricional baseado numa DRP surge como uma importante intervenção não farmacológica conservadora capaz de adiar o início da diálise, ao diminuir a taxa de declínio da TFG e ao permitir a redução dos sintomas e sinais de uremia. São robustas as evidências clínicas e considerações fisiopatológicas que justificam a redução da

ingestão de proteínas na presença de função renal reduzida. Abaixo serão detalhados os benefícios e controvérsias da DRP.^{2,10,14}

5. Dieta Restrita em Proteínas (DRP) - Benefícios e Controvérsias

5.1. Benefícios da DRP

5.1.1. Atraso no Declínio da Função Renal

Do ponto de vista mecanístico, a restrição dietética de proteínas (<0,8 g/kg/dia), atrasa a progressão da DRC, pelo aumento do tónus das arteríolas aferentes (**figura 5**). Isto permite aliviar a hipertensão intraglomerular, diminuir a proteinúria e, por conseguinte, atenuar a esclerose glomerular e a fibrose intersticial, atrasando o declínio da TFG.^{6,10,28}

As evidências de ensaios randomizados controlados que apoiam o efeito benéfico da DRP na DRC vêm sobretudo do estudo “Modificação da Dieta na Doença Renal” (MDRD, do inglês *Modification of Diet in Renal Disease*). Este estudo para além de ter sido o primeiro grande ensaio randomizado a testar o efeito de vários níveis de DRP na DRC (com e sem suplementação cetona-análoga), prevalece, até à atualidade, como o maior ensaio controlado realizado sobre o tema. O MDRD, inicialmente, designou, aleatoriamente, 585 participantes com DRC não diabética, com o intuito de avaliar o efeito de uma dieta típica (1,3 g/kg/dia de proteínas) *versus* LPD (0,58 g/kg/dia), no declínio da TFG. Os resultados primários deste ensaio mostraram-se inconclusivos, não tendo conseguido demonstrar a eficácia da LPD no atraso do declínio da TFG e, portanto, na progressão da DRC.^{14,44} No entanto, ao reanalisar o estudo, percebeu-se que não foi tido em consideração o efeito agudo inicial da restrição proteica na redução da taxa da TFG a curto-prazo, devido à constrição arteriolar aferente. Desta forma, a reanálise *a posteriori*, que excluiu este efeito agudo, sugeriu que havia um benefício da restrição proteica dietética: cada diminuição de 0,2 g/kg/dia na ingestão de proteínas estava associada a uma melhoria no declínio da TFG ao longo do tempo (1,15 mL/min/1,73 m²/ano) e a um risco reduzido para metade de falência renal ou morte. O efeito renoprotetor da DRP parece ser proporcional à extensão da restrição proteica.^{6,10,45,46}

Antes e depois do estudo MDRD, vários ensaios clínicos e meta-análises desses estudos foram realizados e apoiaram o efeito renoprotetor benéfico da DRP em retardar o declínio da TFG ao longo do tempo e em atrasar o início de diálise nos doentes com DRC avançada.^{14,33,47-49} Em concordância, alguns estudos demonstraram que as VLPD (<0,4 g/kg/dia) estão associadas a uma preservação incremental da função renal, com uma menor taxa de progressão para ESRD com necessidade de TSFR, quando comparadas com LPD (0,6/kg/dia).^{2,10}

Uma meta-análise de 2018, que incluiu participantes com DRC diabética e não diabética com uma ampla gama de TFG (14–96 mL/min/1,73 m²), concluiu que a DRP (LPD e VLPD) estava

associada à redução do risco de falência renal nos indivíduos com DRC sem diabetes, com benefícios significativos também a verificarem-se na fase de ESRD. Já nos doentes com DRC e diabetes os resultados foram discordantes.⁴⁶ Fouqué *et al.* confirmaram uma redução de 32% no risco de desenvolvimento de ESRD, através da restrição proteica em indivíduos não diabéticos com DRC.⁴⁷ Outra meta-análise realizada em doentes diabéticos e não diabéticos com DRC mostrou que uma DRP inferior a 0,6-0,8 g/kg/dia está significativamente associada a uma menor taxa de incidência de ESRD com necessidade de diálise.² Ensaio clínico randomizado mais antigos, indicaram que um LPD (0,55-0,6 g/kg/dia) não mostrou diferenças significativas na TFG em adultos com nefropatia diabética, em comparação com o grupo controlo (0,8 g/kg/dia).^{50,51} A razão subjacente à falta de consistência no que diz respeito aos benefícios da LPD nos indivíduos com DRC diabética, pode dever-se, por um lado, à diferente fisiopatologia da nefropatia diabética e, por outro, ao facto de se verificar um maior uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) nesta população, que poderá compensar os efeitos glomerulares da elevada carga proteica.¹⁴

A restrição proteica reduz a proteinúria em 20-50% nos doentes com DRC, estando relatada uma relação linear entre a redução da ingestão de proteínas e a diminuição da proteinúria. A proteinúria tem um papel fulcral no declínio mais acelerado da TFG. Deste modo, a capacidade da DRP em reduzir de forma substancial a proteinúria, enaltece a importância deste tipo de dietas na desaceleração da taxa de progressão da DRC, nestes doentes.¹⁰

A LPD exerce o seu efeito vasoconstritor nas arteríolas aferentes, enquanto o tratamento baseado na inibição do SRAA diminui, preferencialmente, a resistência da arteríola eferente. Assim, a combinação da inibição do SRAA com uma DRP tem sido considerada como tendo efeitos protetores aditivos na progressão da DRC, ao diminuir a pressão intraglomerular e reduzir a fibrose intersticial, através da diminuição da proteinúria e da expressão de TGF- β . Com base nesta hipótese, a LPD é, geralmente, recomendada em doentes com DRC que recebem inibidores do SRAA. Ressalve-se, no entanto, que apesar dos benefícios desta associação parecerem óbvios, as evidências sobre os seus potenciais efeitos sinérgicos são limitadas. Muitos dos estudos sobre os benefícios da DRP foram realizados antes do uso generalizado de fármacos inibidores do SRAA, sendo, por isso, necessária mais investigação para sustentar esta hipótese.^{1,28,33,52}

5.1.2. Controlo dos Sinais e Sintomas Urémicos

Tem sido repetidamente demonstrado que as DRP reduzem os sinais e sintomas urémicos presentes em estadios avançados da DRC, com quase todas as manifestações da síndrome urémica a mostrarem melhorias marcadas. Os sintomas urémicos são reduzidos pela restrição proteica, uma

vez que parte da sintomatologia está correlacionada com os níveis aumentados de metabolitos proteicos (como a ureia e outros produtos residuais nitrogenados no sangue).⁵³ Além disso, as DRP ao atrasarem o declínio da TFG, contribuem para que haja uma menor retenção dessas toxinas urémicas, contribuindo, também, desta forma, indiretamente, para a redução das manifestações da síndrome urémica.¹⁰

As TSFR são frequentemente iniciadas na presença de sintomas urémicos refratários à terapêutica médica, pelo que a DRP, ao reduzir as manifestações urémicas, surge como uma terapêutica não farmacológica capaz de atrasar a necessidade de diálise em doentes com DRC avançada.^{6,10} De facto, dado que o início precoce da diálise não parece oferecer qualquer benefício de sobrevivência, estas abordagens conservadoras tornam-se mais do que justificáveis nestes doentes.²⁴

O início da TSFR pode ser protelado através da LPD, mesmo que não haja alteração na taxa de declínio da função renal. O número de meses em que o início de diálise é protelado varia com a velocidade de progressão da DRC. Se a doença renal estiver a diminuir rapidamente a LPD apenas protelará o início de diálise em alguns meses (assumindo que não tem efeito na velocidade progressão da TFG), mas se a doença renal tiver progressão muito lenta, a restrição proteica pode protelar o início de TSFR por mais de um ano. Walser *et al.* demonstraram que, através do controlo dos sinais e sintomas urémicos, os doentes sob LPD podem ter o início de TSFR adiado com segurança por uma mediana de um ano, após atingirem uma TFG de 10 mL/min em não diabéticos e de 15 mL/min em diabéticos.⁵³ O estudo MDRD apresentou resultados semelhantes.⁵⁴ Um ensaio clínico randomizado realizado em indivíduos com mais de 70 anos e com TFG entre 5-7 mL/min demonstrou que uma VLPD suplementada com ceto-análogos e vitaminas atrasou o início da diálise por um período médio de 10,7 meses, sem consequências negativas na morbimortalidade.⁵⁵

Em termos bioquímicos, a LPD apresenta efeitos favoráveis, tais como melhoria da gravidade da acidose metabólica (com concentrações séricas mais elevadas de bicarbonato) e menores concentrações séricas de fósforo, nos doentes com DRC avançada. Mais uma vez, estes resultados são conseguidos quer diretamente através da redução da geração de ácido resultante do metabolismo proteico, quer indiretamente através de uma redução da progressão da disfunção renal, com subsequente manutenção da capacidade de excreção ácida.^{2,10,14,33}

O benefício em controlar a acidose metabólica crónica é central na doença renal, atendendo aos seus múltiplos efeitos deletérios. A acidose metabólica, para além de potenciar o declínio da função renal, também contribui diretamente para o catabolismo proteico e,

consequente, perda de massa muscular.⁵⁶ Como já referido, para além da redução da quantidade de proteína, a substituição da proteína animal por proteína vegetal também melhora a acidose metabólica. Estes efeitos são observados, principalmente, para ingestões mais reduzidas de proteínas (0,3-0,5 g/kg/dia), suplementadas com cetóanálogos.⁵¹ Adicionalmente, dados experimentais sugerem que dietas baseadas em proteína vegetal podem reduzir a geração de toxinas urémicas e exercer efeitos favoráveis sobre a saúde cardiovascular em pessoas com DRC.^{21,57-59} No entanto, esses efeitos ainda não foram demonstrados definitivamente em ensaios clínicos randomizados.⁶

A LPD, particularmente se baseada em proteína vegetal, também oferece melhor controlo da doença mineral óssea na DRC, nomeadamente, através da diminuição dos níveis séricos de fósforo. A proteína vegetal é eficaz na redução do fósforo sérico, ao contrário da proteína animal que é uma importante fonte deste elemento químico. Isto prende-se com o facto de o fósforo vegetal ser menos absorvível no trato gastrointestinal quando comparado com o animal, pois está ligado aos fitatos, que são difíceis de digerir pelos humanos. Por conseguinte, dietas baseadas em proteína vegetal permitem um melhor controlo da hiperfosfatemia, o que resulta na redução dos níveis séricos da hormona paratiroide e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23, do inglês *Fibroblast Growth Factor 23*).^{10,53,60-63} A LPD também parece ter um papel na diminuição do risco cardiovascular, ao desacelerar o desenvolvimento de aterosclerose, através do controlo da hiperfosfatemia e ao ser capaz de atenuar a resistência à insulina e o stress oxidativo, características que contribuem para a aterosclerose acelerada em doentes com DRC.¹⁰

Muitos indivíduos com DRC preferem optar por esgotar todas as opções de tratamentos conservadores, incluindo estratégias nutricionais, antes de considerar TSFR.² A DRP proporciona uma série de benefícios metabólicos, como descrito previamente. Desta maneira, surge como uma potencial opção de tratamento conservador, em doentes com DRC que: pretendam evitar ou adiar o início da diálise; quando a diálise não for uma opção de tratamento (por exemplo, em doentes com esperança média de vida muito reduzida) ou quando o início da mesma precisar de ser protelado por motivos médicos (como maturação do acesso vascular).⁵¹

5.2. Controvérsias Associadas à DRP

5.2.1. DRP e Risco de PEW ou Caquexia

Os doentes que mais beneficiam das DRP (indivíduos com DRC estadio G3-G5), são também aqueles que se encontram em maior risco de desenvolvimento de PEW.^{2,10} Desta forma, apesar das inúmeras evidências acerca dos efeitos benéficos renoprotetores da DRP nestes indivíduos,

prevalece a dúvida se este tipo de dietas são uma opção terapêutica conservadora segura para evitar ou adiar a transição para TSFR, sem comprometer o estado nutricional do doente (**figura 6**).

Em termos fisiopatológicos, uma redução na ingestão de proteínas pode originar um défice no fornecimento de aminoácidos essenciais necessários para a reposição das proteínas corporais. Por conseguinte, esse défice poderá resultar numa perda da capacidade de síntese proteica, que afeta, especialmente, o tecido muscular, produzindo perda de massa muscular magra e sarcopenia. Isto pode colocar, em última instância, os doentes em alto risco de PEW ou caquexia.¹⁶

Segundo uma meta-análise realizada em 2018, que compreendeu doentes com DRC em estadio G3 ou superior, DRP ($<0,8$ g/kg/dia) parecem melhorar o tratamento conservador da DRC, tendo a capacidade de retardar a progressão para um estadio terminal e adiar a diálise, sem um risco significativamente aumentado de PEW e caquexia, quando comparadas com dietas com ingestão proteica $>0,8$ g/kg/dia.² Em concordância, um ensaio clínico que avaliou dietas hipoproteicas durante 30 meses em doentes em estadios avançados (com DRC G4- 5) constatou que a maioria apresentou adesão aceitável à restrição proteica dietética prescrita e apenas 0,7% dos participantes desenvolveram desnutrição.^{33,64} Adicionalmente, vários estudos de restrição proteica na DRC, em indivíduos sem outras doenças graves, demonstraram que mesmo as VLPD, apresentam uma segurança aceitável, na medida em que condicionam uma baixa taxa de desnutrição e PEW.^{10,14}

No estudo MDRD, verificou-se que os doentes sob LPD experienciaram alterações do estado nutricional desfavoráveis como diminuição do peso corporal, da percentagem de gordura corporal, da espessura das pregas cutâneas e da área muscular do braço.⁶⁵ Não obstante, apenas dois entre mais de 550 participantes interromperam a LPD devido a sinais de PEW.^{14,45}

Esse mesmo estudo MDRD também acompanhou doentes sob VLPD suplementada com aminoácidos. Embora não tenha havido diferenças nos parâmetros nutricionais (exceto na creatinina na urina de 24 horas) entre o grupo VLPD *versus* LPD a curto prazo, constatou-se, através de uma análise *post hoc*, que a longo prazo houve um maior risco de mortalidade associado à VLPD suplementada com aminoácidos. Todavia, a ingestão energética dos participantes foi substancialmente baixa (22 kcal/kg/dia), o que pode ter aumentado o risco de desnutrição e PEW nos doentes sob VLPD.^{10,66,67}

De facto, a ingestão inadequada de energia é considerada uma razão comum pela qual a restrição proteica falha e potencialmente leva à PEW, em estadios avançados da DRC. Isto deve-se

ao facto de a quantidade de energia ingerida, por um lado, poder diminuir com a progressão da DRC (devido à anorexia urémica) e, por outro lado, influenciar as necessidades e a utilização de proteínas dietéticas. Um aporte energético insuficiente leva à utilização de aminoácidos para produção de energia, através das vias como a cetogénese e glicogénese.⁶⁸

Estudos mostram que uma ingestão de calorías compreendida entre 30 - 35 kcal/kg/dia é necessária para evitar o catabolismo proteico e a desnutrição sob uma restrição proteica de 0,6 g/kg/dia ou inferior, em indivíduos com DRC em estágio G3b-5 (TFG estimada <45 mL/min/1,73m²). Desta forma, a anorexia urémica levanta questões sobre a segurança da DRP, na medida em que pode induzir um menor consumo energético e, subsequentemente, contribuir para o desenvolvimento de desnutrição e PEW nesses doentes.^{10,15,68} Nestes casos, o dano absoluto do tratamento poderá, eventualmente, ultrapassar os benefícios.

Num ensaio clínico randomizado, com duração de 48 meses realizado em indivíduos com DRC nos estadios G3-5 e sob LPD, no qual a intervenção dietética foi realizada sob monitorização cuidadosa do estado nutricional e da ingestão energética, apenas três participantes do estudo desenvolveram desnutrição. Este resultado sugere que uma monitorização rigorosa do estado nutricional e da ingestão energética foi mais importante para evitar a desnutrição, do que a quantidade de ingestão de proteínas *per se*.⁶⁹ Em concordância, outros estudos clínicos também demonstraram que, em doentes pré-diálise, sob monitorização cuidadosa da ingestão de proteínas e energia e do estado nutricional, a massa esquelética, a função esquelética e a composição corporal são preservadas na maioria dos indivíduos com DRC sob LPD, evidenciando a segurança deste tipo de dieta.⁴⁶ Num ensaio clínico randomizado de 18 meses que comparou uma sVLPD vegetariana suplementada com cetoanálogos com uma LPD e no qual os participantes mantiveram uma ingestão média de energia de aproximadamente 30kcal/kg/dia e um estado nutricional preservado, o grupo sob VLPD apresentou um risco menor de evolução para ESRD com necessidade de TSFR em comparação com o grupo LPD.⁴⁸ Estudos demonstraram que as VLPD permitem a preservação da composição corporal (massa e função muscular esquelética) por um período relativamente prolongado em doentes com DRC em estadios entre G3-5, contudo, doenças intercorrentes e períodos de redução espontânea na ingestão calórica e proteica aumentam acentuadamente o risco de desnutrição.⁷⁰

Globalmente, estes ensaios enaltecem a importância em realizar estas dietas sob monitorização clínica estreita, com ênfase na vigilância nutricional cuidadosa, nomeadamente, na ingestão energética e em eventuais alterações na composição corporal (para além da ingestão proteica), por forma a tentar evitar a PEW e garantir a segurança da restrição proteica.

Evidência recente sugere que quando a ingestão energética é insuficiente podem ser necessários suplementos nutricionais orais, estando disponíveis três tipos principais de suplementos: os suplementos ricos em proteínas e energia, os ricos em energia e comparativamente pobres em proteínas (novos produtos adaptados a doentes com DRC) e os suplementos de aminoácidos e análogos de cetoácidos (geralmente adicionados a VLPD). Na gestão clínica da DRC o uso crónico de suplementos nutricionais orais ricos em proteínas tem pouco interesse, pois pode induzir o aumento dos sinais/sintomas urémicos e/ou o agravamento da DRC. O uso de suplementos ricos em energia com baixo teor de proteína torna-se, então, mais indicado em doentes com DRC, por forma a otimizar a utilização de proteínas dietéticas para fins anabólicos, quando a ingestão energética é muito baixa. Misturas de análogos de cetoácidos e de aminoácidos essenciais são frequentemente utilizadas em VLPD, contudo, a sua eficácia não foi validada noutros contextos, mas podem ser consideradas em indivíduos em risco de desnutrição proteica. Em última linha, a nutrição entérica e parentérica deve ser considerada para manter o estado nutricional adequado em doentes selecionados, quando a nutrição oral não consegue atingir as metas nutricionais.⁴

5.2.2. Adesão à DRP

Apesar dos benefícios estabelecidos da DRP no controlo da DRC, a adesão à LPD é um elemento-chave para o sucesso destas dietas no que concerne ao seu efeito renoprotetor.¹⁰

Como já referido, numa primeira análise, o estudo MDRD, não conseguiu demonstrar uma vantagem clínica significativa em doentes com DRC sob uma DRP. Em parte, a razão provável para este resultado prendeu-se por uma adesão limitada à dieta, uma vez que, nos indivíduos que aderiram, os benefícios renais adquiriram significância estatística (após exclusão do efeito agudo inicial da DRP na vasoconstrição da arteríola aferente).^{4,45}

Apesar da ingestão média de proteínas tender a diminuir com a idade e à medida que a DRC progride (especialmente na DRC avançada) o consumo real de proteínas na dieta, em indivíduos com DRC, permanece substancialmente superior às recomendações alvo para LPD. Um estudo francês mostrou que, menos de 12% dos doentes acompanhados numa unidade de pré-diálise em França, tiveram uma ingestão espontânea de proteínas inferior a 0,8 g/kg/dia.⁴

Assim, perante a baixa adesão à LPD, tem havido críticas no que diz respeito ao papel deste tipo de dietas na prática clínica real.^{10,33} As mudanças nos hábitos alimentares exigidas pela LPD são intrusivas na vida dos doentes, podendo originar um impacto negativo na qualidade de vida, o que

condiciona a adesão terapêutica por si só. Adicionalmente, a necessidade de seguir conselhos nutricionais complexos pode ser psicologicamente debilitante, por recordar constantemente a presença da doença.^{10,71}

A adesão à DRP é difícil de prever, mas os estudos reforçam que uma boa comunicação médico-doente, a automonitorização da ingestão de proteínas e o *feedback* periódico do nutricionista fortalecem a adesão, através de um melhor reconhecimento da importância deste tipo de dietas.^{46,72} O apoio dos familiares e do indivíduo que prepara as refeições é também fundamental.⁵³ A educação nutricional sobre os alimentos favorece o auto-empoderamento e a autogestão, sendo que a implementação de abordagens dietéticas simplificadas também pode ajudar numa adesão mais robusta.^{4,73}

A monotonia alimentar pode potencialmente limitar a adesão às DRP a longo prazo. Neste sentido, os nutricionistas podem ajudar na adesão, propondo soluções personalizadas e adaptadas às preferências do doente por certos tipos de alimentos.^{4,74} Num ensaio clínico randomizado realizado em indivíduos com DRC estadio G3, um programa de educação nutricional que incluiu aulas individuais, sessões práticas sobre tipos de alimentos e partilha de receitas, melhorou a adesão à LPD.^{10,75}

Note-se, mais uma vez, que os resultados positivos dos estudos que avaliaram os efeitos da DRP na DRC avançada foram obtidos em doentes submetidos a uma seleção rigorosa e a um acompanhamento cuidadoso.^{4,10} Estas dietas devem ser introduzidas progressivamente para permitir aconselhamento dietético cuidadoso e adesão adequada.⁵¹

A VLPD pode oferecer proteção renal incremental e efeitos metabólicos benéficos superiores aos da LPD, no entanto, a adesão é inevitavelmente mais desafiadora.¹⁰

Na **tabela II**, encontram-se resumidos os benefícios e desafios das DRP na gestão nutricional do indivíduo com DRC.

6. Recomendações Atuais Relativas ao Consumo Proteico e Ingestão de Energia nos Doentes Pré-diálise: Adequação e Limitações

Pelas razões que foram sendo discutidas ao longo dos capítulos anteriores, além das terapêuticas farmacológicas, o controlo nutricional com DRP desempenha um papel importante no atraso da progressão da DRC e em mitigar os distúrbios metabólicos decorrentes da perda da função renal, protelando, assim, a necessidade de TSFR.¹⁷

A maioria das diretrizes internacionais apoiam uma DRP nos doentes com DRC. No entanto, esta estratégia não é isenta de riscos, pelo que a sua adequação e, subsequente, recomendação depende do estadio específico da DRC e da saúde do indivíduo.^{1,51}

Este capítulo pretende comparar as recomendações de 3 diretrizes internacionais - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*, *KDIGO* e *National Institute of Health and Care Excellence (NICE)* - discutindo as suas diferenças, adequação e limitações, no que diz respeito ao consumo proteico e energético, por forma a orientar a gestão nutricional dos indivíduos com DRC-NDD, na prática clínica.

6.1. Quantidade de Proteína

As atuais diretrizes da **KDOQI**, em relação à gestão nutricional na DRC, recomendam uma dieta com ingestão reduzida de proteínas a partir do estadio G3 (TFG <60 mL/min/1,73 m²), independentemente da idade e na ausência de contraindicações, por forma a atrasar a progressão da doença, prevenir ou corrigir distúrbios metabólicos, manter um estado nutricional adequado, adiar o início da diálise e melhorar a qualidade de vida. Não são fornecidas recomendações para indivíduos com DRC em estadios G1-2, principalmente, devido à falta de relevância clínica e dados limitados.^{4,51}

Mais detalhadamente, a **KDOQI** recomenda, sob supervisão clínica estreita, em adultos com DRC estadio G3-5 e sem diabetes, que estão metabolicamente estáveis, uma LPD com um teor proteico compreendido entre 0,55–0,60 g/kg/dia, ou uma sVLPD (sobretudo se TFG < 20 mL/min/1,73 m²) com 0,28–0,43 g/kg/dia de proteína suplementada com análogos de cetoácidos/aminoácidos essenciais (por forma a assegurar as necessidades diárias de proteína). No contexto destas recomendações, “metabolicamente estável” indica a ausência de quaisquer condições que possam exacerbar o risco de desnutrição durante uma ingestão proteica reduzida, nomeadamente, doenças inflamatórias ou infecciosas ativas, hospitalização nas 2 semanas prévias,

diabetes mal controlada e doenças consumptivas (como neoplasias), tratamento ativo com antibióticos ou imunossupressores e perda ponderal significativa a curto prazo.⁵¹

Já nos doentes diabéticos com DRC estadio G3-5, a KDOQI considera razoável prescrever, sob estreita supervisão clínica, uma ingestão proteica dietética entre 0,6 - 0,8 g/kg/dia. A sugestão de um maior consumo proteico nestes doentes, visa estabelecer um equilíbrio entre a ingestão adequada de proteínas e a otimização do controlo glicémico, de modo a manter um estado nutricional adequado.⁵¹

Note-se que as recomendações do KDOQI relativas à ingestão proteica, não têm em consideração apenas o estadio da DRC, mas também o estado metabólico do doente, uma vez que recomendam uma restrição proteica moderada a severa nos indivíduos com DRC sem diabetes e uma restrição proteica mais leve nos doentes com DRC e diabetes.⁵¹

Por outro lado, as diretrizes da **KDIGO 2012** para a DRC, sugerem uma ingestão de proteínas de 0,8 g/kg/dia nos indivíduos com DRC em estadio G4-5 (TFG <30 mL/min/1,73 m²), independentemente da presença ou ausência de diabetes. Isto não constitui uma restrição proteica estrita, considerando que a dose diária recomendada é de 0,8 g/kg/dia para a população adulta saudável. Deste modo, segundo estas *guidelines*, a ingestão proteica em indivíduos com DRC-NDD não precisa de ser menor quando comparada com adultos saudáveis.⁷⁶ Não obstante, ressalve-se que esta diretriz surgiu numa altura em que a eficácia a longo prazo da DRP (<0,8 g/kg por dia) na progressão da DRC era ainda bastante controversa, apresentando níveis de evidência baixos, devido às preocupações prementes com o risco de desenvolvimento de PEW.

Em 2020 e, posteriormente, em 2022, a KDIGO emitiu uma atualização das *guidelines* respetivas à gestão dos doentes com DRC-NDD e com diabetes, que reforçaram a sugestão de uma ingestão proteica de 0,8 g/kg/dia. Nenhuma referência/atualização foi feita em relação aos doentes com DRC sem diabetes.⁷⁷⁻⁷⁹

Em março de 2024, foram publicadas as **novas *guidelines* da KDIGO**. Estas mantêm a sugestão de uma ingestão proteica de 0,8g/kg/dia. No entanto, duas diferenças são notórias. Por um lado, o estadio G3 passou também a ser contemplado nesta proposta. Por outro lado, estas novas diretrizes deixaram de realizar a distinção entre doentes com diabetes e sem diabetes. As diretrizes de 2012 classificavam a proposta relativa aos doentes sem diabetes como 2B e como 2C a referente aos indivíduos com diabetes, em termos de “força de recomendação” e “qualidade da

evidência”. Já as novas *guidelines* emitidas em 2024 atribuem uma classificação global de 2C, não realizando a distinção entre essas duas populações de doentes.^{1,76}

Adicionalmente, é importante notar que esta proposta constitui uma sugestão generalista, baseada no consenso de que, na ausência de doenças intercorrentes, as necessidades proteicas dos doentes com DRC não são diferentes das recomendadas pela OMS para os indivíduos saudáveis. Assim, esta deve ser implementada aquando da inexistência de indicações para uma ingestão maior ou menor de proteínas, com o objetivo de respeitar os hábitos culturais de consumo proteico do indivíduo e não comprometer a sua qualidade de vida.¹

Neste seguimento, a KDIGO aborda, pela primeira vez, nas novas *guidelines* a necessidade de introduzir uma DRP em indivíduos que se encontrem em risco de falência renal (mais uma vez sem distinguir doentes com e sem diabetes). Aconselha que, em concreto nestes doentes (desde que desejem e sejam capazes de cumprir a dieta), seja considerada a prescrição, sob supervisão rigorosa, duma sVLPD (0,3–0,4 g/kg/dia) suplementada com aminoácidos essenciais ou análogos de cetoácidos (até 0,6 g/kg/dia). De realçar que a KDIGO propõe a implementação de uma VLPD em vez de uma LPD, pois considera a qualidade da evidência como muito baixa no que diz respeito à comparação entre LPD e dietas com teor proteico normal. Por último, a KDIGO destaca a importância de não prescrever LPD e VLPD em indivíduos com DRC metabolicamente instáveis, como é o caso dos idosos frágeis, desnutridos ou com sarcopenia, nos quais devem ser considerados alvos dietéticos mais elevados.¹

Desta forma, nestas novas *guidelines* de 2024, verifica-se a existência de uma aproximação às recomendações da KDOQI, no que diz respeito ao reconhecimento da importância de efetuar ajustes proteicos, em particular, nos indivíduos com DRC em risco de falência renal. Apesar disso, algumas divergências são ainda perceptíveis entre estas duas diretrizes. Para além da KDOQI, ao contrário da KDIGO, propor restrições proteicas distintas para os doentes com e sem diabetes, é também evidente uma divergência no posicionamento entre as duas diretrizes no que diz respeito à classificação das propostas (quanto à sua “força de recomendação” e quanto ao “grau de evidência”).

Nos doentes sem diabetes, a recomendação da KDOQI em aderir a uma LPD/VLPD com o objetivo de reduzir o risco de progressão da DRC para ESRD é classificada como “nível 1” em termos de “consistência da recomendação” e em relação à “certeza da evidência” esta é considerada como sendo alta (o equivalente a uma classificação “A”). Em relação à proposta relativa ao consumo proteico nos doentes com diabetes esta consiste apenas numa “declaração de opinião”, uma vez

que a KDOQI considera que não existem evidências suficientes para emitir uma recomendação (nível 1) ou sugestão (nível 2). Já no que concerne às diretrizes da KDIGO 2024, a proposta relativa à restrição proteica nos indivíduos em risco de falência renal não é considerada uma recomendação (nível 1) ou uma sugestão (nível 2), sendo designada como um "*practice point*".^{1,51}

Assim, embora a KDIGO tenha reconhecido recentemente a importância das DRP em retardar a progressão da DRC, ainda é evidente um certo ceticismo em relação a estas dietas, quando comparado com o posicionamento da KDOQI. As novas *guidelines* da KDIGO, ao não emitirem uma recomendação/ sugestão direcionada, em particular, aos doentes com DRC sem diabetes e ao optarem, em alternativa, por publicar um "*practice point*" generalista direcionado a ambos os grupos, não estão a reconhecer a existência de evidência robusta no que diz respeito ao papel das DRP nessa população.

A NICE considera que não existem evidências suficientes para propor a adoção de uma DRP pelos indivíduos com DRC-NDD, quando em comparação com adultos saudáveis.⁸⁰ Assim, a posição da NICE é dispar das restantes diretrizes. Não obstante, estas *guidelines* têm um grande desfasamento temporal em relação às emitidas pela KDOQI e às mais recentes recomendações da KDIGO, uma vez que a sua última atualização sobre este tema é relativa ao ano de 2014, não tendo sido contemplada qualquer alteração nas *guidelines* seguintes.

6.2. Ingestão de Energia

A ingestão de energia influencia a utilização e as necessidades de proteínas dietéticas, sendo o seu incumprimento considerado uma razão comum pela qual a DRP falha e potencialmente leva à PEW. Deste modo, a adesão à ingestão adequada de energia é essencial para prevenir a PEW e garantir o sucesso destas estratégias.¹⁵

A literatura sugere que desde que haja ingestão suficiente de energia (>30 kcal/kg/dia), o consumo proteico pode ser reduzido com segurança para 0,55-0,6 g/kg/dia. Uma redução adicional na ingestão de proteínas para 0,3-0,4 g/kg/dia pode ser alcançada com a adição de cetanoanálogos ou aminoácidos essenciais, para garantir um equilíbrio suficiente dos aminoácidos essenciais e manter o estado nutricional.^{10,15,51,68}

Com base nesses estudos, no que diz respeito à ingestão energética, a **KDOQI** recomenda em adultos com DRC 1-5D ou pós-transplante, que estejam metabolicamente estáveis, a prescrição de uma ingestão energética de 25-35 kcal/kg/dia com base na idade, sexo, nível de atividade física,

composição corporal, metas de peso, estadió da DRC, presença de doença concomitante ou de inflamação, por forma a manter o estado nutricional normal. Assim, de forma a evitar a PEW a restrição proteica recomendada pela KDOQI nos doentes com DRC estadió G3-5 deve ser implementada sob a garantia de um consumo energético concomitante compreendido entre 25-35 kcal/kg/dia. Por fim, a KDOQI alerta para a realização de uma monitorização regular da ingestão de energia, uma vez que esta pode diminuir ao longo do tempo, aumentando o risco de PEW.⁵¹

A **NICE** propõe uma ingestão energética compreendida entre 30-40 kcal/kg/dia, dependendo da idade e da atividade física, tendo como base a consideração de "reduzir a ocorrência de desnutrição".⁸⁰

As *guidelines* da **KDIGO** de 2012 não se pronunciavam no que diz respeito a este parâmetro.⁷⁶ Já as **diretrizes de 2024** alertam para o facto de a desnutrição poder surgir se a redução nas proteínas for seguida por uma redução na ingestão de energia, no entanto, não recomendam um aporte energético concreto.¹

Assim, embora as recomendações das diferentes entidades não sejam totalmente sobreponíveis quanto à quantidade de energia diária recomendada, é amplamente aceite que garantir um aporte energético adequado é essencial para preservar o estado nutricional dos doentes com DRC sob DRP. Em média, é aconselhada uma ingestão de cerca de 35 kcal/kg/dia.

6.3. Tipo de Proteína

A **KDOQI** afirma que não há evidências suficientes para recomendar tipos específicos de proteínas (proteínas vegetais *versus* proteínas animais) nos doentes com DRC-NDD e reitera que, independentemente da preferência por proteínas de origem animal ou vegetal, deve sempre garantir-se que são atendidas as necessidades dietéticas de proteína e energia individuais e que essas dietas fornecem os aminoácidos essenciais adequados.⁵¹

Nas diretrizes de 2012, a **KDIGO** não fez qualquer recomendação específica sobre este tema, devido às diferenças culturais entre países, em relação ao tipo de proteína ingeridas e à acessibilidade e disponibilidade das mesmas.^{76,77} Em contrapartida, as **novas guidelines da KDIGO (2024)** destacam que o tipo de proteína, e não apenas a quantidade, pode também ser relevante. Desta forma, aconselham, como "*practice point*", a que os indivíduos com DRC adotem dietas saudáveis e diversificadas, com maior consumo de alimentos de origem vegetal em comparação com os de origem animal e consumam menos alimentos ultraprocessados. Consideram que as

proteínas vegetais podem ter uma melhor relação custo-benefício em comparação com as proteínas animais, no entanto, não emitem nenhuma recomendação ou sugestão, mas sim um “*practice point*”, pois qualificam a evidência sobre tema como limitada.¹

Como já abordado previamente, em indivíduos com DRC, a dieta baseada em vegetais pode ter ações biológicas positivas e, possivelmente, benefícios clínicos em comparação com dietas baseadas em proteína animal, ao serem capazes de atrasar a progressão da DRC (presumivelmente através de efeitos favoráveis na TFG e na proteinúria), ao reduzir a acidose metabólica e os níveis séricos de fosfato e FGF-23. Isto torna-se particularmente importante tendo em conta que os alimentos atualmente processados contêm elevada quantidade de fósforo inorgânico (aditivado) em comparação com uma dieta de proteína vegetal.^{10,53,60–63}

Muitos estudos mostraram que o consumo de carne vermelha e processada está associado a um risco aumentado de progressão da DRC e morte, enquanto a ingestão de frutas e vegetais está associada a uma progressão mais lenta da doença renal. Não obstante, as evidências atuais de ensaios clínicos randomizados que comparam especificamente os benefícios de uma dieta proteica vegetal *versus* uma dieta proteica animal em doentes com DRC são limitadas. Os indivíduos que consomem grandes quantidades de carne vermelha geralmente têm maior peso, são mais frequentemente fumadores e menos ativos, o que pode ser um fator confundidor a considerar.^{26,29,34,51,77}

Face à evidencia científica atual, são necessários ensaios clínicos randomizados com poder adequado para estudar o efeito das dietas baseadas em proteína vegetal na mortalidade, progressão da DRC, proteinúria, marcadores do metabolismo mineral ósseo e excreção urinária de fósforo, em doentes com DRC. Evidência clínica robusta é imperativa para que as *guidelines* possam emitir recomendações mais específicas em termos do tipo de proteínas preferível nos indivíduos com DRC-NDD.⁵¹

Um resumo das recomendações da KDOQI, KDIGO e NICE, no que concerne à quantidade de ingestão proteica, de energia e tipo de proteínas, nos doentes com DRC-NDD, pode ser encontrado na **tabela III**.

6.4. Adequação e Limitações da Implementação das Recomendações

Apesar dos benefícios das DRP, uma abordagem excessivamente zelosa e dogmática pode ser deletéria, considerando que as necessidades nutricionais de alguns indivíduos podem,

ocasionalmente, diferir daquelas estabelecidas nas diretrizes. Com efeito, embora a maioria das *guidelines* internacionais apoiem uma DRP em indivíduos com DRC, as necessidades proteicas variam e, por isso, são recomendadas estratégias individualizadas, no que diz respeito à quantidade de ingestão proteica e energética, de acordo com o estado nutricional de base de cada doente, idade, comorbilidades clínicas e gravidade da doença.⁴

6.4.1. DRP nos Indivíduos com DRC-NDD e com PEW

De facto, as necessidades proteicas e energéticas e, por conseguinte, a ingestão real recomendada na dieta, em indivíduos com DRC-NDD, pode variar dependendo das características individuais do doente: uma ingestão proteica e energética superior àquelas geralmente recomendadas pode ser necessária temporariamente naqueles que estão gravemente doentes, catabólicos ou que sofrem de PEW.³³

Um estado catabólico agudo pode induzir PEW apesar da ingestão de nutrientes normalmente considerada adequada, principalmente através do catabolismo muscular e da anorexia induzidas pela inflamação.^{4,51} Neste sentido, as recomendações dietéticas referidas no capítulo anterior para os doentes com DRC-NDD são consideradas renoprotetoras, eficazes e seguras em doentes estáveis e não catabólicos, no entanto, não devem ser iniciadas durante um estado catabólico. Segundo a KDOQI, nesses doentes, a prioridade inicial deve consistir na correção da causa da PEW, bem como no aumento da ingestão proteica e energética (conforme o necessário), até que o estado nutricional evolua favoravelmente.⁵¹ Por conseguinte, o plano terapêutico poder-se-á dividir em dois tempos distintos: metas a curto prazo direcionadas para a preservação/melhoria do estado nutricional (na tentativa de compensar o estado catabólico) e metas de médio/longo prazo orientadas para a uma dieta mais adaptada à DRC.

Adicionalmente, é importante ter em atenção que o aumento da ingestão de proteínas pode ter consequências deletérias, como o aumento dos sintomas urémicos e/ou o agravamento da DRC. É improvável que um aumento de curta duração na ingestão de proteínas (como durante a recuperação de uma doença aguda) cause efeitos prejudiciais na função renal, mas um aumento na ingestão de proteínas pode piorar a acidose metabólica e a hiperfosfatemia e aumentar o nível de ureia e outras toxinas, interferindo potencialmente no apetite e no bem-estar.^{4,51} Este dilema terapêutico poderá ser resolvido através da monitorização cuidadosa da ureia sérica, da creatinina, dos eletrólitos e do bicarbonato, juntamente com um aconselhamento dietético e acompanhamento periódico que preste atenção não apenas à quantidade, mas também à qualidade das proteínas ingeridas (proteínas com alto valor biológico ou equivalentes) e ao

fornecimento de ingestão energética adequada. Entende-se por “proteínas com alto valor biológico” aquelas que contêm os aminoácidos essenciais em proporções e quantidades adequadas, sendo obtidas sobretudo através dos ovos, leite, carne e peixe.^{28,33} Doentes com PEW que acabem por desenvolver efeitos adversos devido à ingestão proteica mais elevada podem representar um desafio difícil; esses doentes podem necessitar de medidas alternativas, como correção da acidemia, prevenção da absorção de compostos tóxicos derivados do metabolismo proteico ou início de TSFR.¹⁴

Apesar do consenso em relação à necessidade temporária de uma ingestão proteica mais elevada nos doentes com PEW e DRC-NDD, este é um tema complexo, e a evidência ainda não é suficiente para determinar a quantidade exata ideal. É necessária uma análise mais aprofundada deste tema, através do recurso a ensaios clínicos randomizados e controlados.¹⁴

6.4.2. DRP em Indivíduos Mais Velhos com DRC-NDD: Estabelecimento de Prioridades Clínicas para Tomada de Decisões

Em indivíduos mais velhos, a restrição terapêutica a metas pré-definidas, sem considerar as necessidades nutricionais individuais também corre o risco de consequências adversas não intencionais. Note-se que nos estudos que serviram de base para as recomendações da KDOQI, a idade média dos doentes era inferior a 65 anos. Desta forma, a segurança e a eficácia das LPD/sVLPD em doentes mais velhos não podem ser asseguradas, apesar da KDOQI recomendar a sua implementação nos doentes com DRC, a partir do estadio G3, independentemente da idade.⁷⁷

Se por um lado, a grande proporção de indivíduos com DRC são idosos (com uma prevalência que pode chegar aos 30%), por outro lado, nesta população existe um maior risco de comprometimento do estado nutricional e de desenvolvimento de sarcopenia e PEW. Estudos longitudinais mostram, por exemplo, uma perda progressiva de massa muscular de aproximadamente 5% a cada 5 anos e uma diminuição ainda maior na força muscular.^{4,81-83} Isto é em grande parte explicado pelo próprio processo de envelhecimento, que traz consigo vários desafios. São exemplos, o comprometimento na ingestão de energia e proteína (devido à diminuição do apetite e à deterioração da saúde bucal com a idade), o sedentarismo e a resistência anabólica (desenvolvimento de alterações metabólicas com a idade que podem acelerar o catabolismo proteico muscular e diminuir a resposta da proteína muscular a estímulos anabólicos). Adicionalmente, o aumento da prevalência de outras comorbilidades (como a diabetes, as neoplasias e as doenças cardiovasculares) também contribui para um risco nutricional adicional, agindo de forma sinérgica.^{4,84-87} O sobrepeso e a obesidade, também comuns entre os idosos, são

fatores de risco adicionais para o desenvolvimento e progressão da DRC e também podem favorecer diretamente o aparecimento de sarcopenia, uma vez que a inflamação crônica de baixo grau (associada ao tecido adiposo disfuncional) e a resistência à insulina subjacente, aceleram ainda mais o catabolismo muscular, podendo culminar em “obesidade sarcopénica”.⁸⁸⁻⁹¹ Em suma, todas estas alterações contribuem para o comprometimento do anabolismo proteico muscular, o que torna a população idosa mais suscetível ao desenvolvimento de PEW, especialmente na presença de doenças agudas ou crônicas (como é o caso da DRC).^{84,87}

Embora muitos ensaios clínicos não excluam os doentes mais idosos, os critérios de seleção tendem a incluir doentes com menor risco de desnutrição e de PEW e a limitar o recrutamento de indivíduos muito frágeis, pelo que o impacto das DRP no estado nutricional, desenvolvimento de PEW e na qualidade de vida desta população em concreto não é claro. Assim, esta população deve representar uma preocupação importante no que diz respeito ao potencial desequilíbrio nutricional e desenvolvimento de PEW com estas dietas, uma vez que uma ingestão insuficiente de proteínas, provavelmente, resulta mais facilmente em desnutrição nestes doentes. É relevante salientar que, na população idosa, a associação entre a ocorrência de PEW e o aumento da morbimortalidade é particularmente preocupante, sendo, por isso, crucial evitar ao máximo o seu desenvolvimento.⁴

Não obstante, embora estas preocupações impliquem cautela na restrição proteica em doentes idosos frágeis com DRC, a prevenção da progressão da DRC constitui uma prioridade clínica neste grupo. Devido à elevada carga de comorbilidades, estes indivíduos têm um risco aumentado de má tolerância à diálise, com baixa sobrevivência e uma qualidade de vida dramaticamente reduzida.⁹²⁻⁹⁴

A elevada prevalência de desnutrição e sarcopenia nesta população levou a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) a recomendar uma ingestão diária de proteínas igual ou superior a 1-1,2 g/kg/dia nos idosos saudáveis, com o intuito de assegurar uma melhor preservação da massa muscular esquelética, prevenindo a sarcopenia e a PEW.⁹⁵ Adicionalmente, vários estudos recomendam uma ingestão de proteína igual ou superior a 1,2-1,5 g/kg/dia na presença de doenças agudas, fragilidade ou desnutrição.^{4,96} Deste modo, as diretrizes clínicas geriátricas fornecem indicações bastante dispares da dose diária recomendada para a população em geral e das *guidelines* clínicas de nefrologia, no que diz respeito às metas diárias de ingestão de proteínas.

Por todas estas razões, esta população também integra um desafio nutricional, já que as diretrizes nutricionais têm de ser conciliadas com a necessidade de restringir a ingestão proteica na tentativa de adiar a iniciação de TSFR, numa população particularmente vulnerável.⁴

Na tentativa de contornar esta dualidade, questões têm sido levantadas acerca do conceito de função renal normal durante o processo de envelhecimento. O mais consensual é que valores de TFG inferiores 60 mL/min/1,73 m² (estadio G3) sejam considerados DRC, independentemente da idade do indivíduo. Não obstante, é amplamente reconhecido que a TFG diminui com a idade e com base nessa premissa, alguns especialistas defendem que usar o mesmo limiar para definir DRC, independentemente da idade do doente, pode classificar muitos idosos com um declínio fisiológico normal da TFG como detentores de DRC. Assim, este raciocínio defende que o limiar para o diagnóstico de DRC deve ser menor nos adultos mais velhos, de forma que o declínio fisiológico da TFG com a idade seja contemplado.^{97,98} Isto tem implicações práticas, uma vez que a prevalência do estadio G3 nos idosos pode atingir os 25-35% e ao usar-se um ponto de corte mais baixo para definir DRC nesta população idosa (por exemplo, uma TFG<45 mL/min/1,73 m²), a prevalência seria reduzida para 15-20%, diminuindo significativamente, o número de doentes indicados pela KDOQI para DRP.^{4,51} Apesar da pertinência deste debate, as novas *guidelines* da KDIGO de 2024 continuam a definir DRC a partir de uma TFG inferior a 60 mL/min/1,73 m², independentemente da idade.¹

A incerteza nas definições e a existência de orientações conflituosas sublinham a necessidade de avaliações individuais, para o estabelecimento das metas dietéticas. Com o objetivo de fornecer orientações sobre como definir os alvos de ingestão ideal de proteínas e energia em idosos com gravidades diferentes da DRC, a ESPEN e o grupo Europeu de Nutrição Renal da Associação Renal Europeia (ERN-ERA, do inglês *European Renal Nutrition group of the European Renal Association*) publicaram um artigo de revisão crítica conjunta em 2023.⁴

Em termos de conteúdo energético as diretrizes da ESPEN sobre nutrição em geriatria recomendam uma ingestão de energia de 30 kcal/kg/dia, idealmente otimizada de acordo com o gasto energético em repouso. Este apresenta geralmente valores basais globais de aproximadamente 20 kcal/kg/dia, mas varia de indivíduo para indivíduo com base na heterogeneidade biológica, sexo, atividade física e comorbilidades (como hiperparatiroidismo, infeções, inflamação crónica), podendo, inclusive, diminuir com a idade devido às alterações na composição corporal. Estas recomendações são sobreponíveis às da KDOQI.^{51,95,99–101}

Já no que concerne ao consumo proteico, no geral, os autores enfatizam a necessidade de estabelecimento de prioridades, para orientar a decisão sobre qual abordagem nutricional

implementar no idoso com DRC.⁴ Neste sentido, deve ser realizada uma avaliação inicial cuidadosa do estado renal e nutricional com o objetivo de identificar o desafio clínico mais urgente e a consequente prioridade de tratamento (**figura 7**):

-Prioridade renal: Se a DRC é identificada como o principal problema clínico (“doente com DRC que também é idoso”) a prioridade deve ser a gestão desta doença crónica (**tabela IV**). O foco é, portanto, a implementação das DRP recomendadas pelas *guidelines*, com o intuito de assegurar a manutenção da função renal residual e o controlo dos sintomas urémicos. São exemplos os casos de rápida progressão da DRC (na ausência de um *trigger* identificado) e presença de sintomas urémicos (associados à decisão de adiar a diálise); ou o estadio avançado da DRC (por exemplo, o estadio G4-5) na presença de um bom estado nutricional.⁴

-Prioridade nutricional: Se o comprometimento do estado nutricional e funcional relacionado com a idade é identificado como o principal problema clínico (“doente idoso que também tem DRC”), a gestão nutricional deve ser a prioridade. O foco é, portanto, a manutenção ou recuperação do estado nutricional e funcional. São necessárias intervenções nutricionais destinadas à implementação de uma dieta bem balanceada, pelo que DRP são desaconselhadas, pelo menos, até que um estado nutricional adequado seja atingido. A gestão do doente deve passar primeiro por assegurar que a ingestão adequada de energia esteja a ser cumprida e por ajustar, eventualmente, o consumo proteico. A manutenção de uma ingestão elevada de proteínas pode ser permitida e é até desejável, nestes doentes. Isto pode ser válido para doentes com DRC estável (particularmente estadio G3) e/ou presença de PEW, sarcopenia ou fragilidade.^{4,51}

Conforme evidenciado na **tabela IV**, a presença de outras comorbilidades apoia a prioridade nutricional. Neste sentido, uma limitação geral do uso de DRP nos indivíduos com DRC e com múltiplas comorbilidades (e, portanto, maior risco de PEW) é que a sua presença impossibilita a utilização destas dietas nos doentes que mais poderiam beneficiar.⁴

Globalmente, todas estas incertezas enfatizam a dificuldade em seguir uma recomendação única e generalista para as necessidades proteicas de indivíduos idosos com DRC. Sublinham a importância de uma abordagem personalizada e centrada no doente, capaz de avaliar os riscos-benefícios de cada decisão. Para isso, é essencial considerar a rapidez de progressão da DRC (estável *versus* instável), a presença de sintomas urémicos, o estado nutricional, bem como a presença de outras comorbilidades e esperança média de vida.⁴

Atualmente, torna-se imperativo que a determinação da ingestão ideal de proteínas nos idosos com DRC com diferentes estados de gravidade resulte de uma avaliação assente no conceito da medicina de precisão e não da adesão rígida a *guidelines* generalistas, que nestes doentes complexos podem ser deletérias. Em última instância, estas decisões mais complexas devem emergir da discussão compartilhada entre pares e com os próprios doentes. Dessa discussão deve resultar a elaboração de um protocolo de ingestão proteica que, apesar de orientado pelas diretrizes gerais, deve ser personalizado às condições específicas, às expectativas, preferências e estilos/qualidade de vida do doente e dos seus familiares e cuidadores (quando aplicável). Além disso, é importante considerar a motivação e adesão do doente ao tratamento, já que o cumprimento destas dietas é fundamental para sua eficácia.⁴

7. Avaliação do Estado Nutricional nos Doentes Pré-diálise

Por forma a prevenir e detetar precocemente o desenvolvimento de PEW, é fundamental a realização de uma avaliação rigorosa e regular do estado nutricional dos doentes.⁵¹

Como já mencionado, o diagnóstico de PEW requer o cumprimento de pelo menos três de quatro critérios: bioquímica sérica anormal (como baixa albumina ou pré-albumina), diminuição da massa corporal (como baixo IMC ou gordura corporal total inferior a 10%), reduções na massa muscular e baixa ingestão de proteínas ou energia.^{4,11-15} Assim, a avaliação da composição corporal integra um componente importante da avaliação nutricional na DRC, sendo a sua medição precisa crucial, pois constitui dois dos critérios para o estabelecimento do diagnóstico de PEW. A análise da composição corporal tem ainda a vantagem adicional de detetar com precisão o estado nutricional antes mesmo das alterações nos marcadores convencionais (como albumina sérica, hemoglobina) se tornarem evidentes.^{102,103}

A composição corporal é dividida principalmente em água, músculos, gordura e sais inorgânicos e a sua avaliação pode ser realizada a partir de métodos indiretos (por exemplo, através de medidas antropométricas) ou recorrendo a métodos diretos.⁵¹ Apesar da existência de uma larga gama de métodos e técnicas para medição da composição corporal, todas elas apresentam limitações inerentes, seja na metodologia de medição ou nas suposições em que se baseiam. Assim, nenhum método é capaz de quantificar de forma direta e 100% precisa a composição corporal *in vivo*. A precisão de cada abordagem varia de acordo com as características do doente, como idade, sexo e estado nutricional.¹⁰⁴

Por estas razões, a Sociedade Internacional de Nutrição Renal e Metabolismo (ISRNM, *do inglês International Society of Renal Nutrition and Metabolism*) não elege uma metodologia preferida para a avaliação da composição corporal, o que pode potencialmente gerar alguma confusão entre os clínicos. De facto, a prevalência de PEW em indivíduos com DRC estadio G3-5 varia entre 11-54% e a amplitude deste intervalo, pode dever-se, em parte, aos diferentes critérios de diagnósticos aplicados entre os estudos e à heterogeneidade das ferramentas de avaliação utilizadas.¹⁰²

As medidas antropométricas destacam-se como sendo os métodos mais básicos e indiretos de avaliação da composição corporal. São técnicas extremamente práticas, baratas e não invasivas que descrevem a massa corporal, o tamanho, a forma e níveis de gordura e de massa magra. Estas incluem altura, peso, IMC, espessura das pregas cutâneas e circunferências, incluindo a

bioimpedância. Por outro lado, a absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA, do inglês *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*) constitui um método direto e invasivo de avaliação da composição corporal.⁵¹

Parâmetros antropométricos clássicos, como o IMC, são fáceis de usar, mas não fornecem informações sobre os diferentes compartimentos corporais, não diferenciando entre ganho de massa muscular, massa adiposa ou excesso de fluidos corporais. Por essa razão, um aumento no IMC não indica, obrigatoriamente, ausência de PEW, pois o seu incremento pode dever-se à sobrecarga hídrica (frequentemente presente nos doentes pré-diálise) e ao excesso de adiposidade (obesidade sarcopénica) e não ao aumento de massa muscular. Da mesma forma, um IMC baixo, isoladamente, é uma medida inadequada para a avaliação da composição corporal, não indicando necessariamente PEW. Apesar destas limitações, este parâmetro antropométrico continua a ser clinicamente relevante, mesmo nos doentes pré-diálise, pois constitui um importante preditor de mortalidade.^{51,102}

A espessura das pregas cutâneas, destaca-se como um parâmetro antropométrico clássico relevante, na medida em que reflete a densidade corporal e a gordura corporal total. Não obstante, embora a sua medição possa parecer simples, esta é afetada por uma substancial variabilidade intra e interobservador. As razões para esta variabilidade incluem: o uso de diferentes calibradores, a discrepância na localização das regiões anatómicas a medir e a variação na própria técnica de apreensão da prega cutânea. Adicionalmente, a determinação deste parâmetro pode ser dificultada em indivíduos com obesidade extrema ou edemaciados (como é o caso de muitos dos doentes pré-diálise), pois a capacidade em realizar a apreensão da prega pode ficar comprometida.¹⁰⁴

Como já referido, uma massa muscular reduzida parece ser o critério mais válido no diagnóstico de PEW. A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são considerados os métodos mais precisos e confiáveis para avaliação da massa muscular, mas apresentam disponibilidade muito limitada e elevados custos. A TC apresenta a desvantagem adicional de expor os doentes a elevados níveis de radiação.^{104,105}

Em alternativa, a bioimpedância e a DEXA também se destacam como duas técnicas capazes de fornecer informações sobre os diferentes compartimentos corporais, incluindo massa muscular, sendo menos dispendiosas do que as primeiras duas e menos suscetíveis à variabilidade inter e intraobservador do que os métodos antropométricos clássicos.^{104,105}

Embora a DEXA seja considerada o *gold-standard* na avaliação da composição corporal em indivíduos com DRC, a sua utilização de forma rotineira na prática clínica diária é também limitada pelo seu custo, disponibilidade e laboriosidade (com necessidade de técnicos especializados), bem como pelo facto de se tratar de uma técnica invasiva. A DEXA, apesar de em quantidades muito inferiores às da TC, está associada ao uso de radiação e isso deve ser tido em consideração ao avaliar os seus benefícios e riscos. Adicionalmente, apesar de num grau muito inferior ao da bioimpedância, a DEXA é também afetada pelo estado de hidratação. Como a proporção de fluido corporal adicional é semelhante à da massa magra, a DEXA, geralmente, mede o fluido corporal adicional como massa magra, acabando por sobrestimar este parâmetro em estados de alta sobrecarga de fluídos.^{102,106,107}

Devido às desvantagens do método de referência (DEXA) e às limitações das medidas antropométricas clássicas, surgiu a necessidade de estabelecer uma técnica alternativa para avaliação da composição corporal, na população com DRC.^{102,104,106}

Nos últimos 30 anos, a bioimpedância tem sido amplamente difundida como alternativa promissora à DEXA, na avaliação da composição corporal, em diversas doenças, inclusive, na DRC. O entusiasmo com esta técnica prende-se pelo facto de se tratar de uma ferramenta barata, não invasiva, sem radiação e de fácil utilização. Adicionalmente, esta tem a capacidade de, ao contrário da DEXA, conseguir medir a água corporal e, portanto, o grau de sobrecarga de volume. Esta característica sobressai como uma vantagem relevante, na medida em que devido às associações consistentes entre sobrecarga hídrica e doenças cardiovasculares, e entre sobrecarga hídrica e desnutrição, a bioimpedância consegue prever o risco de hospitalização e mortalidade do indivíduo.^{102,104,106} Note-se que numa revisão sistemática recente, em onze coortes de doentes com DRC-NDD, foram relatadas associações entre índices de sobrecarga hídrica obtidos pela técnica de bioimpedância e mortalidade, eventos cardiovasculares e/ou progressão da DRC.¹⁰⁸

7.1. Impedância Bioelétrica como Técnica de Avaliação da Composição Corporal

A bioimpedância avalia a composição corporal, pela determinação de parâmetros de interesse clínico como: massa gorda (FM, do inglês *Fat Mass*) ou massa de tecido adiposo (ATM, do inglês *Adipose Tissue Mass*); massa livre de gordura (FFM, do inglês *Fat-Free Mass*) ou massa de tecido magro (LTM, do inglês *Lean Tissue Mass*); água intracelular (ICW, do inglês *Intracellular Water*); água extracelular (ECW, do inglês *Extracellular Water*) e água corporal total (TBW, do inglês *Total Body Water*, que corresponde ao resultado da soma da ICW com a ECW).^{102,106,109}

Esta técnica consegue estimar a composição corporal do indivíduo com base no princípio de que diferentes tecidos biológicos apresentam diferentes propriedades elétricas. Para isso, aplica correntes elétricas alternadas, através de elétrodos fixados na superfície dos membros.^{102,106,109}

7.1.1. Bases da Impedância Bioelétrica

Sucintamente, a bioimpedância consiste na oposição que o corpo humano oferece à passagem de corrente elétrica e é uma função da resistência (R) e da reatância capacitativa (X_c).^{102,107,109}

A R refere-se à oposição que os fluidos corporais oferecem à passagem da corrente, sendo, por isso, determinada, principalmente, pelas propriedades elétricas dos fluidos intra e extracelulares. Como a corrente atravessa facilmente a água (rica em eletrólitos), a resistência é inversamente proporcional à TBW. Assim, tecidos mais hidratados, como os músculos, apresentam pouca R à sua passagem (são bons condutores), enquanto a gordura e o tecido ósseo oferecem uma maior R (maus condutores).^{102,107,109}

Já a X_c diz respeito à oposição realizada pelas membranas celulares à passagem da corrente alternada, estando, por isso, diretamente relacionada com a massa celular corporal. De facto, à resistência à passagem pelos fluidos, soma-se também a oposição imposta pelas membranas celulares.^{102,107,109}

As membranas celulares separam duas porções condutoras, uma externa à célula (formada pela ECW) e outra interna à célula (composta pela ICW) e comportam-se eletricamente como capacitores. O efeito capacitivo das membranas cria um ângulo de fase (PhA, do inglês *Phase Angle*), ao provocar uma mudança de fase nas correntes alternadas. Desta forma, o PhA é um indicador da relação entre X_c e R , que pode refletir a integridade da estrutura e da função das membranas celulares. O PhA dos indivíduos com DRC é inferior ao das pessoas saudáveis e emerge como um bom preditor de mortalidade e de PEW, na medida em que se verifica uma correlação negativa entre marcadores inflamatórios e PhA e uma correlação positiva entre albumina e PhA.^{102,107}

A R e a X_c variam consoante a frequência da corrente elétrica aplicada. Por conseguinte, ao obter estes dados através da aplicação de corrente elétrica numa ou mais frequências e ao introduzi-los, posteriormente, em algoritmos matemáticos específicos, torna-se, então, possível estimar a composição corporal.^{102,107,109}

7.1.2. Diferentes Técnicas de Impedância Bioelétrica e Limitações Associadas

Existem diferentes tipos de dispositivos de bioimpedância e a falta de conhecimento acerca das suas diferenças fundamentais pode levar a problemas interpretativos significativos. O método utilizado pode variar no número de frequências aplicadas; nos segmentos corporais medidos e no modelo compartimental utilizado (**figura 7**).^{102,107,109}

7.1.2.1. Segmentos Corporais Medidos

A bioimpedância pode ser aplicada no corpo inteiro ou apenas em segmentos (ou seja, pernas, braços e tronco). A abordagem “mão-pé” faz medições num lado do corpo e depois generaliza para a restante parte. Dispositivos de 8 pontos podem fazer medições das mãos aos pés em ambos os lados do corpo, para além de serem capazes de isolar informações segmentares individuais.^{102,109}

A bioimpedância segmentar é uma alternativa à abordagem de corpo inteiro. Mede uma parte definida do corpo, o que permite que informação anatómica mais precisa seja obtida, mas tem a desvantagem de não representar a composição corporal total.^{102,109}

7.1.2.2. Frequências Medidas

No que concerne ao número de frequências, com o desenvolvimento da tecnologia, os dispositivos de bioimpedância evoluíram gradualmente da aplicação de uma única frequência (SF-BIA, do inglês *Single Frequency-BIA*) para BIA de frequência dupla (DF-BIA, *Dual Frequency-BIA*) e, posteriormente, para dispositivos capazes de medir em múltiplas frequências fixas (MF-BIA, do inglês *Multi Frequency- BIA*) e numa faixa de frequências (BIS, do inglês *Bioimpedance Spectroscopy*).^{102,107,109,110}

Assim, atualmente, a impedância bioelétrica divide-se em duas grandes técnicas: na análise de impedância bioelétrica (BIA, do inglês *Bioelectrical Impedance Analysis*) - que compreende a SF-BIA; DF-BIA e MF-BIA - e na BIS. É importante destacar que embora sejam muitas vezes usadas erradamente como sinónimos na literatura, tratam-se de duas técnicas com pressupostos teórico-metodológicos profundamente distintos.^{102,107,109,110} Esta confusão é notória na literatura e pode potenciar a formulação de conclusões precipitadas.

A MF-BIA e a BIS são consideradas superiores à SF-BIA. A SF-BIA original de corpo inteiro assume que o corpo é um único cilindro com condutividade uniforme. Este modelo é provável que

seja fisiologicamente inadequado, uma vez que o tronco ao apresentar uma menor densidade muscular comparativamente aos membros, não contribui na mesma proporção para o cálculo da bioimpedância. As medições segmentais com MF-BIA podem produzir estimativas corporais mais precisas do que as medições obtidas através da SF-BIA de corpo inteiro, porque a primeira separa o corpo em cinco cilindros, enquanto as impedâncias são medidas separadamente.^{102,104,107,109}

Adicionalmente, as medições através SF-BIA (geralmente a 50 kHz) são capazes de determinar parâmetros como FM, FFT e TBW, mas têm a desvantagem de não serem apropriadas para medir a ICW e ECW, não sendo, por isso, recomendadas em situações de sobrecarga de volume ou obesidade. Uma faixa de frequência maior melhora a discriminação entre a ECW e ICW. Assim, estes parâmetros podem ser melhor aferidos através da MF-BIA e da BIS. Por um lado, as correntes de baixa frequência (≤ 50 Hz) ao terem dificuldade em penetrar as membranas celulares percorrem principalmente a ECW, permitindo estimar este parâmetro isoladamente. Por outro lado, a R medida através de correntes de alta frequência (>50 Hz) reflete a soma da ICW com a ECW, uma vez que a altas frequências a corrente consegue atravessar as membranas celulares e, subsequentemente, percorrer tanto a ICW quanto a ECW.^{102,104,107,109,110}

Existem algumas diferenças importantes entre a BIS e a BIA (**tabela V**). A primeira prende-se no facto da BIA incorporar os dados de bioimpedância (R e X_c) num modelo empírico de regressão linear, para obter valores numéricos da composição corporal. Desta forma, a BIA serve-se de equações elaboradas com base em populações de referência específicas, no que diz respeito à idade, género e etnia. Isto representa uma limitação, uma vez que a validade dos resultados é altamente dependente do grau de aproximação das características do indivíduo à população de referência, podendo ocorrer vieses se essas equações forem aplicadas a indivíduos com dados demográficos muito díspares.¹⁰²

De forma distinta a BIS serve-se de modelagem matemática e equações mistas, como a fórmula de Cole-Cole e a fórmula de Hanai, para derivar a relação entre R e os compartimentos de fluidos e, assim, estimar a composição corporal. Resumidamente, como a aplicação e medição da corrente em frequências infinitamente altas ou zero não são possíveis na prática, com o intuito de diferenciar adequadamente entre ECW e ICW, a BIS prevê os valores R usando um ajustamento de curva de mínimos quadrados não linear (Cole-plot). Posteriormente, as teorias de mistura incorporam os valores de R obtidos para prever os volumes dos fluidos. Neste sentido, a BIS apresenta uma vantagem teórica sobre a BIA ao não se basear em equações de predição específicas da população, mas, em vez disso, determina a composição corporal sob um amplo espectro de frequências, ajustando dados de impedância ao modelo de Cole. Note-se, no entanto, que a BIS

não é isenta de limitações, pois para o cálculo da TBW, para além dos parâmetros antropométricos (peso e altura) é necessária uma densidade corporal pressuposta e constantes de resistividade derivadas empiricamente.^{102,104,107,109}

A expressão dos dados é também distinta entre a BIA e a BIS. A SF-BIA e a MF-BIA exprimem-se, normalmente, através de gráficos vetoriais e PhA. A obtenção do PhA pode constituir uma vantagem, dado o seu potencial como preditor de PEW e de mortalidade. Por outro lado, embora os gráficos vetoriais possam ser úteis na visualização das mudanças longitudinais da composição corporal, não orientam os clínicos sobre a magnitude do volume ou do excesso de adiposidade, o que constitui uma desvantagem. Em contraste, a BIS usualmente exprime os dados como índice de tecido magro (LTI, do inglês *Lean Tissue Index*) e índice de tecido adiposo (FTI, do inglês *Fat Tissue Index*), que são obtidos ao dividir a massa de tecido magro (LTM, do inglês *Lean Tissue Mass*) e a massa de tecido adiposo (ATM, do inglês *Adipose Tissue Mass*) pelo quadrado da altura, respetivamente.¹⁰²

Por último, outra diferença importantíssima entre a BIS e a BIA prende-se com a categorização dos compartimentos corporais. A BIS baseia-se num modelo de três compartimentos (3-C), enquanto BIA assume a composição corporal como um modelo de dois compartimentos (2-C).^{102,104,107,109}

7.1.2.3. Modelos Compartimentais

A BIA expressa a composição corporal como um modelo 2-C, no qual um compartimento corresponde à FM e outro à FFM. Neste modelo, a FFM é derivada a partir da TBW, com base no pressuposto de que a sua percentagem de hidratação é constante, nomeadamente, de 73,2%. Esta suposição apresenta limitações, uma vez que a hidratação dos tecidos (e consequentemente a relação entre TBW e FFM) varia com a idade, sexo, estado nutricional e com doenças que cursem com hiper-hidratação (OH, do inglês *overhydration*, definida como a diferença entre a ECW prevista e medida). Em indivíduos com retenção hídrica ou com obesidade, esta técnica leva à sobrestimação da FFM.^{102,104,107,109}

De facto, este modelo pode ser influenciado pela OH num grau muito superior ao da DEXA, o que é especialmente relevante em doentes com DRC que apresentem sobrecarga de volume. Nestes casos, como a hipervolemia pode ser confundida com FFM, a avaliação da composição corporal a partir da BIA deve ser realizada sob um estado de euvolemia. Por conseguinte, a utilização da BIA como alternativa à DEXA, na avaliação da composição corporal dos doentes pré-

diálise fica comprometida, já que nestes doentes a hipervolemia é um achado frequente e não pode ser “facilmente” eliminada com recurso à diálise. Por esta razão, há cerca de uma década, desenvolveu-se um modelo 3-C (BIS), que permite a medição simultânea do volume de OH, ATM e LTM. Este modelo define o grau de hidratação da FM e da FFM e estima a ATM, normalmente hidratada, a LTM normalmente hidratada e a OH.^{102,104,107,109}

7.2. Validação da Impedância Bioelétrica como Técnica de Avaliação da Composição Corporal nos Doentes Pré-diálise

O entusiasmo com a técnica de bioimpedância tem impulsionado numerosos esforços de investigação na tentativa de validá-la com um “método de referência” na avaliação da composição corporal nos doentes com DRC, na qual a DEXA é mais comumente considerada como *gold-standard*. Neste sentido, em indivíduos com DRC, a concordância entre a DEXA e a bioimpedância é frequentemente usada para avaliar a precisão desta última.¹⁰²

A maioria dos estudos demonstrou forte concordância entre a BIA e a DEXA na avaliação nutricional (medição de gordura e tecido magro), em indivíduos com DRC em hemodiálise (HD), desde que esta seja realizada após a diálise (portanto, num estado de euvolemia). Em relação aos doentes com DRC em diálise peritoneal (DP), prevalecem dúvidas.^{102,106} Um estudo que avaliou a concordância na medição da FFM entre a BIA e a DEXA, mostrou que a FFM estimada pela BIA através das equações de Kyle, Sun SS e Segal era consistente com aquela medida pela DEXA, em indivíduos saudáveis. No entanto, nos doentes em diálise, as estimativas da FFM diferiram entre doentes em HD e DP, sendo que essas equações pareceram ser mais aplicáveis a indivíduos em HD. Isto mostra que as equações da BIA baseadas em pessoas saudáveis podem não ser aplicáveis aos doentes em diálise, em particular, aos que se encontram em DP.¹¹¹ O mesmo poderá ocorrer com os doentes pré-diálise.

Em relação à avaliação da gordura corporal, alguns estudos sugerem uma maior concordância entre a DEXA e a antropometria (espessura das pregas cutâneas) do que entre a DEXA e a BIA, nos doentes com DRC-NDD, sem evidência clínica de sobrecarga de volume. Não obstante, atendendo à propensão destes doentes em reter água, a existência de uma OH subclínica não pode ser descartada e pode justificar os resultados obtidos. Outra razão pode prender-se com a equação utilizada na estimativa da gordura corporal através da BIA, na medida em que o grau de correspondência entre a população em estudo e a população de referência poderá não ser o ideal. Assim, nos doentes com DRC-NDD com OH ligeira-moderada a espessura das pregas cutâneas

poderá ser um método mais preciso para avaliação da gordura corporal, comparativamente à BIA.

103,106,112

Globalmente, estes estudos sugerem que equações específicas devem ser desenvolvidas para diferentes tipos de doentes, nomeadamente, de acordo com a fase da DRC (doente pré-diálise, HD, DP), *status* do doente (grau de hidratação) e de acordo com seus dados demográficos, por forma a garantir a obtenção de resultados mais precisos através da BIA.¹⁰⁶

Para o mesmo tipo de doentes com DRC (HD, DP, pré-diálise), o estado de hidratação pode afetar a precisão da composição corporal estimada pela BIA, o que dificulta a sua implementação nos doentes pré-diálise, onde mesmo que a retenção hídrica não seja clinicamente evidente, muito provavelmente, está presente de forma subclínica. Em alternativa, pode optar-se por usar os dados brutos de bioimpedância (R e X_c) diretamente como avaliação nutricional, para minimizar o erro introduzido por equações inadequadas. Por exemplo, a análise vetorial de impedância bioelétrica (BIVA, do inglês *Bioelectrical Impedance Vector Analysis*) é capaz de gerar um gráfico vetorial que ilustra a R e a X_c (via SF-BIA) normalizadas para a altura e que pode ser, posteriormente, comparado com os valores de referência de uma população saudável. Não obstante, isto não permite quantificar os compartimentos corporais individuais que são essenciais para o diagnóstico de PEW.

102,106,113

Como explicado, a fiabilidade das estimativas da BIA em condições que cursam com sobrecarga hídrica é questionável. Nos doentes pré-diálise com retenção de líquidos, a BIS é em teoria mais vantajosa do que a BIA, sobretudo pelo facto de, ao basear-se em modelos 3-C, ser menos influenciada pelo estado OH, possibilitando a obtenção de parâmetros nutricionais mais precisos.¹⁰²

Não obstante, um estudo que envolveu doentes no estadio G5 e doentes em estadio G5D, e avaliou o papel da BIS no diagnóstico de desnutrição, sugeriu uma concordância limitada entre os parâmetros de composição corporal obtidos através da BIS e aqueles medidos pelo método de referência DEXA. Nos doentes pré-diálise a FM foi subestimada, e a FFM e o índice de massa livre de gordura (FFMI, do inglês *Fat-Free Mass Index*, $FFMI = FFM / \text{altura}^2$) foram sobrestimados pela BIS, quando comparados com a DEXA. Esta diferença foi estatisticamente significativa, apesar da diferença média entre os dois métodos não ter sido substancial. Isto pode ser explicado pelas grandes variações interindividuais nas estimativas da composição corporal obtidas pela BIS. Adicionalmente, a proporção de indivíduos categorizados como desnutridos pela BIS foi maior do que a DEXA, resultado que também pode ser atribuído à grande variação interindividual nas

estimativas da FFMI derivadas da BIS. O grau de OH e a idade foram identificados como os eventuais fatores subjacentes há grande variação interindividual e, portanto, responsáveis pelas diferenças obtidas nas estimativas da FFMI, entre as duas técnicas, nos doentes pré-diálise. No que concerne à OH, o estudo mostrou uma correlação positiva, independente e significativa nas medições do FFMI entre a DEXA e a BIS ($\Delta\text{FFMI} = \text{DEXA} - \text{BIS}$). Neste sentido, a razão subjacente à influência, em particular, da OH no viés observado na FFMI, poderá correlacionar-se não com a falta de precisão da BIS, mas sim com o facto do estado de hidratação poder afetar a precisão da DEXA. Grandes mudanças no estado de hidratação podem resultar na sobrestimação da FFM e, portanto, na subestimação da FM, pela DEXA. Ainda assim, a DEXA obteve valores inferiores de FFM e superiores de FM em comparação com os obtidos pela BIS, o que sugere o contributo de outros fatores nas diferenças observadas. Com base nestes resultados, os autores concluíram que a BIS não pode ser recomendada como uma ferramenta clínica válida para avaliação da FFMI e para o diagnóstico de desnutrição nos doentes com DRC estadio G5, pois a FFMI obtida a partir da BIS está associada a grandes limitações: precisão limitada, baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo no diagnóstico de desnutrição na população pré-diálise, quando comparada com o método de referência. Mais estudos são necessários para explorar prováveis fatores adicionais que possam impactar a concordância entre os dois métodos.¹¹⁴

Estes resultados estão em concordância com os resultados obtidos em estudos anteriores, que também revelaram uma concordância limitada entre os dois métodos, com grande variabilidade interindividual. Zhou *et al.* observaram que a BIS sobestimou a FFM, quando comparada com o método de referência DEXA, em doentes pré-diálise (com TFG média de $22,3 \pm 8,4$ mL/min/1,73 m²) e idades compreendidas entre os 19-87 anos. Neste estudo, a diferença média foi substancial (ao contrário do artigo supracitado) e a variação interindividual foi também considerável. As diferenças na medição foram significativamente atribuídas ao índice corporal - índice de tecido magro (LTI do inglês *Lean Tissue Index*, $\text{LTI} = \text{LTI}/\text{altura}^2$), índice de tecido adiposo (FTI, do inglês *Fat Tissue Index*, $\text{FTI} = \text{FTI}/\text{altura}^2$) - e água corporal (rácio ECW/ICW e OH), mas não à TFG e IMC. Verificou-se que, após o ajuste para sexo e idade, a diferença de medição da FFM ($\Delta\text{FFM} = \text{DEXA} - \text{BIS}$) apresenta uma relação inversamente significativa com ECW, ICW e TBW e uma correlação positiva, independente e significativa com o rácio ECW/ICW e OH. Mais uma vez, os autores sugerem que essa relação positiva pode ser explicada pelo impacto da sobrecarga de fluidos na precisão da DEXA. Como resultado, especulam que a DEXA possa não ser o método de referência ideal neste grupo de doentes, devido ao possível impacto de diferentes fatores, incluindo OH, na sua precisão. Os autores admitem que a BIS possa ser uma melhor opção nos doentes pré-diálise, mesmo quando a OH é ligeira.¹⁰⁷

Por fim, um estudo que avaliou a concordância entre os parâmetros de composição corporal obtidos a partir da BIS e DEXA em diferentes tipos de doentes com DRC (incluindo indivíduos com DRC-NDD) concluiu que a BIS (utilizando o protocolo de corpo inteiro) é tão fiável quanto a DEXA nos doentes com estado de hidratação normal. No entanto, deve ser usada com cautela em indivíduos hiper-hidratados com rácio ECW/ICW superior ou igual a 0,7250.¹¹³

Em conjunto, estes estudos revelam que apesar da especulação de que a DEXA possa não ser o método de referência ideal nos doentes pré-diálise, a qualidade das evidências existentes sobre a validade do uso da BIS nesta população é baixa. Mais estudos são necessários, antes que esta técnica possa ser recomendada. Apesar disso, fica clara a existência de uma concordância limitada entre a DEXA e a BIS nos doentes pré-diálise. Por esta razão, nos diferentes estudos é transversalmente recomendado que se utilize a mesma medida de composição corporal ao longo do tempo, sobretudo nos doentes com índices corporais anormais ou nos que são afetados pela perda de FM ou massa muscular, como é o caso dos doentes pré-diálise.

Conclui-se que embora a bioimpedância seja amplamente utilizada em doentes em HD, ainda são necessários mais estudos antes que a sua recomendação na avaliação do estado nutricional dos doentes pré-diálise possa ser equacionada.

8. Recomendações Atuais Relativas à Avaliação Nutricional nos Doentes Pré-diálise: Frequência da Monitorização e Métricas Utilizadas

Nos indivíduos com DRC estadio G3-5, a KDOQI aconselha a realização de um rastreio nutricional de rotina, pelo menos duas vezes ao ano, com o intuito de identificar os doentes em risco de desenvolver PEW. Não obstante, esta diretriz enfatiza que não há evidências que sustentem o uso de uma ferramenta em detrimento de outras e alerta que, em certos doentes (como aqueles com doença renal poliquística), o rastreio nutricional com recurso a parâmetros antropométricos, como o IMC e a circunferência da cintura, não é adequado.⁵¹

Já a KDIGO, nas novas recomendações de 2024, refere que ferramentas de avaliação validadas - nomeadamente, a avaliação global subjetiva (SGA, *Subjective Global Assessment*); *scores* de desnutrição-inflamação (MIS, do inglês *Malnutrition-Inflammation Score*) ou a Mini Avaliação Nutricional (do inglês, *Mini Nutrition Assessment*) - devem ser aplicadas como método de rastreio, duas vezes por ano, em todos os doentes com DRC em estadio G4–G5, bem como nos indivíduos com DRC que apresentem perda de peso involuntária, fragilidade, falta de apetite, crescimento insuficiente (no caso da pediatria) ou idade superior a 65 anos (**tabela VI**).¹

Adicionalmente, a KDOQI menciona que, além da realização do rastreio nutricional de rotina bianual, é razoável que um nutricionista ou profissional equivalente conduza uma avaliação nutricional de rotina mais abrangente, nos indivíduos com DRC estadio G3-5. Esta deve ser realizada com uma regularidade anual; sempre que o rastreio nutricional indique risco de desenvolvimento de PEW ou sempre que o doente seja encaminhado por um profissional de saúde para realização dessa mesma avaliação. Entende-se como avaliação nutricional abrangente aquela que inclua (entre outros parâmetros) a avaliação do apetite, o histórico de ingestão alimentar, o peso corporal e IMC, dados bioquímicos, medidas antropométricas e achados físicos focados na nutrição.

As recomendações da KDOQI dividem a avaliação nutricional, nos indivíduos com DRC no geral e nos doentes pré-diálise em particular em 5 grandes áreas: 1) avaliação da composição corporal; 2) parâmetros laboratoriais; 3) avaliação da força de preensão manual; 4) métodos para determinar as necessidades energéticas e 5) métodos/ ferramentas para avaliar a ingestão de proteínas e calorias.⁵¹

8.1. Avaliação da Composição Corporal: Técnicas e Parâmetros Antropométricos a Utilizar nos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI

Como já referido, uma avaliação precisa da composição corporal é crucial para a determinação do estado nutricional.^{102,103} Por esta razão, a KDOQI apenas recomenda a implementação da BIA (preferencialmente, MF-BIA) nos indivíduos com DRC em HD. Nestes doentes em concreto, a BIA é considerada como uma ferramenta bem validada para a avaliação da composição corporal, desde que esta seja realizada pelo menos 30 minutos após a sessão de HD (de forma a assegurar a redistribuição dos fluídos corporais e obter resultados mais precisos).⁵¹

Em contrapartida, nos adultos com DRC estadio G1-5 ou DRC estadio G5D em DP, atendendo ao impacto da OH na precisão da bioimpedância, a KDOQI afirma não existirem evidências suficientes para recomendar a sua utilização, na avaliação da composição corporal desses indivíduos. Como alternativa, considera razoável recorrer-se à DEXA (quando viável), uma vez que esta continua a ser considerada o *gold-standard*, apesar de influenciada pela volémia. De realçar que isto trata-se de uma “declaração de opinião” e não de uma recomendação baseada em evidência, formulada com o objetivo de fornecer algumas orientações clínicas. A KDOQI sublinha que a DEXA está associada a radiação e a custos consideráveis e que, por isso, não considera que existam evidências suficientes para sugerir a sua utilização regular na prática clínica, nos doentes com DRC-NDD. A decisão acerca da sua adequação e da frequência da sua realização, deve ser ponderada de forma individualizada para cada doente, com base na relação risco-benefício.⁵¹

Quanto à avaliação da composição corporal, a KDOQI também recomenda que, nos doentes com DRC-NDD sem evidência de edema, seja realizada a medição a espessura das pregas cutâneas, como método de avaliação da gordura corporal. Esta recomendação encontra-se em consonância com os estudos supracitados, que sugeriram uma maior concordância entre a DEXA e a antropometria do que entre a DEXA e a BIA na avaliação da gordura corporal, nos doentes com DRC-NDD, sem evidência clínica de OH. A KDIGO realça a importância em realizar-se avaliações longitudinais, de forma a acompanhar as alterações na percentagem de gordura corporal ao longo do tempo. Alerta também para a perda de precisão desta técnica nos doentes com obesidade, uma vez que os calibradores podem ser incapazes de acomodar os altos níveis de adiposidade. Como perspetiva futura a KDIGO destaca a determinação da frequência com que este parâmetro deve ser obtido e monitorizado, nesta população.⁵¹

Outros parâmetros antropométricos, como circunferência da cintura ou cinética da creatinina não são recomendados ou sugeridos pela KDOQI, para a avaliação da composição corporal, nos doentes com DRC-NDD, atendendo à falta de evidência científica.⁵¹

Com o objetivo de monitorizar o estado nutricional geral dos indivíduos com DRC-NDD, a KDIGO considera razoável a realização de uma avaliação da composição corporal em combinação com a medição do peso corporal/IMC, na primeira consulta e de forma periódica, ao longo do tempo. Não obstante, no que diz respeito à frequência dessa avaliação, mais estudos são necessários para que a KDOQI possa emitir uma recomendação concreta. De forma a contornar esta lacuna e fornecer alguma orientação clínica, a KDOQI emitiu uma “declaração de opinião” acerca deste tópico. Nessa declaração, refere considerar plausível que, nos doentes com DRC-NDD que estejam clinicamente estáveis, se determine e monitorize as alterações no peso corporal/IMC e na composição corporal, de acordo com as necessidades: pelo menos a cada 3 meses em doentes com DRC estadio G4-5 e pelo menos a cada 6 meses nos doentes com DRC estadio G1-3.⁵¹ Mais uma vez, sublinhe-se que isto constitui uma “declaração de opinião” e não uma sugestão ou recomendação, uma vez que são necessários mais estudos para definir, por exemplo, a frequência da medição dos parâmetros antropométricos.

A importância da avaliação regular do IMC assenta nas fortes evidências de que, nos doentes com DRC sob HD, este parâmetro é um importante preditor de mortalidade: o baixo peso (com base no IMC) e obesidade mórbida constituem um preditor de maior mortalidade, enquanto o sobrepeso ou obesidade (com base no IMC) podem ser usados como um preditor de menor mortalidade, nestes doentes. Da mesma forma, a KDIGO considera que, nos doentes com DRC 1-5, é também razoável considerar o baixo peso (com base no IMC) como um preditor de mortalidade mais elevada, embora o risco de mortalidade associado ao sobrepeso ou obesidade (com base no IMC) não seja claro. Por fim, a KDIGO emite a opinião de que, o IMC isoladamente não é suficiente para estabelecer um diagnóstico de PEW, a menos que o IMC seja muito baixo (inferior a 18 kg/m²).⁵¹

Em relação ao peso corporal, a KDOQI considera razoável que, atendendo à ausência de recomendações standardizadas, o método de avaliação deste parâmetro antropométrico (por exemplo, peso real medido; histórico de alterações de peso corporal; medições de peso seriadas, ajustes se suspeita de edema, ascite e órgãos poliquísticos com impacto no peso) seja escolhido com base no discernimento clínico do médico, do nutricionista ou profissional equivalente. Não obstante, no subcapítulo relativo às “considerações de implementação”, a KDOQI realça que o peso corporal, na DRC, requer uma interpretação clínica cuidadosa. Desta forma, acaba por referir que,

independentemente do estadió da DRC, o peso corporal deve ser medido de forma seriada, e que quaisquer alterações repentinas no mesmo (por exemplo, perda ou ganho de peso não intencional) podem indicar alterações graves no estado de saúde. Acrescenta ainda que embora o peso corporal absoluto e o IMC sejam indicadores úteis do estado nutricional, a alteração percentual no peso corporal habitual pode ser uma medida mais confiável para determinar o risco de PEW e para auxiliar no estabelecimento de metas nutricionais. Por último, a KDOQI define o peso corporal ideal como aquele associado à menor mortalidade para uma determinada altura, idade, sexo e estrutura corporal.⁵¹

Em relação à eventual utilização da bioimpedância nos doentes pré-diálise, a KDOQI destaca como perspectivas futuras: a realização de mais estudos para determinar a validade e a precisão da bioimpedância na avaliação da composição corporal nestes doentes; determinar a frequência com que essas medições devem ser realizadas; perceber como utilizar os dados da composição corporal para auxiliar nas decisões clínicas (como, por exemplo, em relação a eventuais alterações do tratamento) e, por fim, perceber como é que os dados obtidos, bem como as suas alterações ao longo do tempo podem prever o *outcomes* clínicos.⁵¹

8.2. Medidas Laboratoriais a Utilizar para a Avaliação Nutricional dos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI

A determinação de parâmetros bioquímicos - nomeadamente, albumina sérica, pré-albumina e taxa de catabolismo proteico normalizada (nPCR, do inglês *normalized protein catabolic rate*) - constitui um domínio importante da avaliação do estado nutricional dos doentes com DRC.

A pré-albumina sérica, também conhecida como transtirretina, é uma proteína circulante produzida no fígado e é mais sensível a mudanças rápidas do estado nutricional, quando comparada com a albumina, uma vez que apresenta uma semi-vida mais reduzida. Por outro lado, a nPCR é uma ferramenta comumente usada para estimar a ingestão de proteínas e nos doentes com DRC-NDD é calculada a partir da determinação da quantidade de ureia presente na urina de 24h.

A vantagem destes marcadores prende-se na sua acessibilidade e no facto de, no que diz respeito, em particular, à albumina sérica esta destacar-se como um dos melhores preditores de doença ou mortalidade nos doentes ESRD. Não obstante, estes parâmetros têm a desvantagem de serem fortemente influenciados, por exemplo, por estados inflamatórios, por estados hipercatabólicos, pela insuficiência hepática, expansão de volume, perda de proteínas na urina ou no dialisado e pelo nível de função renal residual. Por esta razão, nos últimos anos, a sua utilidade

na avaliação do estado nutricional tem sido questionada. A literatura sugere que estes marcadores não são fiáveis o suficiente para serem utilizados isoladamente na avaliação do estado nutricional, devendo ser empregues como parte de uma avaliação mais abrangente e inclusiva, assim como para efeitos de rastreio.⁵¹

Por estas razões, a KDOQI considera que nos doentes com DRC-NDD, não existem evidências suficientes para redigir uma recomendação concreta acerca deste tópico. Não obstante, com o intuito de fornecer alguma orientação clínica, a KDOQI emitiu uma “declaração de opinião” na qual refere que estes biomarcadores (nPCR, albumina sérica e/ou pré-albumina sérica) podem ser considerados ferramentas complementares para avaliar o estado nutricional. Ressalva, no entanto, que estes parâmetros não devem ser interpretados isoladamente, uma vez que são influenciados por fatores não nutricionais.⁵¹

8.3. Força de Preensão Manual: Parâmetro a Considerar na Avaliação Nutricional dos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI

A força de preensão manual é um método simples e confiável para avaliação da função muscular, que também pode ser usado como medida indireta do estado nutricional nos indivíduos com DRC.⁵¹

Por esta razão, nos doentes com DRC-NDD, a KDOQI sugere que a força de preensão manual pode ser usada como um indicador do estado proteico-energético e do estado funcional (através da comparação com medições prévias). Importa salientar, no entanto, que muitos indivíduos com DRC também têm diabetes e, portanto, é essencial considerar o impacto da neuropatia periférica na perda progressiva da força de preensão manual, ao longo do tempo.⁵¹

8.4. Métodos para Determinar as Necessidades Energéticas nos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI

Como mencionado anteriormente, alcançar o equilíbrio energético é fundamental para prevenir ou corrigir a desnutrição/PEW, nos doentes pré-diálise que se encontrem sob restrição proteica. Por conseguinte, é crucial obter dados fidedignos sobre a ingestão energética dietética, assim como dispor de uma medida válida para o gasto energético em repouso.⁵¹

A calorimetria indireta mantém-se como a técnica *gold-standard* para determinar o gasto energético em repouso, nos adultos com DRC. Desta forma, a KDOQI considera razoável a utilização

da calorimetria indireta para a determinação desse parâmetro (quando viável e indicado), nos doentes pré-diálise.⁵¹

Na ausência de calorimetria indireta a KDOQI sugere a utilização de equações preditivas de gasto energético para estimar o gasto energético em repouso, nos doentes com DRC estadio G5D, metabolicamente estáveis. No entanto, não faz nenhuma referência ao seu uso nos doentes pré-diálise, uma vez que ainda não foram desenvolvidas equações suficientemente precisas (quando comparadas com o método *gold-standard*).⁵¹

8.5.Ferramentas para Avaliar a Ingestão de Proteínas e Calorias nos Doentes Pré-diálise, segundo a KDOQI

A avaliação da ingestão alimentar deve ser realizada nos doentes com DRC estadio G3-G5 na primeira consulta com o intuito de perceber os hábitos alimentares do doente. De seguida, esta a ingestão alimentar deve ser monitorizada regularmente, para garantir que o consumo proteico e energético recomendado está a ser cumprido, bem como para proceder a modificações do plano, sempre que se verifique um agravamento dos parâmetros nutricionais ou renais.⁵¹

Como método preferencial para avaliar a ingestão alimentar, a KDOQI sugere que nos doentes com DRC estadio G3-5, seja realizado um registo alimentar de 3 dias. Considera também razoável avaliar outros fatores além da ingestão alimentar em si (por exemplo, uso de medicamentos, conhecimento, crenças, atitudes, comportamento, acesso a alimentos, depressão, função cognitiva), de forma a conseguir planejar eficazmente eventuais intervenções nutricionais.⁵¹

Não obstante, apesar do registo/diário alimentar ser a medida mais confiável e válida da ingestão alimentar nos doentes com DRC, este depende de relatórios precisos, incluindo o tamanho das porções. O registo alimentar ao longo de 3 dias pode ser complexo para alguns doentes; a criação de aplicações para *smartphones* pode tornar o registo mais interativo, mas a sua adoção por idosos, que constituem uma grande proporção dos indivíduos com DRC, é limitada.⁵¹

A KDOQI emite a “declaração de opinião” de que, em alternativa aos registos de 3 dias, pode optar-se pela realização de registos de 24h, de questionários sobre a frequência alimentar ou então pela determinação da nPCR. Os questionários sobre a frequência alimentar e a nPCR também podem servir de complemento ao registo de 3 dias, com o intuito de confirmar a precisão das estimativas da ingestão alimentar obtidas.⁵¹

8.5.1. Monitorização da Adesão à Dieta Restrita em Proteínas (DRP)

No que diz respeito, em concreto, às DRP, conforme já mencionado, a restrição proteica deve ser realizada sob monitorização clínica rigorosa e periódica, com o objetivo de ajudar, encorajar e determinar a adesão à dieta, avaliar a eficácia do regime prescrito e realizar avaliações individualizadas recorrentes em termos do custo-benefício destas dietas. Estes dois últimos tópicos são determinados através da avaliação do estado renal e nutricional.^{4,10}

Neste sentido, a KDOQI refere que a adesão às dietas deve ser monitorizada frequentemente durante o primeiro ano de intervenção dietética, através de entrevistas dietéticas (idealmente três) e da colheita de urina de 24 horas para avaliação da excreção urinária de ureia (para auxiliar na monitorização da adesão à dieta). Após o primeiro ano, recomenda que seja realizado um acompanhamento semestral até ao início da diálise.⁵¹ Uma boa adesão é definida como uma ingestão real compreendida entre 20% acima e 20% abaixo da faixa alvo prescrita, em 80% do tempo.¹⁰

Note-se que a ingestão de proteínas na dieta pode ser sobrestimada na avaliação da excreção de ureia na urina de 24h, se os doentes estiverem em estados hipercatabólicos (incluindo desnutrição, condições inflamatórias, período pós-operatório e queimaduras). Nestes casos, os doentes podem ser falsamente rotulados como “não aderentes” à dieta, mesmo que cumpram a ingestão proteica prescrita. Isto reforça a necessidade de uma avaliação cuidadosa do estado de saúde geral, para além da avaliação do estado renal e nutricional, antes de se considerar intensificar a restrição proteica. Mais estudos são ainda necessários para que se consiga desenvolver um método mais preciso de deteção de ingestão inadequada de proteína ou de energia.¹⁰

9. Conclusão

Nos doentes metabolicamente estáveis, as DRP têm a capacidade de retardar a progressão para um estadio terminal e adiar a diálise, sem um risco significativamente aumentado de PEW e caquexia, desde que seja assegurado um aporte energético adequado (30 - 35 kcal/kg/dia).

Em concordância com a literatura, a maioria das diretrizes internacionais apoiam a implementação de uma DRP, sob a garantia de uma ingestão energética adequada, nos doentes com DRC, metabolicamente estáveis, a partir dos estadio G3. A KDOQI recomenda uma restrição proteica moderada a severa nos indivíduos com DRC metabolicamente estáveis sem diabetes e uma restrição proteica mais leve nos doentes com DRC e com diabetes. Nas novas *guidelines* da KDIGO emitidas em março de 2024, verifica-se a existência de uma aproximação às recomendações da KDOQI, no que diz respeito ao reconhecimento da importância de efetuar ajustes proteicos, em particular, nos indivíduos com DRC em risco de falência renal. Não obstante, é ainda evidente um certo ceticismo, quando comparado com o posicionamento da KDOQI, no que diz respeito classificação das propostas quanto à sua “força de recomendação” e quanto ao “grau de evidência”.

As recomendações dietéticas referidas nas *guidelines* para os doentes com DRC-NDD são consideradas renoprotetoras, eficazes e seguras em doentes estáveis e não catabólicos. Todavia, estas não contemplam os indivíduos com PEW e os indivíduos particularmente suscetíveis ao seu desenvolvimento, como é o caso da população idosa mais fragilizada. Nestes dois grupos, a restrição terapêutica a metas pré-definidas, sem considerar as necessidades nutricionais individuais incorre no risco de consequências adversas não intencionais. Assim, nestas populações, deve optar-se por uma abordagem personalizada e centrada no doente, no que diz respeito à quantidade de ingestão proteica e energética, tendo em conta o seu estado nutricional de base, a idade, as suas comorbilidades clínicas e a gravidade da doença. Nestes doentes, o plano terapêutico poder-se-á dividir em dois tempos distintos: metas a curto prazo direcionadas para a preservação/melhoria do estado nutricional (e metas de médio/longo prazo orientadas para a uma dieta mais adaptada à DRC. Por estas razões, apesar da inquestionável utilidade das *guidelines*, a abordagem individualizada exigida por este tipo de dietas não permite equacionar a realização de um protocolo estandardizado, na medida em que este colidiria com a necessidade de um plano personalizado, numa grande proporção de doentes com DRC.

De forma a garantir a segurança das DRP e evitar o desenvolvimento de PEW, estas dietas devem ser realizadas sob monitorização clínica estreita, com ênfase na vigilância da ingestão energética, proteica e do estado nutricional do indivíduo. Esta monitorização periódica tem como

objetivos ajudar, encorajar e determinar a adesão à dieta, avaliar a eficácia do regime prescrito e realizar avaliações individualizadas recorrentes em termos do custo-benefício destas dietas.

As recomendações da KDOQI dividem a avaliação do estado nutricional, nos indivíduos com DRC no geral e nos doentes pré-diálise em particular em 5 grandes áreas: 1) avaliação da composição corporal; 2) parâmetros laboratoriais; 3) avaliação da força de preensão manual; 4) métodos para determinar as necessidades energéticas e 5) métodos/ ferramentas para avaliar a ingestão de proteínas e calorias. A avaliação da composição corporal integra um componente importante da avaliação nutricional na DRC, sendo a sua medição precisa crucial, pois constitui dois dos critérios para o estabelecimento do diagnóstico de PEW.

Apesar da existência de uma ampla gama de métodos e técnicas para medição da composição corporal, todas elas apresentam limitações inerentes, seja na metodologia de medição ou nas suposições em que se baseiam. A bioimpedância e a DEXA destacam-se como duas técnicas capazes de fornecer informações sobre os diferentes compartimentos corporais, incluindo massa muscular.

A bioimpedância tem sido amplamente difundida como alternativa promissora à DEXA, na avaliação da composição corporal, pois trata-se de uma ferramenta barata, não invasiva, sem radiação e de fácil utilização. Adicionalmente, esta tem a capacidade de, ao contrário da DEXA, conseguir medir a água corporal e, portanto, o grau de sobrecarga de volume, o que permite prever o risco de hospitalização e mortalidade do indivíduo.

Nos doentes pré-diálise com retenção hídrica, a BIS é em teoria mais vantajosa do que a BIA, sobretudo pelo facto de, ao basear-se em modelos 3-C, ser menos influenciada pelo estado OH, possibilitando a obtenção de parâmetros nutricionais mais precisos. Todavia, apesar de escassos, os estudos existentes sugerem uma concordância limitada entre os parâmetros de composição corporal obtidos através da BIS e aqueles medidos pelo método de referência DEXA. Especula-se que este viés poderá correlacionar-se não com a falta de precisão da BIS, mas sim com o facto de o estado de hidratação poder afetar a precisão da DEXA. A BIS poderá ser uma melhor opção nos doentes pré-diálise, mesmo quando a OH é ligeira, não obstante, atendendo à qualidade das evidências atuais, a BIS não pode ser recomendada como uma ferramenta clínica válida nesta população. Mais estudos são necessários, antes que a sua recomendação na avaliação do estado nutricional dos doentes pré-diálise possa ser equacionada. Em consonância, a KDOQI afirma não existirem evidências suficientes para recomendar a utilização da bioimpedância, na avaliação da composição corporal dos indivíduos com DRC-NDD. Como alternativa, considera razoável

recorrer-se à DEXA, uma vez que esta continua a ser considerada o *gold-standard*, apesar de influenciada pela volémia.

10. Perspetivas Futuras

- Determinar, através de ensaios clínicos randomizados, se a LPD tem um efeito nefroprotetor sinérgico na progressão da DRC, quando combinada com antagonistas do SRAA;
- Obter evidência clínica mais robusta, através de ensaios clínicos randomizados, sobre os potenciais benefícios das dietas baseadas em proteína vegetal na mortalidade, progressão da DRC, proteinúria, marcadores do metabolismo mineral ósseo e excreção urinária de fósforo;
- Realizar uma análise mais aprofundada, com recurso a ensaios clínicos randomizados e controlados, sobre a gestão dos doentes com DRC- NDD e PEW, no que diz respeito ao consumo proteico e energético;
- Averiguar estratégias para melhorar a adesão às DRP;
- Realizar mais investigação para tentar padronizar os métodos de rastreio nutricional, visando uma identificação e encaminhamento precoces;
- Estabelecer a frequência com que a avaliação do estado nutricional deve ser realizada;
- Determinar a validade e a precisão da bioimpedância na avaliação da composição corporal nos doentes pré-diálise; determinar a frequência com que essas medições devem ser realizadas; perceber como utilizar os dados da composição corporal para auxiliar nas decisões clínicas (como, por exemplo, em relação a eventuais alterações do tratamento) e, por fim, perceber como é que os dados obtidos, bem como as suas alterações ao longo do tempo podem prever o *outcomes* clínicos.

11. Apêndice

11.1. Tabelas

Tabela I- Critérios para o diagnóstico clínico de PEW e caquexia em adultos com DRC. Para estabelecer o diagnóstico de PEW, pelo menos três das quatro categorias listadas (e pelo menos um teste em cada categoria selecionada) devem estar presentes. Idealmente, cada critério deve ser documentado em pelo menos três ocasiões, de preferência com 2 a 4 semanas de intervalo. Adaptada de Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J cachexia sarcopenia muscle*. 2019;10(3):479-484. doi:10.1002/jcsm.12421. a) não é válido se as concentrações baixas forem devidas a perdas

anormalmente grandes de proteínas urinárias ou gastrointestinais, doenças hepáticas ou devido a farmacoterapia. b) Um IMC mais baixo pode ser desejável para certas populações asiáticas; o peso deve corresponder a massa livre de edema, por exemplo, peso seco pós-diálise. c) é influenciada tanto pela massa muscular quanto pela ingestão de carne. e) Pode ser avaliado por diários dietéticos e entrevistas, ou pela ingestão de proteínas através do cálculo da taxa de catabolismo proteico normalizada (nPCR), conforme determinado por medições da cinética da ureia. (BMI- Body Mass Index; CKD- Chronic Kidney Disease; DEI- Dietary Energy Intake; DPI- Dietary Protein Intake; IL-6- Interleukin 6; ISRNM- International Society of Renal Nutrition and Metabolism; SCWD- Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders; nPCR- normalized Protein Catabolic Rate; PEW- Protein–Energy Wasting).

Criteria	PEW (ISRNM)	Cachexia (SCWD)
Serum chemistry	-Serum albumin < 38 g/L^a -Serum prealbumin (transthyretin) <300 mg per 100 mL (for maintenance dialysis patients only)^a -Serum cholesterol <100 mg per 100 mL^a	-Serum albumin <32 g/L -Anaemia <12 g/dL -Increased inflammatory markers CRP (>5.0 mg/L), IL-6 (>4.0 pg/mL)
Body mass	-BMI < 23 Kg/m²^b -Unintentional weight loss over time: at least 5% over 3 months or 10% over 6 months -Total body fat percentage <10%	-BMI <20 kg/m² -Unintentional weight loss of at least 5% in 12 months
Muscle mass	-Muscle wasting: reduced muscle mass 5% over 3 months or 10% over 6 months -Reduced mid-arm muscle circumference area (reduction >10% in relation to 50th percentile of reference population) -Low Creatinine appearance^c	-Reduction of appendicle skeletal muscle index by DEXA (kg/m²) <5.45 in women and <7.25 in men -Reduced mid-arm muscle circumference area (<10th percentile for age and gender) -Fatigue = defined as physical and/or mental weariness resulting from exertion; an inability to continue exercise at the same intensity with a resultant deterioration in performance
Dietary intake	-Unintentional low DPI <0.80 g/kg/day for at least 2 months^e for dialysis patients or <0.6 g/kg/day for patients with CKD stages 2–5 -Unintentional low DEI <25 kcal/kg/day for at least 2 months^e	-Unintentional low DEI <20 kcal/kg/day -Unintentional DEI <70% of usual food intake -Poor appetite
Definition of PEW/cachexia	At least three out of the four listed categories (and at least one test in each of the selected category)	Weight loss of at least 5% in 12 months or BMI <20 kg/m ² , plus three of the other criteria

Tabela II- Benefícios e desafios das DRP na gestão nutricional do indivíduo com DRC. Adaptado de Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. Ingelfinger JR, ed. N Engl J Med. 2017;377(18):1765-1776. doi:10.1056/NEJMra1700312.

	Potenciais benefícios das DRP	Desafios/riscos das DRP
Progressão da DRC	Potencial efeito sinérgico na redução da pressão intraglomerular, quando em associação com os antagonistas do SRAA	Conforme demonstrado no estudo MDRD, nos primeiros meses, pode ser observada uma ligeira redução na TFG
Proteinúria	Efeito antiproteinúrico consistente, que pode mitigar a hipoalbuminemia	As DRP opõem-se à ideia de que a ingestão proteica deve ser aumentada para repor a perda urinária de proteínas
Controlo da uremia e protelação do início da diálise	Apoiado por dados consistentes e biologicamente plausíveis durante quase um século	É improvável que a uremia piore, mas há um risco potencial de desenvolvimento ou exacerbação da PEW
Acidose metabólica	A redução de H ⁺ é proporcional ao grau de restrição proteica na dieta. O efeito é ainda maior nas dietas à base de proteína vegetal	A necessidade de aumentar o consumo de proteínas com alto valor biológico pode levar a uma maior ingestão de alimentos não vegetais que são mais acidogénicos
Doença mineral óssea	DRP permitem um melhor controlo da hiperfosfatemia, o que resulta na redução dos níveis séricos de PTH e FGF-23. Este efeito é ainda maior nas dietas à base de proteína vegetal	O maior teor de cálcio em algumas preparações de cetos ácidos pode aumentar a sobrecarga deste elemento químico
Risco cardiovascular	As DRP parecem ter um papel na diminuição do risco cardiovascular, ao desacelerarem o desenvolvimento de aterosclerose, através do controlo da hiperfosfatemia, da atenuação da resistência à insulina e diminuição do stress oxidativo. As dietas à base de plantas estão associadas a menor ingestão de sal e gordura saturada e, por isso, também são menos aterogénicas	Uma maior ingestão de gordura na dieta (para atingir a dose energética diária recomendada de 30-35 kcal/kg/dia), pode entrar em contradição com o objetivo de alcançar uma dieta saudável em termos cardiovasculares
Controlo glicémico e resposta à insulina	É provável uma melhoria na resistência à insulina	A maior ingestão de hidratos de carbono e gordura (para atingir a dose energética diária de 30-35 kcal/kg/dia) pode piorar o controlo glicémico
Controlo da HTA	Estudos sugerem um melhor controlo da PA com DRP	A redução da PA é mais provavelmente resultado da menor ingestão concomitante de sal do que da própria LPD em si
Modulação do microbioma	A redução da geração de toxinas urémicas, através de uma DRP, melhora o microbioma intestinal	A possibilidade de promover um ambiente desfavorável para o microbioma não pode ser excluída
Qualidade de vida e adesão às DRP	Maior centralização no indivíduo com DRC, visto que muitos pacientes procuram terapias nutricionais e aconselhamento dietético	As DRP acarretam desafios no que diz respeito à sua adesão. Por esta razão as DRP devem ser realizadas sob monitorização clínica rigorosa e periódica, com o intuito de encorajar e garantir a adesão à dieta, bem como evitar o desenvolvimento de PEW. O desenvolvimento de soluções

		personalizadas e adaptadas às preferências do doente por certos tipos de alimentos pode potenciar a sua adesão
PEW	Melhorar a hipoalbuminemia em indivíduos com proteinúria pode ajudar a neutralizar compostos inflamatórios circulantes	Se não for garantido um aporte energético diário adequado (30-35 kcal/kg/dia), estas dietas estão associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de PEW. O consumo proteico pode ser liberalizado durante a correção da PEW
Mortalidade	Não existem dados convincentes que sugiram uma redução da mortalidade, embora o adiamento da diálise seja um mecanismo potencial, dada a elevada mortalidade durante a diálise precoce	O aumento da mortalidade é altamente improvável com um consumo proteico entre 0,6–0,8 g/kg/dia, a menos que surja PEW grave e esta não seja corrigida

Tabela III- Comparação das Recomendações da KDOQI, KDIGO e NICE no que concerne à ingestão proteica, de energia e tipo de proteína, nos indivíduos com DRC-NDD. A classificação quanto à força da recomendação e qualidade da evidência

estabelecida por cada uma das diretrizes encontra-se realçada a azul. As recomendações são classificadas em quatro níveis de A a D de acordo com o nível de evidência alto a muito baixo e a força das recomendações é dividida em nível 1 (recomendação) e nível 2 (sugestão). Recomendações consideradas importantes, mas que carecem de evidências suficientes ou nas quais a qualidade das evidências é muito baixa, são designadas de “opiniões” pela KDOQI e de “*practice points*”. É importante ressaltar que “opiniões” e “*practice points*” devem ser encarados como orientações especializadas não menos importantes que as restantes, devendo ser utilizadas sempre que o clínico considere adequado.

Proteína		KDOQI	KDIGO 2012	KDIGO 2024	NICE
Quantidade recomendada de proteína (g/kg/dia)	DRC-NDD sem diabetes	<u>Estadio G3-5:</u> 0,55-0,60 ou 0,28-0,43 +cetoanálogos/suplementos de aminoácidos essenciais (1A no que concerne à redução do risco de ESRD e 2C no que diz respeito à melhoria da qualidade de vida)	<u>Estadio G4-5:</u> 0,8 (2B)	(Não fazem diferenciação entre indivíduos com e sem diabetes). <u>Recomendação geral:</u> <u>Estadio G3-G5:</u> 0,8 (2C) <u>Nos doentes em risco de falência renal pode equacionar-se:</u> 0,3-0,4 + cetoanálogos/suplementos de aminoácidos essenciais (até 0,6 g/kg/dia) (practice point)	<u>Estadio G4-5:</u> 0,8-1,0 (“não recomenda oferecer DRP aos doentes com DRC-NDD”)
	DRC-NDD com diabetes	<u>Estadio G3-5:</u> 0,6-0,8 (Opinião)	<u>Estadio G4-5:</u> 0,8 (2C)		
Recomendação energética (kcal/kg/dia)		25-35 (1C)	-	-	30-40
Recomendações de tipo de proteína		Não há evidências suficientes para tecer recomendações. (1B)	-	Nos indivíduos com DRC é aconselhada a adoção de dietas saudáveis e diversificada, com maior consumo de alimentos de origem vegetal, em comparação com os de origem animal. (practice point)	-

Tabela IV- Tabela resumo dos fatores que apoiam a prioridade renal *versus* prioridade nutricional e vice-versa. Adaptada de Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, *et al.* Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease – implications for low protein intake and nutritional care: A critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. *Clinical Nutrition.* 2023;42(4):443-457. doi:10.1016/j.clnu.2023.01.018.

PRIORIDADE RENAL ("doente com DRC que também é idoso")	PRIORIDADE NUTRICIONAL ("doente idoso que também tem DRC")
-DRC avançada (isto é, estádios G4-5)	-Estádios mais precoces da DRC (por exemplo, estádios G3a-3b)
-Progressão rápida da DRC na ausência de um <i>trigger</i> identificado	-Ausência ou progressão lenta da DRC
-Sintomas urêmicos associados à decisão de adiar a diálise	-Presença de outras comorbilidades e curta esperança de vida (por exemplo devido a neoplasia avançada)
-Bom estado nutricional	-Diagnóstico de PEW

Tabela V- Comparação dos diferentes tipos de técnicas de bioimpedância. Adaptado de Ng JKC, Lau SLF, Chan GCK, Tian N, Li PKT. Nutritional Assessments by Bioimpedance Technique in Dialysis Patients. *Nutrients*. 2023;16(1):15. doi:10.3390/nu16010015.

	SF-BIA	MF-BIA	BIS
Frequências medidas	Frequência única a 50 kHz	Múltiplas frequências fixas (geralmente em 1, 5, 50, 250, 500 e 1000 kHz)	Um espectro de frequências (pelo menos 50 frequências de 5 a 1000 kHz)
Modelos compartimentais	Modelo 2-C (FM e FFM)	Modelo 2-C (FM e FFM)	Modelo 3-C (OH, ATM e LTM)
Algoritmos matemáticos	Incorpora os dados de bioimpedância (R e X_c) num modelo empírico de regressão linear (elaborado com base numa população de referência específica)	Incorpora os dados de bioimpedância (R e X_c) num modelo empírico de regressão linear (elaborado com base numa população de referência específica)	Serve-se do modelo de Cole (curva de mínimos quadrados não linear) e fórmula de Hanai para prever o volume dos compartimentos corporais, cujo resultado é aplicado ao modelo 3-C
Expressão dos dados	Ângulo de fase, índice de edema e análise vetorial	Ângulo de fase e índice de edema	OH, LTI e FTI

Tabela VI- Lista de ferramentas validadas para o rastreio nutricional de rotina, segundo as novas recomendações da KDIGO. Adaptado de Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.

Lista de ferramentas validadas para o rastreio nutricional de rotina	Características
7-Point Subjective Global Assessment (SGA)	Avaliação mudanças de peso, ingestão alimentar, função digestiva, capacidade funcional, e stress metabólico. Um exame físico focado no estado nutricional é também realizado. Esta versão atualizada da ASG é mais sensível a alterações nutricionais de curto prazo. Uma pontuação de 1–2 indica desnutrição grave, entre 3–5 indica desnutrição leve e entre 6–7 corresponde a um estado nutricional normal
Malnutrition-Inflammation Score	Avalia a desnutrição e a inflamação através de 10 parâmetros, incluindo: ingestão alimentar, medidas antropométricas, índices laboratoriais e capacidade funcional. A pontuação varia de 0 (normal) a 30 (desnutrição grave e inflamação)
Mini Nutrition Assessment	Inclui avaliação da ingestão alimentar, mobilidade, neuropsicologia e algumas medidas antropométricas, incluindo peso e circunferência da cintura. Uma pontuação de 12-14 pontos indica um estado nutricional normal, de 8-11 sugere risco de desnutrição e de 0-7 pontos indica desnutrição

11.2. Figuras

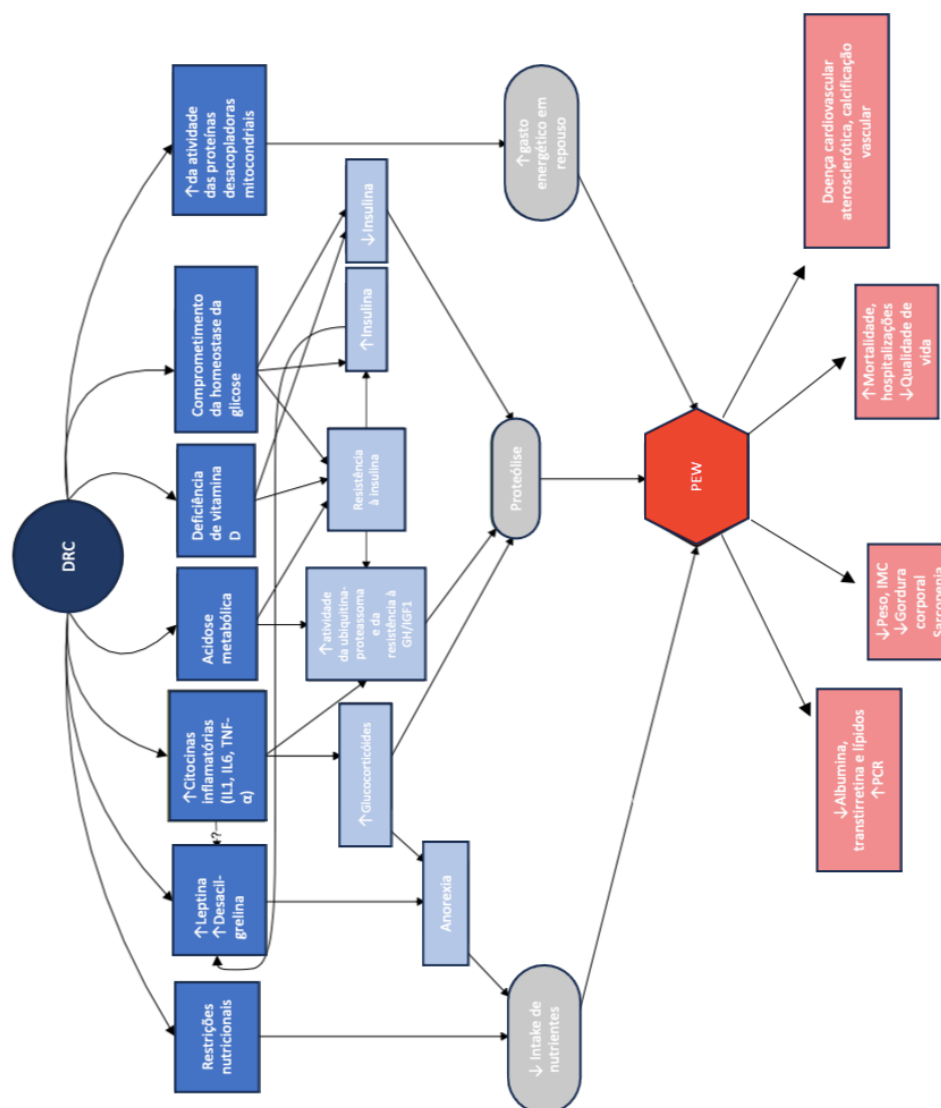


Figura 1- Representação esquemática das causas e manifestações da PEW na DRC. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da PEW na DRC-NDD são complexos, com tanto a anorexia como o aumento do catabolismo proteico a desempenharem papéis distintos. A PEW é, então, causada por uma multiplicidade de fatores relacionados à DRC, para além da ingestão inadequada de nutrientes decorrente da anorexia urémica e que se encontram aqui representados. Adaptado de Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, *et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008;73(4):391-398. doi:10.1038/sj.ki.5002585 e Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Back to the future: restricted protein intake for conservative management of CKD, triple goals of renoprotection, uremia mitigation, and nutritional health. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(5):725-729. doi:10.1007/s11255-016-1224-0.

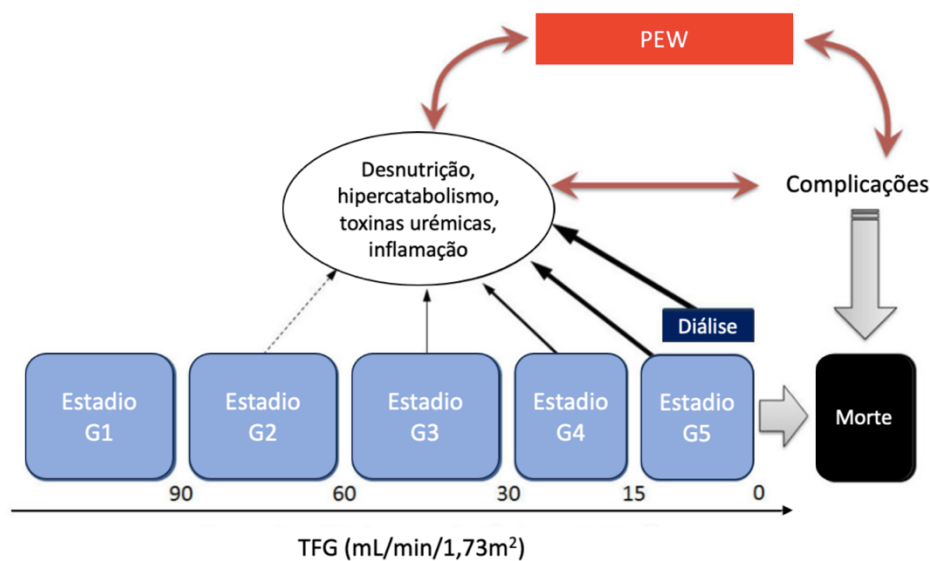


Figura 2- Modelo conceptual que ilustra o aumento do risco de PEW à medida que a DRC progride. Adaptado de Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015;18(3):254-262. doi:10.1097/MCO.0000000000000171.

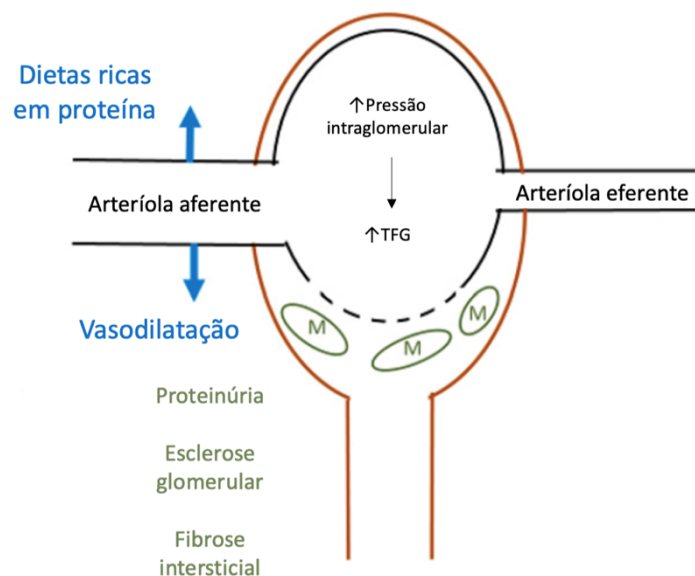


Figura 3- Ilustração do efeito da dieta rica em proteínas na hemodinâmica renal. A ingestão de uma dieta com alto teor proteico leva à dilatação da arteríola aferente e ao aumento da TFG. Contudo, a hiperfiltração glomerular, a longo prazo, pode levar a danos estruturais renais. Adaptado de Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *JASN*. 2020;31(8):1667-1679. doi:10.1681/ASN.2020010028.

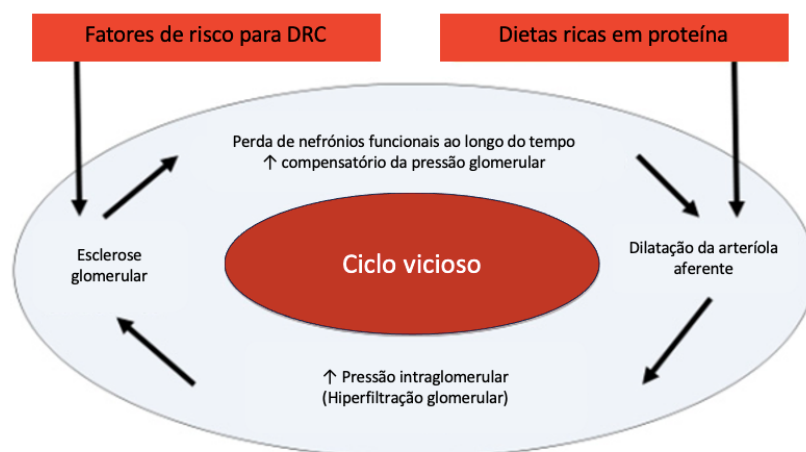


Figura 4- Efeito deletério do consumo de uma dieta rica em proteínas no rim, a longo prazo. Adaptado de Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *JASN*. 2020;31(8):1667-1679. doi:10.1681/ASN.2020010028.

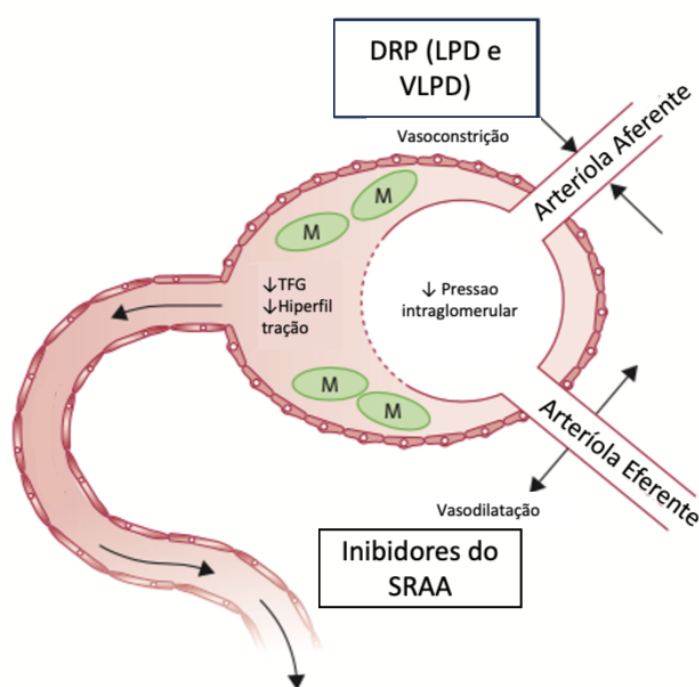


Figura 5- Efeitos da LPD e terapias farmacológicas no tónus arteriolar aferente e eferente, na pressão intraglomerular. Adaptado de Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2021;398(10302):786-802. doi:10.1016/S0140-6736(21)00519-5.

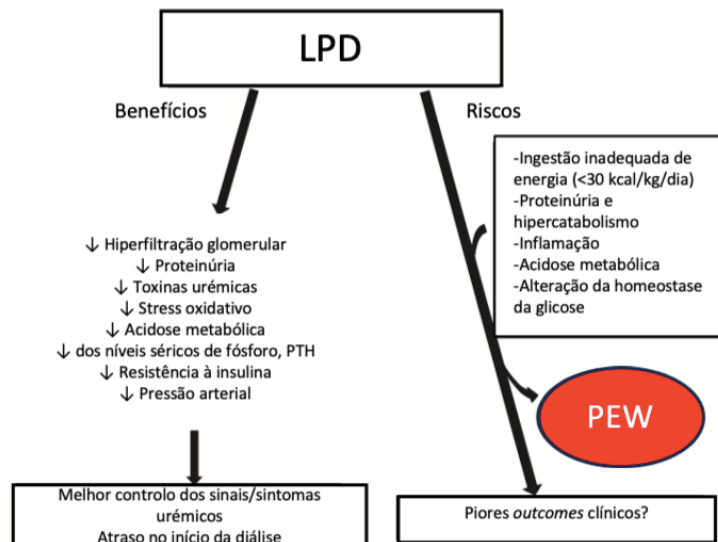


Figura 6- Esquema dos benefícios e riscos da LPD. Adaptado de Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2017;20(1):77-85. doi:10.1097/MCO.0000000000000342.

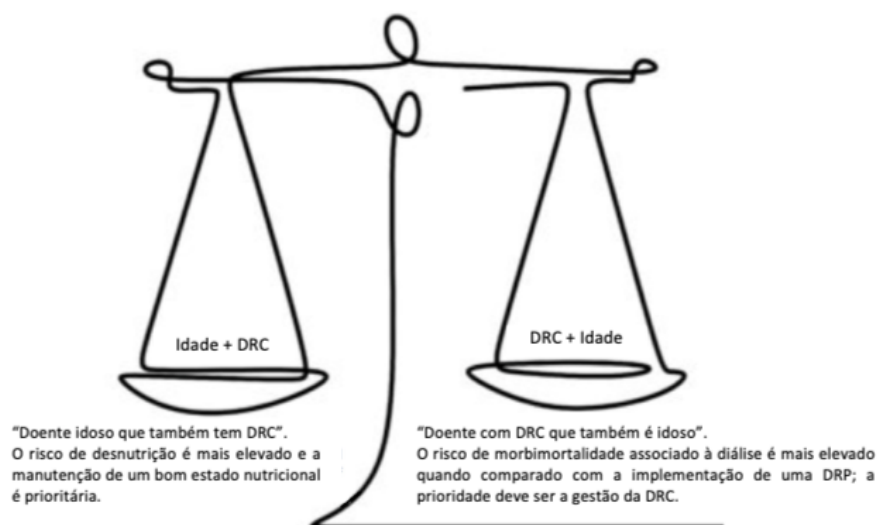


Figura 7- Ilustração do processo de tomada de decisão sobre qual a meta de ingestão proteica a implementar. Para isso, deve-se identificar o desafio clínico mais urgente e com base nisso estabelecer a prioridade de tratamento (prioridade renal em que o foco deve ser a DRC ou prioridade nutricional em que o foco deve ser o estado nutricional e funcional). Adaptado de Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, *et al.* Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease – implications for low protein intake and nutritional care: A critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. *Clinical Nutrition*. 2023;42(4):443-457. doi:10.1016/j.clnu.2023.01.018.

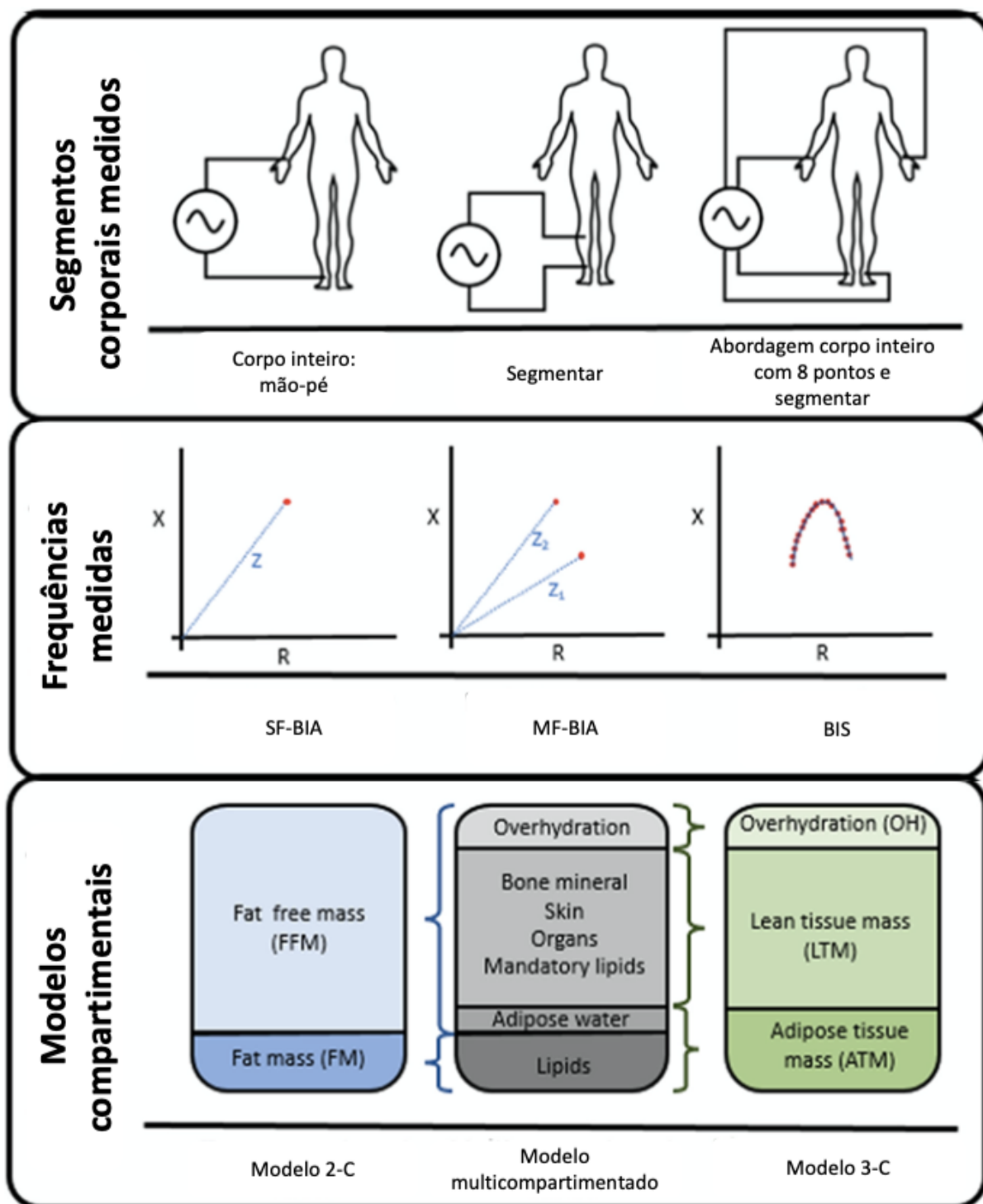


Figura 8- Diferentes características dos dispositivos de bioimpedância. Adaptado de Eyre S, Stenberg J, Wallengren O, *et al.* Bioimpedance analysis in patients with chronic kidney disease. *Journal of Renal Care.* 2023;49(3):147-157. doi:10.1111/jorc.12474.

12. Referências Bibliográficas

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024;105(4):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
2. Rhee CM, Ahmadi S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J cachexia sarcopenia muscle*. 2018;9(2):235-245. doi:10.1002/jcsm.12264
3. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*. 2022;12(1):7-11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003
4. Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, *et al.* Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease – implications for low protein intake and nutritional care: A critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. *Clinical Nutrition*. 2023;42(4):443-457. doi:10.1016/j.clnu.2023.01.018
5. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins*. 2021;13(2):142. doi:10.3390/toxins13020142
6. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2021;398(10302):786-802. doi:10.1016/S0140-6736(21)00519-5
7. Nigam SK, Bush KT. Uraemic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signalling. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):301-316. doi:10.1038/s41581-019-0111-1
8. Harrison TR, Jameson JL, Fauci AS, *et al.*, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th edition ff. McGraw-Hill Education; 2018.
9. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, *et al.* Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2019;96(1):37-47. doi:10.1016/j.kint.2019.01.017
10. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2017;20(1):77-85. doi:10.1097/MCO.0000000000000342
11. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, *et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008;73(4):391-398. doi:10.1038/sj.ki.5002585
12. Isaka Y. Optimal Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Sarcopenia: An Overview. *Nutrients*. 2021;13(4):1205. doi:10.3390/nu13041205
13. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J cachexia sarcopenia muscle*. 2019;10(3):479-484. doi:10.1002/jcsm.12421
14. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Back to the future: restricted protein intake for conservative management of CKD, triple goals of renoprotection, uremia mitigation, and nutritional health. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(5):725-729. doi:10.1007/s11255-016-1224-0
15. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015;18(3):254-262. doi:10.1097/MCO.0000000000000171
16. Gonzalez P, Lozano P, Solano F. Unraveling the Metabolic Hallmarks for the Optimization of Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Nutrients*. 2022;14(6):1182. doi:10.3390/nu14061182
17. Kalantar-Zadeh K, Kramer HM, Fouque D. High-protein diet is bad for kidney health: unleashing the taboo. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Published online November 7, 2019;gfh216. doi:10.1093/ndt/gfh216
18. Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. *Kidney International*. 2003;64(6):2196-2203. doi:10.1046/j.1523-

1755.2003.00314.x

19. Ebner N, Springer J, Kalantar-Zadeh K, *et al.* Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas*. 2013;75(3):199-206. doi:10.1016/j.maturitas.2013.03.014
20. Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, *et al.* Uremic Plasma Impairs Barrier Function and Depletes the Tight Junction Protein Constituents of Intestinal Epithelium. *Am J Nephrol*. 2012;36(5):438-443. doi:10.1159/000343886
21. Ko GJ, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Joshi S. The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *JASN*. 2020;31(8):1667-1679. doi:10.1681/ASN.2020010028
22. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K. How important is dietary management in chronic kidney disease progression? A role for low protein diets. *Korean J Intern Med*. 2021;36(4):795-806. doi:10.3904/kjim.2021.197
23. WHO, FAO, Vereinte Nationen, eds. *Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition: Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation ; [Geneva, 9 - 16 April 2002]*. WHO; 2007.
24. Kalantar-Zadeh K, Moore LW, Tortorici AR, *et al.* North American experience with Low protein diet for Non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):90. doi:10.1186/s12882-016-0304-9
25. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of High vs. Normal/Low Protein Diets on Renal Function in Subjects without Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sands JM, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97656. doi:10.1371/journal.pone.0097656
26. Kamper AL, Strandgaard S. Long-Term Effects of High-Protein Diets on Renal Function. *Annu Rev Nutr*. 2017;37(1):347-369. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034426
27. Juraschek SP, Appel LJ, Anderson CAM, Miller ER. Effect of a High-Protein Diet on Kidney Function in Healthy Adults: Results From the OmniHeart Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(4):547-554. doi:10.1053/j.ajkd.2012.10.017
28. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1765-1776. doi:10.1056/NEJMra1700312
29. Scialla JJ, Anderson CAM. Dietary Acid Load: A Novel Nutritional Target in Chronic Kidney Disease? *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013;20(2):141-149. doi:10.1053/j.ackd.2012.11.001
30. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, *et al.* High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(7):1693-1700. doi:10.1681/ASN.2014040332
31. Chen X, Wei G, Jalili T, *et al.* The Associations of Plant Protein Intake With All-Cause Mortality in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(3):423-430. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.018
32. Haring B, Selvin E, Liang M, *et al.* Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of Renal Nutrition*. 2017;27(4):233-242. doi:10.1053/j.jrn.2016.11.004
33. Kim SM, Jung JY. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1279-1290. doi:10.3904/kjim.2020.408
34. Lew QLJ, Jafar TH, Koh HWL, *et al.* Red Meat Intake and Risk of ESRD. *JASN*. 2017;28(1):304-312. doi:10.1681/ASN.2016030248
35. Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of Diet with Albuminuria and Kidney Function Decline. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(5):836-843. doi:10.2215/CJN.08001109
36. Lin J, Fung TT, Hu FB, Curhan GC. Association of Dietary Patterns With Albuminuria and Kidney Function Decline in Older White Women: A Subgroup Analysis From the Nurses' Health Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(2):245-254. doi:10.1053/j.ajkd.2010.09.027
37. Pignatelli M, Bogiatzi C, Gloor G, *et al.* Moderate Renal Impairment and Toxic Metabolites Produced by the Intestinal Microbiome: Dietary Implications. *Journal of Renal Nutrition*. 2019;29(1):55-64. doi:10.1053/j.jrn.2018.05.007
38. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The Impact of Protein

- Intake on Renal Function Decline in Women with Normal Renal Function or Mild Renal Insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138(6):460. doi:10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00009
39. Jhee JH, Kee YK, Park S, *et al.* High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: a community-based prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* Published online June 7, 2019:gfz115. doi:10.1093/ndt/gfz115
 40. Cirillo M, Lombardi C, Chiricone D, De Santo NG, Zanchetti A, Bilancio G. Protein intake and kidney function in the middle-age population: contrast between cross-sectional and longitudinal data. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;29(9):1733-1740. doi:10.1093/ndt/gfu056
 41. Esmeijer K, Geleijnse JM, De Fijter JW, Kromhout D, Hoogeveen EK. Dietary protein intake and kidney function decline after myocardial infarction: the Alpha Omega Cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(1):106-115. doi:10.1093/ndt/gfz015
 42. Malhotra R, Lipworth L, Cavanaugh KL, *et al.* Protein Intake and Long-term Change in Glomerular Filtration Rate in the Jackson Heart Study. *Journal of Renal Nutrition.* 2018;28(4):245-250. doi:10.1053/j.jrn.2017.11.008
 43. Tanaka S, Wakui H, Azushima K, *et al.* Effects of a High-Protein Diet on Kidney Injury under Conditions of Non-CKD or CKD in Mice. *IJMS.* 2023;24(9):7778. doi:10.3390/ijms24097778
 44. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, *et al.* The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-884. doi:10.1056/NEJM199403313301301
 45. Levey AS, Greene T, Beck GJ, *et al.* Dietary Protein Restriction and the Progression of Chronic Renal Disease: What Have All of the Results of the MDRD Study Shown? *Journal of the American Society of Nephrology.* 1999;10(11):2426-2439. doi:10.1681/ASN.V10112426
 46. Yan B, Su X, Xu B, Qiao X, Wang L. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Cheungpasitporn W, ed. *PLoS ONE.* 2018;13(11):e0206134. doi:10.1371/journal.pone.0206134
 47. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Cochrane Kidney and Transplant Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Published online July 8, 2009. doi:10.1002/14651858.CD001892.pub3
 48. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *JASN.* 2016;27(7):2164-2176. doi:10.1681/ASN.2015040369
 49. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(3):409-418. doi:10.1007/s11255-015-1170-2
 50. Robertson LM, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;2009(1). doi:10.1002/14651858.CD002181.pub2
 51. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, *et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020;76(3):S1-S107. doi:10.1053/j.ajkd.2020.05.006
 52. Koppe L, Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2019;73(2):248-257. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.016
 53. Walser M, Mitch WE, Maroni BJ, Kopple JD. Should protein intake be restricted in predialysis patients? *Kidney International.* 1999;55(3):771-777. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.055003771.x
 54. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, *et al.* Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. *American Journal of Kidney Diseases.* 1996;27(5):652-663. doi:10.1016/S0272-6386(96)90099-2
 55. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, *et al.* Efficacy and Safety of a Very-Low-Protein Diet When Postponing Dialysis in the Elderly: A Prospective Randomized Multicenter Controlled Study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007;49(5):569-580. doi:10.1053/j.ajkd.2007.02.278

56. Goraya N, Wesson DE. Dietary interventions to improve outcomes in chronic kidney disease: *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015;24(6):505-510. doi:10.1097/MNH.000000000000160
57. Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(2):287-296. doi:10.1053/j.ajkd.2020.10.003
58. Joshi S, Shah S, Kalantar-Zadeh K. Adequacy of Plant-Based Proteins in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2019;29(2):112-117. doi:10.1053/j.jrn.2018.06.006
59. Kalantar-Zadeh K, Joshi S, Schlueter R, et al. Plant-Dominant Low-Protein Diet for Conservative Management of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):1931. doi:10.3390/nu12071931
60. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, et al. Acute Effects of Very-Low-Protein Diet on FGF23 Levels: A Randomized Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;7(4):581-587. doi:10.2215/CJN.07640711
61. Moorthi RN, Armstrong CLH, Janda K, Ponsler-Sipes K, Asplin JR, Moe SM. The Effect of a Diet Containing 70% Protein from Plants on Mineral Metabolism and Musculoskeletal Health in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2014;40(6):582-591. doi:10.1159/000371498
62. Sakaguchi Y, Kaimori JY, Isaka Y. Plant-Dominant Low Protein Diet: A Potential Alternative Dietary Practice for Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023;15(4):1002. doi:10.3390/nu15041002
63. Scialla JJ, Appel LJ, Wolf M, 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. *Journal of Renal Nutrition*. 2012;22(4):379-388.e1. doi:10.1053/j.jrn.2012.01.026
64. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, et al. Effect of a Low- Versus Moderate-Protein Diet on Progression of CKD: Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1052-1061. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.021
65. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney International*. 1997;52(3):778-791. doi:10.1038/ki.1997.395
66. Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a Very Low-Protein Diet on Outcomes: Long-term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(2):208-217. doi:10.1053/j.ajkd.2008.08.009
67. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, should we reconsider? *BMC Nephrol*. 2016;17(1):80. doi:10.1186/s12882-016-0283-x
68. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97(6):1163-1177. doi:10.3945/ajcn.112.036418
69. Bellizzi V. Low-Protein Diet or Nutritional Therapy in Chronic Kidney Disease? *Blood Purif*. 2013;36(1):41-46. doi:10.1159/000350585
70. Dumler F. Body Composition Modifications in Patients Under Low Protein Diets. *Journal of Renal Nutrition*. 2011;21(1):76-81. doi:10.1053/j.jrn.2010.10.005
71. Garrett BM. Review: a low protein diet delays end stage renal disease or death in chronic kidney disease. *Evidence-Based Nursing*. 2007;10(1):16-16. doi:10.1136/ebn.10.1.16
72. Ikizler TA, Franch HA, Kalantar-Zadeh K, Ter Wee PM, Wanner C. Time to Revisit the Role of Renal Dietitian in the Dialysis Unit. *Journal of Renal Nutrition*. 2014;24(1):58-60. doi:10.1053/j.jrn.2013.10.006
73. Pisani A, Riccio E, Bellizzi V, et al. 6-tips diet: a simplified dietary approach in patients with chronic renal disease. A clinical randomized trial. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(3):433-442. doi:10.1007/s10157-015-1172-5
74. D'Alessandro C, Rossi A, Innocenti M, et al. Dietary Protein Restriction for Renal Patients: Don't Forget Protein-Free Foods. *Journal of Renal Nutrition*. 2013;23(5):367-371.

doi:10.1053/j.jrn.2012.12.006

75. Paes-Barreto JG, Barreto Silva MI, Qureshi AR, *et al.* Can Renal Nutrition Education Improve Adherence to a Low-Protein Diet in Patients With Stages 3 to 5 Chronic Kidney Disease? *Journal of Renal Nutrition*. 2013;23(3):164-171. doi:10.1053/j.jrn.2012.10.004
76. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1). Accessed May 3, 2024. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615311102>
77. Cheng GP, Shi YY, Liu J, Zeng XQ, Liu Y. [Recommended intakes of protein and energy in patients with chronic kidney disease: from guidelines of KDOQI and KDIGO in 2020]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021;101(18):1287-1290. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20201117-03117
78. De Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, *et al.* KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2020;98(4):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
79. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, *et al.* KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2022;102(5):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
80. *Chronic Kidney Disease: Assessment and Management*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.
81. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet*. 2019;393(10191):2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9
82. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, *et al.* Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(6):1579-1585. doi:10.3945/ajcn.2009.28047
83. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: heterogeneity and concerns: Table 1. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):331-335. doi:10.1093/ndt/gfv427
84. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, *et al.* Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB j*. 2005;19(3):1-22. doi:10.1096/fj.04-2640fje
85. Dai LL, Li WL, Zheng DF, Wang WH, Xie HF, Ma JW. Prevalence and Management Recommendations for Disease-Related Malnutrition in Chronic Kidney Disease Patients with and without Diabetes. Catalano A, ed. *International Journal of Endocrinology*. 2022;2022:1-7. doi:10.1155/2022/4419486
86. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiology of Aging*. 2002;23(1):23-26. doi:10.1016/S0197-4580(01)00266-4
87. Kim IY, Park S, Jang J, Wolfe RR. Understanding Muscle Protein Dynamics: Technical Considerations for Advancing Sarcopenia Research. *Ann Geriatr Med Res*. 2020;24(3):157-165. doi:10.4235/agmr.20.0041
88. Barazzoni R, Bischoff SC, Boirie Y, *et al.* Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Clinical Nutrition*. 2018;37(6):1787-1793. doi:10.1016/j.clnu.2018.04.018
89. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513-537. doi:10.1038/s41574-018-0062-9
90. Beavers KM, Beavers DP, Houston DK, *et al.* Associations between body composition and gait-speed decline: results from the Health, Aging, and Body Composition study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;97(3):552-560. doi:10.3945/ajcn.112.047860
91. Starr ME, Saito M, Evers BM, Saito H. Age-Associated Increase in Cytokine Production During Systemic Inflammation—II: The Role of IL-1 β in Age-Dependent IL-6 Upregulation in Adipose Tissue. *GERONA*. 2015;70(12):1508-1515. doi:10.1093/gerona/glu197
92. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, *et al.* Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):200. doi:10.1186/s12882-017-0617-3
93. Verberne WR, Van Den Wittenboer ID, Voorend CGN, *et al.* Health-related quality of life and symptoms of conservative care versus dialysis in patients with end-stage kidney disease: a

- systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(8):1418-1433. doi:10.1093/ndt/gfaa078
94. Voorend CGN, Van Oevelen M, Verberne WR, *et al*. Survival of patients who opt for dialysis versus conservative care: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(8):1529-1544. doi:10.1093/ndt/gfac010
 95. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):10-47. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.024
 96. Hengeveld LM, de Goede J, Afman LA, *et al*. Health Effects of Increasing Protein Intake Above the Current Population Reference Intake in Older Adults: A Systematic Review of the Health Council of the Netherlands. *Advances in Nutrition*. 2022;13(4):1083-1117. doi:10.1093/advances/nmab140
 97. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, *et al*. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *JASN*. 2019;30(10):1785-1805. doi:10.1681/ASN.2019030238
 98. Liu P, Quinn RR, Lam NN, *et al*. Accounting for Age in the Definition of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2021;181(10):1359. doi:10.1001/jamainternmed.2021.4813
 99. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online April 15, 2009. doi:10.1002/14651858.CD003288.pub3
 100. Ocagli H, Lanera C, Azzolina D, *et al*. Resting Energy Expenditure in the Elderly: Systematic Review and Comparison of Equations in an Experimental Population. *Nutrients*. 2021;13(2):458. doi:10.3390/nu13020458
 101. Pourhassan M, Daubert D, Wirth R. Measured and Predicted Resting Energy Expenditure in Malnourished Older Hospitalized Patients: A Cross-Sectional and Longitudinal Comparison. *Nutrients*. 2020;12(8):2240. doi:10.3390/nu12082240
 102. Ng JKC, Lau SLF, Chan GCK, Tian N, Li PKT. Nutritional Assessments by Bioimpedance Technique in Dialysis Patients. *Nutrients*. 2023;16(1):15. doi:10.3390/nu16010015
 103. Ravindranath J, Pillai PPS, Parameswaran S, Kamalanathan SK, Pal GK. Body Fat Analysis in Predialysis Chronic Kidney Disease: Multifrequency Bioimpedance Assay and Anthropometry Compared With Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Journal of Renal Nutrition*. 2016;26(5):315-319. doi:10.1053/j.jrn.2016.04.002
 104. Fosbøl MØ, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physio Funct Imaging*. 2015;35(2):81-97. doi:10.1111/cpf.12152
 105. Barreto Silva MI, Menna Barreto APM, Pontes KSDS, *et al*. Accuracy of surrogate methods to estimate skeletal muscle mass in non-dialysis dependent patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. *Clinical Nutrition*. 2021;40(1):303-312. doi:10.1016/j.clnu.2020.05.021
 106. Guo Y, Zhang M, Ye T, Wang Z, Yao Y. Application of Bioelectrical Impedance Analysis in Nutritional Management of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023;15(18):3941. doi:10.3390/nu15183941
 107. Zhou Y, Höglund P, Clyne N. Comparison of DEXA and Bioimpedance for Body Composition Measurements in Nondialysis Patients With CKD. *Journal of Renal Nutrition*. 2019;29(1):33-38. doi:10.1053/j.jrn.2018.05.003
 108. Mayne KJ, Shemilt R, Keane DF, Lees JS, Mark PB, Herrington WG. Bioimpedance Indices of Fluid Overload and Cardiorenal Outcomes in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(11):1628-1641. doi:10.1016/j.cardfail.2022.08.005
 109. Eyre S, Stenberg J, Wallengren O, *et al*. Bioimpedance analysis in patients with chronic kidney disease. *Journal of Renal Care*. 2023;49(3):147-157. doi:10.1111/jorc.12474
 110. Mayne KJ, Lees JS, Herrington WG. Bioimpedance in CKD: an untapped resource? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(3):583-585. doi:10.1093/ndt/gfac275
 111. Dou Y, Li A, Liu G, Wang P, Zhang B. Comparison of bioimpedance equations and dual-energy X-ray for assessment of fat free mass in a Chinese dialysis population. *Renal Failure*.

2023;45(1):2182131. doi:10.1080/0886022X.2023.2182131

112. Silva MIB, Vale BS, Lemos CCS, Torres MRSG, Bregman R. Body Adiposity Index Assess Body Fat With High Accuracy in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients. *Obesity*. Published online June 22, 2012. doi:10.1038/oby.2012.174

113. Bellafronte NT, Diani LM, Vega-Piris L, Cuadrado GB, Chiarello PG. Comparison between dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance for body composition measurements in adults with chronic kidney disease: A cross-sectional, longitudinal, multi-treatment analysis. *Nutrition*. 2021;82:111059. doi:10.1016/j.nut.2020.111059

114. Eyre S, Bosaeus I, Jensen G, Saeed A. Using Bioimpedance Spectroscopy for Diagnosis of Malnutrition in Chronic Kidney Disease Stage 5—Is It Useful? *Journal of Renal Nutrition*. 2022;32(2):170-177. doi:10.1053/j.jrn.2021.03.007

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

