

Estratégias nutricionais para o controle das interações cérebro-renais devido os impactos das toxinas urêmicas na doença renal crônica: uma revisão integrativa

Nutritional strategies for the control of brain-renal interactions due to the impacts of uremic toxins on chronic kidney disease: an integrative review

Estrategias nutricionales para el control de las interacciones cerebro-renal debido al impacto de las toxinas urémicas en la enfermedad renal crónica: una revisión integradora

Helder Matheus Alves Fernandes¹, Elane da Silva Barbosa², Richardeson Fagner de Oliveira Granjeiro³, Mariana Gosmão de Carvalho⁴, Bruna Pamera Gonçalves Rufino⁴, Francisca Silene Rafael Rodrigues⁵, Sabrina Raquel Pinto Ripardo⁶, Myllena Santos Souza⁷, Renato Gondim de Oliveira⁸, Bruno Moreira Mapurunga⁹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as estratégias nutricionais para o controle da encefalopatia urêmica na Doença Renal Crônica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas bases de dados SciELO, PubMed e Science Direct, a partir dos seguintes descritores: "Uremia", "Doença Renal Crônica", "Toxinas Urêmicas" e "Nutrição" que compuseram o corpus desta investigação com amostra final de 20 artigos científicos, publicados nos últimos 10 anos. **Resultados:** Para o manejo correto das toxinas urêmicas, devem ser utilizadas diversas estratégias nutricionais para o controle cognitivo, sejam elas dietas com baixo teor de proteínas com cetanoálogos de aminoácidos essenciais, adoção de padrões alimentares: mediterrânea, *Plant Based*, *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) e vegetariana/vegana, utilização de probióticos e prebióticos e até mesmo, alimentos funcionais, na qual com associação na modificação do estilo de vida e comportamento alimentar, promove uma desaceleração da taxa de progressão da doença, controle dos sinais e sintomas da uremia, diminuição dos marcadores inflamatórios e adequação do estado nutricional. **Considerações finais:** Portanto, as estratégias nutricionais são efetivas no controle da diminuição das toxinas urêmicas, possuindo impacto na qualidade de vida e longevidade do enfermo que possui a doença renal crônica.

Palavras-chave: Doença renal crônica, Cognição, Uremia, Transtornos nutricionais.

¹ Instituto do Câncer do Ceará (ICC), Fortaleza - CE.

² Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza - CE.

³ Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza - CE.

⁴ Universidade Federal do Piauí (UFPI), Picos - PI.

⁵ Faculdade Nova Esperança de Mossoró (FACENE), Mossoró - RN.

⁶ Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI.

⁷ Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju - SE.

⁸ Universidade Potiguar (UNP), Mossoró - RN.

⁹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Sobral - CE.

ABSTRACT

Objective: To analyze nutritional strategies for the control of uremic encephalopathy in Chronic Kidney Disease. **Methods:** This is an integrative review, carried out in the SciELO, PubMed and ScienceDirect databases, using the following descriptors: "Uremia", "Chronic Kidney Disease", "Uremic Toxins" and "Nutrition" that made up the corpus of this investigation with a final sample of 20 scientific articles, published in the last 10 years. **Results:** For the correct management of uremic toxins, several nutritional strategies for cognitive control must be used, whether they are low-protein diets with essential amino acid ketoanalogues, adoption of dietary patterns: Mediterranean, Plant Based, Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) and vegetarian/vegan, use of probiotics and prebiotics and even functional foods, in which with association in lifestyle modification and eating behavior, promotes a deceleration of the rate of disease progression, control of signs and symptoms of uremia, decrease of inflammatory markers and adequacy of the st nutritional taste. **Final considerations:** Therefore, nutritional strategies are effective in controlling the reduction of uremic toxins, having an impact on the quality of life and longevity of patients with chronic kidney disease.

Keywords: Chronic kidney disease, Cognition, Uremia, Nutrition disorders.

RESUMEN

Objetivo: Analizar estrategias nutricionales para el control de la encefalopatía urémica en la Enfermedad Renal Crónica. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, realizada en las bases de datos SciELO, PubMed y ScienceDirect, utilizando los siguientes descriptores: "Uremia", "Chronic Kidney Disease", "Uremic Toxins" y "Nutrition" que conformaron el corpus de esta investigación con una muestra final de 20 artículos científicos, publicados en los últimos 10 años. **Resultados:** Para el correcto manejo de las toxinas urémicas se deben utilizar varias estrategias nutricionales para el control cognitivo, ya sean dietas hipoproteicas con cetanoálogos de aminoácidos esenciales, adopción de patrones dietéticos: Mediterráneo, *Plant Based*, *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) y vegetariano/vegano, uso de probióticos y prebióticos e incluso alimentos funcionales, en los que asociado a la modificación del estilo de vida y conducta alimentaria, promueve una desaceleración de la tasa de progresión de la enfermedad, control de signos y síntomas de uremia, disminución de marcadores inflamatorios y adecuación del st sabor nutricional. **Consideraciones finales:** Por lo tanto, las estrategias nutricionales son efectivas en el control de la reducción de toxinas urémicas, repercutiendo en la calidad de vida y longevidad de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, Cognición, Uremia, Trastornos nutricionales.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada por uma alteração estrutural ou funcional, que ocorre uma redução progressiva-lenta-silenciosa da função renal, isto é, da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e/ou presença de proteinúria, e consecutivamente retenção progressiva de compostos orgânicos, denominados de toxinas urêmicas (AGUIAR LK, et al., 2020).

Logo, nas últimas décadas, um grande número destes compostos foi identificado em pacientes que estavam nos estágios finais da DRC, assim possuindo efeitos adversos-inflamatória no organismo, sobretudo no sistema nervoso, levando a condição chamada de encefalopatía urémica ou uremia. Essas toxinas são P-Cresil Sulfato (PCS), Guanidina (GCs) e o Indoxil Sulfato (IS) que comumente, seriam excretados para formação da urina caso o a função renal estivesse funcionando (BOCHNIE KA, et al., 2014).

Para tanto, o autor Storino GF, et al. (2015) descreve que a encefalopatía urémica é grave problema que afeta pertinente pacientes que estão descompensado em torno da dietética e outros fatores, ou seja, deficiência de nutrientes, citando o caso da tiamina, mal funcionamento da dialise, rejeição de transplante, hipertensão, desequilíbrios hidroeletrolíticos ou toxicidade farmacológica.

Em linhas gerais, Barreto FC, et al. (2014) aborda que as complicações da uremia apresenta-se por um complexo sinais e sintomas cognitivas e cerebrais, levando ao paciente a quadros de delírio, convulsões, fadiga, letargia, convulsão mental, tremor, taquicardia, sonolência e até mesmo a morte, que por meio das estratégias nutricionais e funcionais, poderiam vim a diminuir a progressão da encefalopatia urêmica melhorando o quadro clínico do paciente, e promovendo qualidade de vida e bem-estar a partir do controle dietético.

A principal abordagem que é bastante pesquisada na literatura e útil para prática clínica do profissional nutricionista para diminuir as concentrações séricas de toxinas urêmicas séricas são as intervenções nutricionais, uma vez que, a dietética consegue modular a capacidade de absorção intestinal através de efeitos e/ou redução de quantidades ingeridas das toxinas dos nutrientes (STANFORD J, et al., 2021; ELOOT S, et al., 2013).

Assim, dietas baixas em proteínas e/ou a utilização de suplementos com cetoanálogos e aminoácidos essenciais, são frequentemente consideradas como uma possível abordagem nutricional para melhorar a qualidade de vida e sintomatologia clínica do paciente (BLACK AP, et al., 2018). No entanto, é necessário cautela nessas estratégias, uma vez que, o baixo consumo de proteína pode agravar e deteriorar ainda mais o estado nutricional de pacientes com DRC, sendo necessário uma avaliação contínua com o médico nefrologista e nutricionista especialista (BARRETO FC, et al., 2014).

Os métodos mais eficazes que ajudam no controle dos sintomas da uremia é adesão a Terapia Renal Substitutiva (TRS) ou seja, Dialise Peritoneal (DP), Hemodiálise (HD) e Transplante Renal (TxRenal) sendo que, em um breve contexto histórico, a DP foi utilizada pela primeira vez em um ser humano com uremia em 1923, realizada na Alemanha na Universidade de Wurtzburgo. Nesse sentido, após a técnica observou-se melhora nos sintomas de uremia e melhorando a sobrevida nos pacientes (CHEVILLE NF, 1979).

Nesse panorama, à medida que vai se progredindo a perda da função renal e indo para os estágios finais, ocorre os mecanismos fisiopatológicos da encefalopatia urêmica nos pacientes com DRC, dado que, mediante seus mecanismos ainda são incertos. No entanto, postula-se que seus agravantes envolvem uma série de fatores, entre eles se destaca os processos hormonais, estresse inflamatório/oxidativo, acúmulo de metabólitos, desregulação entre os equilíbrios de neurotransmissores e distúrbio do metabolismo intermediário, especificamente, de proteínas, níveis de creatinofosfato, trifosfato de adenosina (ATP) e glicose e outros nutrientes (ROSNER MH, et al., 2022).

A síndrome urêmica pode causar diversas alterações, não só apenas no sistema nervoso, mas em todo o organismo, em que, apresenta modificações cardiovascular por acelerar o processo de aterosclerose e miocardiopatia; hematologia por agravar a anemia e disfunção plaquetária; dermatológica por deixar os cabelos secos e quebradiços; gastrointestinal por causa anorexia, vômitos, náuseas, estomatite e gengivite e por fim, a endócrina, gerando uma série de resposta no metabolismo de tirosina, lipídico e glicídico, gerando como resposta resistência insulina, disfunção ovariana e sexual, dislipidemia e hiperparatireoidismo secundário (ZADEH KKZ, et al., 2021; CUSTÓDIO MR, et al., 2012).

Um dos objetivos para o tratamento da DRC e controlar a síndrome urêmica é o retardamento da progressão da função renal, sobretudo naqueles em estágios iniciais para que se evite o mais precoce possível o uso da TRS, além de prevenir as complicações gerada pela perda da função renal, modificar comorbidades e hábitos alimentares e/ou estilo de vida e ao mesmo tempo, preparar o paciente para a terapia de substituição renal. Portanto, o nutricionista especialista em nutrição em nefrologia, reforça a importância do acompanhamento e avaliação nutricional, para que através das estratégias nutricionais e/ou de alimentos funcionais, o mesmo apresente condutas de comportamento alimentar e estilo de vida, o ajudando do lhe a enxergar a DRC como um processo de resignificação de vida, além de proporcionar uma melhor qualidade de vida e bem-estar através da nutrição e alimentação (CUPPARI L, 2019).

Logo, o presente estudo objetivou-se analisar as estratégias nutricionais para o controle da encefalopatia urêmica na doença renal crônica.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, em que buscou e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática de forma precisa e eficazes, com alto níveis de padrões de rigor, clareza e replicação de estudos primários e secundários, além de constituir-se a mais ampla abordagem metodológica referente as demais revisões de literatura.

Assim, teve o intuito de compreender as estratégias nutricionais e funcionais para as interações que ocorre no cérebro-renais a partir das toxinas urêmicas e funções cognitivas na doença DRC. Com isso, o trabalho segue os protocolos de desenvolvimento da revisão integrativa, através das seis etapas principais para a sua execução:

Primeira fase visa a identificação da temática com formulação da hipótese ou problematização. Logo assim, a pergunta norteadora foi identificar as estratégias nutricionais para o controle das complicações cérebro-renais, devido os impactos das toxinas urêmicas no paciente com doença renal crônica. Segunda fase determinar os critérios de inclusão e exclusão da amostragem final.

Terceira fase utiliza mecanismo de busca por meio da seleção das bases de dados, elencando os documentos que se enquadraram nos critérios de inclusão no estudo; quarta etapa estabelece uma análise crítica-reflexiva dos estudos incluídos para garantia da qualidade da revisão; Quinta fase tem por interpretação e compreensão dos resultados obtidos na pesquisa de forma dinâmica e fácil intérprete; e por fim, a sexta etapa possibilita apresentação da revisão/síntese do corpus da pesquisa.

Para tanto, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos que estivessem disponíveis na íntegra, em versão online de forma completa, no idioma inglês e estando publicados em revistas indexadas. Abordasse pelo menos uma complicação e/ou alteração no sistema nervoso central desencadeada através das toxinas urêmicas em pacientes com doença renal crônica que pudessem ser controladas através da intervenção nutricional e funcional e também, artigos que tinham seus focos para os nutrientes relacionadas a melhora na síndrome urêmica. Além disso, foi selecionado estudos de revisões e prospectivos. A priori, o recorte temporal delimitado foi do ano de 2010 a 2020, isto é, nos últimos dez anos a fim de retratar a produção científicas recentes, visto que, nos últimos cinco anos apresentou-se escassez.

Por sua vez, os critérios de exclusão foram: estudos do tipo relatos de experiências, cartas de editor, artigo de opinião, além de pacientes com injúria renal aguda e/ou algumas complicações metabólica ou gastrointestinal. Foram descartadas a utilização de teses e dissertações, ou cujo ano de publicação fosse inferior ao de 2010.

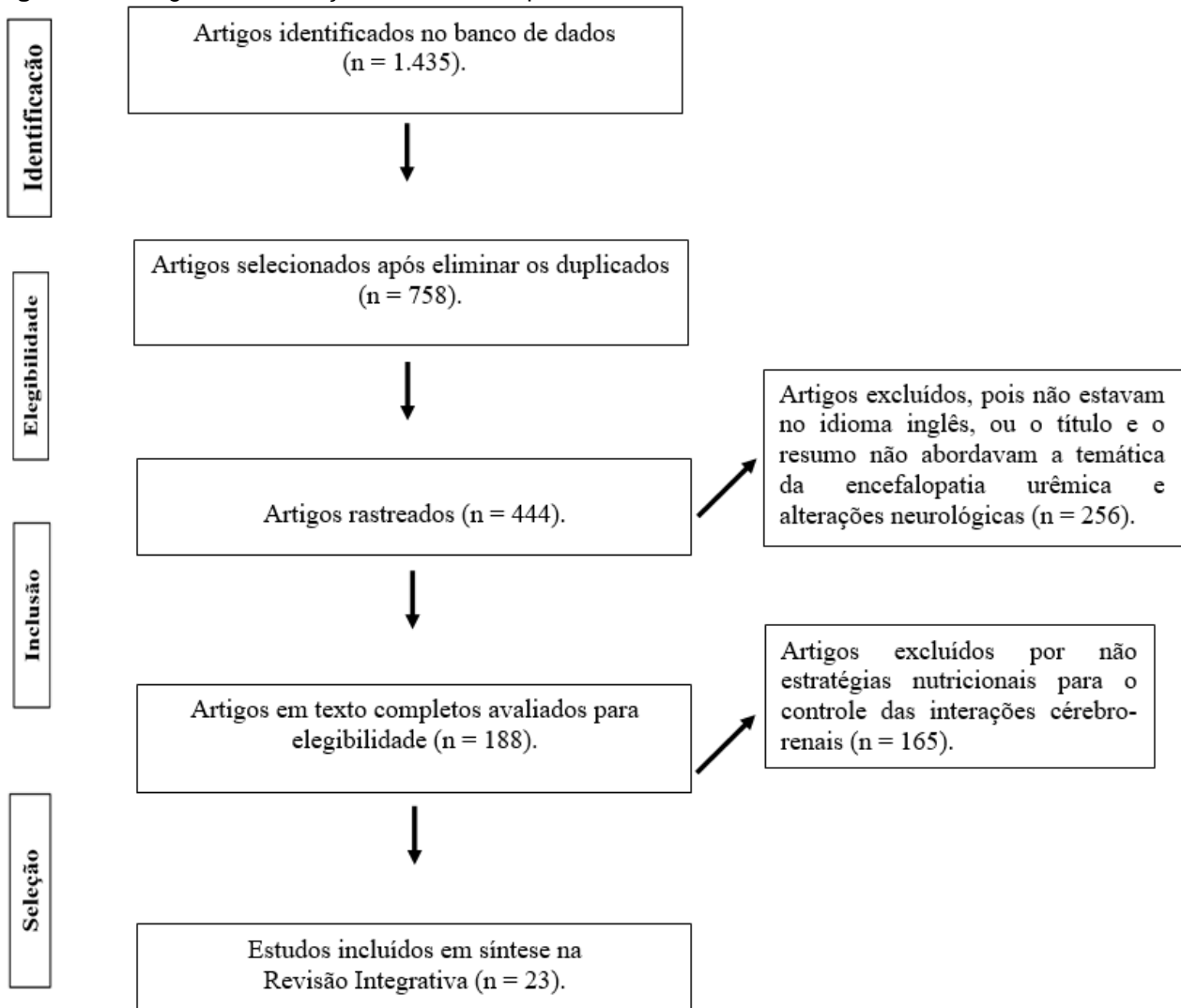
As seguintes bases de dados selecionadas para busca foram: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) PubMed e *ScienceDirect*. Sendo utilizados os seguintes descritores, padronizados e disponíveis nos descritores em ciências da saúde (DeCS): "Uremia", "Doença Renal Crônica", "Toxinas Urêmicas" e "Nutrição" e Medical Subject Headings (MeSH): "Uremia", "*Chronic Kidney Disease*", "*Uremic Toxins*" and "*Nutrition*" como forma de subsidiar a construção do corpus da investigação, foram utilizados os operadores booleanos "AND" e "OR" para combinação dos descritores nas bases de dados internacional. A escolha dessas bases de dados ocorreu pelo fato de terem maior visibilidade científica na área de nutrição e doença renal crônica.

O levantamento foi realizado durante no período de 17/5/2021 a 28/5/2021, sendo realizado uma leitura prévia dos títulos e resumos dos estudos, e caso tivesse dúvida quanto as alterações cognitivas devida as toxinas urêmicas e intervenção nutricional aplicada, seria descartado ou incluindo na revisão, caso contemplasse os critérios previamente estabelecidos. Após toda essa análise obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, a amostra se constituiu por 23 artigos científicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise inicial foram encontrados 1.435 artigos na literatura, os quais foram analisados mediante adequação aos critérios de inclusão e exclusão. Logo, inicialmente, para a presente revisão foram avaliados e compuseram o corpus desta pesquisa 23 artigos (**Figura 1**).

Figura 1- Fluxograma de seleção da amostra a partir das bases de dados.



Fonte: Fernandes HMA, et al., 2022.

Conforme o **Quadro 1** apresentamos de forma descritiva os artigos selecionados na presente pesquisa, contendo os seguintes dados: autores, ano de publicação, proposta e principais achados.

Quadro 1 - Estudos incluídos na revisão integrativa, em relação aos autores, ano de publicação, proposta e principais achados.

Artigo, ano	Proposta	Principais achados
IKIZLER TA, et al. (2020).	Fornecer diretrizes para pacientes com doença renal crônica, para avaliar, prevenir e tratar a perda de energia proteico (PEW), distúrbios minerais e eletrolíticos e outras comorbidades metabólicas associadas à DRC.	Os resultados das respectivas diretrizes forneceram de forma sistemática recomendações sobre avaliação nutricional, composição corporal, proteína, energia, micronutrientes além de outros métodos de ingestão alimentar, nos pacientes que estão com DRC em diferentes modalidades de terapia dialítica.
CUPISTI A, et al., (2017).	Prevenir ou corrigir sinais, sintomas e complicações da insuficiência renal, retardando o início da diálise e preservando o estado nutricional.	Em conclusão, as dietas renais podem proporcionar benefícios adicionais, como é o caso das dietas vegetarianas. Logo, também fornecem grandes quantidades de fibras e vitamina K1, com uma carga de ácido muito baixa.
CHAN M (2016).	Avaliar as dietas com proteína controlada versus restrita em proteínas versus dietas com baixo teor de proteínas no manejo de pacientes com doença renal crônica não-diálise.	Parece que faltam evidências de alto nível para apoiar o uso de dietoterapia, em particular o uso de dietas com baixo teor de proteínas para retardar a progressão da doença. No entanto, sabe-se que as anormalidades nutricionais surgem bem antes da necessidade de diálise e estão associadas a resultados ruins após o início da diálise.
KO GJ, et al. (2020).	Identificar os efeitos das dietas ricas em proteínas na saúde e longevidade dos rins.	Os potenciais mediadores de danos renais causados por proteínas animais incluem carga ácida da dieta, teor de fosfato, disbiose do microbioma intestinal e inflamação resultante. À luz de tais achados, a adoção de abordagens dietéticas atuais que incluam uma alta proporção de proteína para redução de peso ou controle glicêmico deve ser considerada com cuidado naqueles com alto risco de doença renal.
KELLY JT e CARRERO JJ (2017).	Analisar as principais fontes dietéticas de proteínas em comparação com a função renal e progressão da doença	É sugerido que se deve considerar as diferenças entre fontes proteicas no retardamento da progressão da DRC. Porque proteína vegetal não é consumida isoladamente, a forma de implementando essas observações na prática clínica é visando mudanças no padrão geral de alimentar.
HERSHEY K (2018).	Discutir sobre os padrões alimentares na doença renal crônica.	Particularmente na doença renal em estágio inicial, a dieta mediterrânea e as abordagens dietéticas para parar a hipertensão (DASH) podem ajudar a prevenir a progressão da doença. O papel de outros nutrientes como fósforo, cálcio, proteína e potássio também será discutido.
CHAUVEAU P, et al. (2019).	Avaliar a composição das dietas vegetarianas na doença renal crônica em diferentes modalidades de terapia dialítica.	Nos seus resultados, demonstra que existe uma relação negativa entre vários componentes das dietas à base de plantas e inúmeros fatores relacionados à progressão da DRC, como toxinas urêmicas, inflamação, estresse oxidativo, acidose metabólica, carga de fosfato e resistência à insulina. Na verdade, resultados de diferentes estudos parecem confirmar um efeito protetor dos rins de dietas à base de plantas na prevenção primária da DRC e na prevenção secundária da progressão da DRC. Vários estudos determinaram a segurança nutricional de dietas à base de plantas em pacientes com DRC, apesar da combinação de uma restrição proteica mais ou menos severa na dieta.
LANUZA F, et al. (2020).	Avaliar a associação entre consumo de GT e fatores de risco para CRMD na Pesquisa Nacional de Saúde do Chile 2016-2017.	Os consumidores regulares de cereais integrais apresentaram menor risco de pressão alta em comparação com não consumidores em modelos totalmente ajustados. Embora associações inversas tenham sido observadas com outros componentes da síndrome metabólica e TFG alterada, nenhuma foi estatisticamente significativa. A associação entre os cereais integrais e BP permaneceu robusta na análise de sensibilidade. Em conclusão, o consumo regular de cereais integrais foi associado a um risco 39% menor de hipertensão arterial em adultos chilenos.

Artigo, ano	Proposta	Principais achados
BRZÓZKA AC, et al. (2017).	Discutir e analisar os benefícios e malefícios da dieta vegetariana na doença renal crônica.	As proteínas vegetais podem exercer efeitos benéficos sobre a pressão arterial, proteinúria e taxa de filtração glomerular, bem como resultar em danos nos tecidos renais mais leves quando comparados às proteínas animais. Suas recomendações são apoiadas pelos resultados de estudos que demonstram que uma dieta baseada em vegetais pode dificultar o desenvolvimento ou progressão de algumas complicações da doença renal crônica, como doenças cardíacas, perda de proteína na urina e progressão de danos nos rins.
KIM H, et al. (2019).	Investigar prospectivamente a relação em um estudo de base populacional e avaliamos se o risco variava por diferentes tipos de dietas à base de plantas na incidência e função renal.	Durante um seguimento médio de 24 anos, ocorreram 4.343 casos incidentes de DRC. Maior adesão a uma dieta saudável à base de plantas. Foram associados a um menor risco de DRC, enquanto maior adesão a uma dieta baseada em vegetais menos saudável foi associado a um risco elevado. A maior adesão a uma dieta geral baseada em vegetais e uma dieta saudável à base de plantas foi associada a um declínio mais lento da taxa de filtração glomerular.
CASES A, et al. (2019).	Refletir sobre Dietas à base de vegetais para doença renal crônica, deve-se reconsiderar para abordagem como terapia nutricional?	Os benefícios derivados de uma dieta fundamentalmente vegetariana, como melhora na disbiose intestinal, redução do número de patobiontes e espécies fermentadoras de proteínas levando a uma diminuição da produção das toxinas urêmicas mais prejudiciais, enquanto o alto teor de fibra dessas dietas aumenta a motilidade intestinal e a produção de ácidos graxos de cadeia curta. A acidose metabólica na doença renal crônica (DRC) é agravada pelo alto consumo de carnes e cereais refinados, aumentando a carga ácida da dieta, enquanto a ingestão de frutas e hortaliças é capaz de neutralizar a acidose e suas consequências deletérias.
PATRA A, et al. (2018).	Avaliar Lactobacillus plantarum AD3 como uma cepa probiótica eficaz para pacientes urêmicos induzidos por acetaminofeno.	Em ratos tratados, os níveis plasmáticos de ureia, creatinina (Cr), glutamato oxaloacetato transaminase (GOT) e malonaldeído (MDA) aumentaram significativamente em comparação com o controle negativo. No entanto, os níveis plasmáticos de ureia, creatinina, GOT e MDA nos ratos testados foram significativamente menores em comparação ao controle urêmico ($p < 0,05$).
BARRETO FC, et al. (2014).	Nesta revisão, apresentamos a classificação das toxinas urêmicas, proposta pelo grupo europeu de estudo em toxinas urêmicas (EUTox), e discutiremos os efeitos de algumas das principais toxinas, como ADMA, fosfato, FGF-23, PTH, AGEs, indoxil sulfato e para-cresil sulfato.	O estudo de toxinas urêmicas é de crescente interesse em nefrologia. Evidências de estudos clínicos e experimentais têm demonstrado o impacto destes compostos em uma variedade de órgãos e sistemas. Notadamente, as toxinas urêmicas foram recentemente postuladas como novos fatores de risco cardiovascular, atraindo o interesse de outros campos da medicina.
FAGUNDES RAB, et al. (2014).	Revisar sistematicamente o efeito da suplementação probiótica no tratamento da IRC.	A maioria dos estudos relatados mostraram efeitos benéficos na redução das concentrações de ureia, nitrogênio ureico, amônia, p-cresol plasmático, sulfato de p- -cresil e sulfato de indoxil, ou seja, os probióticos parecem estar relacionados à melhora da função de renal.
BARROS AF, et al. (2018).	Avaliar os efeitos de probióticos sobre toxinas urêmicas e biomarcadores inflamatórios na DRC.	As toxinas urêmicas não foram influenciadas pelos probióticos; entretanto, os níveis de IL-6 aumentaram significativamente de 15,6 (14,8–20,8) pg/mL para 23,0 (17,6–29,6) pg/mL, $p = 0,01$. Houve correlação positiva entre os níveis de p-cresil sulfato e uréia ($r = 0,55$; $p = 0,02$) e entre TMAO e PCR ($r = 0,46$; $p = 0,05$) no início do estudo. Esses dados sugerem que a suplementação de probióticos não resultou nos benefícios esperados para pacientes com DRC não-diálise.
RAHMAT U, et al. (2012).	Analisar através da literatura uso de probióticos na uremia durante o percurso da doença renal crônica.	Os dados sobre o uso de probióticos em pacientes com DRC parecem promissores. Esses probióticos foram designados como “presumíveis seguros” e não requerem aprovação da FDA. Estão atualmente disponíveis sem receita. São necessários mais dados sobre dosagem, tipos de probióticos e benefício geral.

Artigo, ano	Proposta	Principais achados
TREJO OEA, et al. (2021).	Identificação e análise dos antioxidantes e produtos naturais na modulação da bioenergética e disfunção mitocondrial em modelos de doença renal crônica.	Atualmente, evidências crescentes sugerem que as alterações bioenergéticas mitocondriais desempenham um papel fundamental na patogênese e promoção da DRC, tanto em contextos não diabéticos quanto diabéticos. Portanto, o uso de terapias direcionadas às mitocôndrias, como antioxidantes e produtos de origem natural, capazes de atenuar a disfunção mitocondrial para prevenir a progressão da DRC, surgiu como uma nova estratégia terapêutica promissora.
JANIKUES AGPR et al. (2013).	Identificar aplicabilidade dos Compostos fenólicos na doença renal crônica.	Diversos estudos apontam o importante papel destes compostos na prevenção de doenças crônicas, como câncer e doenças cardiovasculares. Além disso, em virtude de suas habilidades anti-inflamatórias e antioxidantes, os polifenóis podem ser considerados agentes farmacológicos capazes de combater o estresse oxidativo devido à redução na formação de espécies reativas de oxigênio ou radicais livres.
ZEKEYA N, et al. (2022).	Verificar os potenciais de compostos antioxidantes fenólicos naturais de <i>Bersama abyssinica</i> (Meliathacea) para tratamento de doenças crônicas.	Este estudo revelou a presença de uma ampla gama de compostos fenólicos de extratos apolares e polares moderados de raiz, casca e folha de <i>B. abyssinica</i> . O estudo mostrou que os compostos ativos possuem alta atividade antioxidante que pode ser potencial para o tratamento de doenças crônicas. No entanto, mais estudos são recomendados no isolamento e teste de compostos puros contra doenças crônicas selecionadas, particularmente câncer, para validar seus usos farmacológicos.
REBUGLIO JC, et al. (2013).	Analisar as Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo.	Diferentes estudos utilizam diferentes marcadores na tentativa de, para cada condição estudada, esclarecer a ocorrência do estresse oxidativo. Embora comuns na comunidade científica, amplamente publicados em artigos científicos, tais testes ainda não são rotineiramente aplicados nas análises clínicas, em parte por ainda não existir uniformidade na padronização das técnicas empregadas e definições de valores de referência, com variações entre as marcas de kits ou ainda técnicas montadas nos próprios laboratórios de pesquisa.
SILVA ST, et al. (2013).	Analisar as características epidemiológicas e clínicas dos indivíduos com DRC em HD que realizaram ou não Tratamento Conservador (TC).	A hipertensão arterial e o diabetes mellitus foram as principais causas da DRC, a qual foi diagnosticada, na maioria dos casos, por um nefrologista. A maior parte dos indivíduos que não realizaram tratamento conservador teve diagnóstico da DRC realizado em um hospital. Indivíduos que realizaram TC apresentaram melhores parâmetros bioquímicos, especialmente aqueles que o fizeram por mais de seis meses.
PEREIRA RMP, et al. (2017).	Descrever a Qualidade de Vida (QV) de idosos com Doença Renal Crônica (DRC) em tratamento conservador, correlacionando-a com aspectos sociodemográficos e de saúde.	Participaram 35 idosos (54,30% mulheres) com média de 68,26 anos. Referiram em média 3,70 comorbidades e 5,60 complicações relacionadas à DRC. Na QV, demonstraram-se mais prejudicados o domínio "psicológico" (54,40±16,29) e a faceta "morte e morrer" (37,32±23,79); e mais fortalecidos o domínio "relações sociais" (70,36±18,32) e a faceta "intimidade" (66,61±16,80). Verificou-se correlação positiva entre número de comorbidades e de complicações (p = 0,015), e correlação inversa entre número de complicações e a QV (p = 0,004).
REIS RP, et al. (2016).	Escrever o conhecimento científico já produzido, sobre a qualidade de vida e o autocuidado do paciente em diálise peritoneal comparado com a hemodiálise.	Foi possível concluir que os temas abordados envolveram qualidade de vida e autocuidado, entretanto a maioria dos resultados encontrados mostrou que a qualidade de vida do paciente em diálise peritoneal e hemodiálise é semelhante. Já em relação ao autocuidado, a diferença percebida em diálise peritoneal também foi menor que em hemodiálise.

Fonte: Fernandes HMA, et al., 2022.

Os padrões alimentares ocidentais são absurdamente ricos em proteínas, alto consumo de alimentos processados-ultraprocessados, de carne vermelha, produtos lácteos altos-gordos, alto consumo de açúcares, refinados, gordura saturada, sódio e baixo teor de frutas, vegetais, grãos e fibras (IKIZLER TA, et al., 2020).

Considerando-se as recomendações internacionais da Organização Mundial da Saúde (OMS) para população saudável, a OMS alerta que o consumo de proteínas ideal para o respectivo público é em torno de 0,83g de proteínas/kg/dia. Contudo, quando analisado e comparado com outros estudos, o seu consumo é bem maior do que o recomendado, ultrapassando até 1,2g de proteínas/kg/dia, mas, surpreendentemente, quando faz um paralelo entre o consumo de proteínas para o público geral e para os pacientes que estão na fase não dialítica da DRC, acaba não sendo uma restrição severa, e sim uma adequação (CUPISTI A, et al., 2017).

Conforme a progressão da DRC, as recomendações de proteínas e energia são alterados para cada indivíduos, sejam eles com DM ou não, nesse sentido, a nova diretriz de DRC, denominada de KDOQI, recomenda a redução, isto é, adequação, do consumo de proteínas no TC da DRC com a finalidade de reduzir o risco de iniciar terapia dialítica e morte, além de melhorar a qualidade de vida (IKIZLER TA, et al., 2020).

A diminuição da quantidade diária de proteína dietética, promove, principalmente, redução da geração de produtos nitrogenados tóxicos, e de íons inorgânicos responsáveis pelos distúrbios clínicos e metabólicos característicos da uremia. O KDOQI ainda discute que pacientes com DRC nessa fase, da mesma forma que indivíduos saudáveis, são capazes de ativar mecanismos adaptativos que possibilitam a manutenção do balanço nitrogenado e do EN, mesmo com uma ingestão mais reduzida de proteínas, desde que as necessidades de energia sejam atendidas (IKIZLER TA, et al., 2020).

Portanto, a nova diretriz recomenda um novo padrão alimentar específico nos estágios 1 a 5 não dialítico da DRC, na qual, na sua última diretriz ou em qualquer outra atualização na área da nefrologia não se recomendou justamente pela falta de evidência científica consistente. Assim, o padrão alimentar Mediterrâneo direciona-se para pacientes com ou sem dislipidemia, visto que, a mesma consegue melhorar o perfil lipídico, além de aumentar o consumo de frutas e verduras para auxiliar na redução do peso, pressão arterial e produção de ácidos, que compromete a progressão da doença renal (IKIZLER TA, et al., 2020).

Por isso que, Chan M (2016) e Ko GJ, et al. (2020) enfatiza que uma das principais estratégias e recomendações nutricionais utilizadas para diminuir as toxinas urêmicas em pacientes com DRC é a realização de dietas hipoproteica (baixo teor de proteínas) juntamente com os cetanoálogos de aminoácidos essenciais, uma vez que, diminui a carga de trabalho dos rins, desaceleração da taxa de progressão da doença, controla os dos sintomas da uremia, mantém adequação da condição nutricional, e por fim, retardar a necessidade de terapia renal substitutiva.

Apesar dos benefícios da redução ou controle da ingestão proteica já terem sido claramente comprovados por diversas literaturas, ainda há por determinados grupos de clínicos e pesquisadores, certa resistência em adotar esse tipo de proposta dietética. A principal razão citada se refere ao risco potencial de desenvolvimento de desnutrição energético-proteica. Essa justificativa, no entanto, não é sustentada pelas evidências científicas (KELLY JT e CARRERO JJ, 2017).

Além disso, a diminuição da quantidade diária de proteína dietética, promove, principalmente, redução da geração de produtos nitrogenados tóxicos, e de íons inorgânicos responsáveis pelos distúrbios clínicos e metabólicos característicos da uremia. O KDOQI ainda discute que pacientes com DRC nessa fase, da mesma forma que indivíduos saudáveis, são capazes de ativar mecanismos adaptativos que possibilitam a manutenção do balanço nitrogenado e do EN, mesmo com uma ingestão mais reduzida de proteínas, desde que as necessidades de energia sejam atendidas (IKIZLER TA, et al., 2020).

Por isso que, além da estratégia da redução de proteínas nos cardápios dos pacientes para controlar a encefalopatia urêmica, existem também outros padrões alimentares bastante consolidados na literatura que apontam como medidas alternativas para o controle da uremia, são elas a dieta mediterrânea, *Plant Based* (Baseado em Vegetais), *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) e por fim, a vegetariana/vegana

(HERSHEY K, 2018). Vale ressaltar que, a DASH é validada e recomenda como um dos protocolos de primeira linha para o controle dietético da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), além de outras comorbidades como a obesidade mórbida, cardiovasculares e cerebrovasculares.

A recomendação para atender as necessidades nutricionais através dos legumes, vegetais e hortaliças é de 4 a 5 porções de verduras e legumes, e para leguminosas são de 1 a 2 porções diárias (MAHAN KL, STUMP-ESCOTT S, RAYMOND J, 2018).

O consumo diário e adequado de vegetais, leguminosas, frutas, legumes e verduras são importantes para preservar a função renal. A literatura já vem se consolidando que a dieta *Plant Based* e/ou mediterrâneas podem se tornar estratégias interessantes no gerenciamento e prevenção das complicações metabólicas da DRC, o que pode resultar na diminuição dos riscos relacionados a doenças vasculares, câncer e morte (VASCONCELOS MIL, et al., 2021).

Esses padrões alimentares, conforme os seguintes autores Chauveau P, et al. (2019), Lanuza F, et al. (2020) e Brzózka AC, et al. (2017) descrevem que possuem semelhança entre si por conta que compartilham os mesmos grupos alimentares com particularidades diferentes, menos a vegetariana/vegana, ou seja, existe uma grande predominância de serem ricas em vegetais folhosos, frutas, hortaliças, cereais integrais, grãos, leguminosas, peixes, redução moderada do consumo de carne e laticínios, nozes, óleos (azeite de oliva) rica em gordura monoinsaturadas, baixo teor de gordura (desnatado e semidesnatado) e alimentos rica em potássio, cálcio, magnésio e fibras.

Além de ajudarem na remissão e controle da uremia, os autores Kim H, et al. (2019) e Cases A, et al. (2019) discutem que elas apresentam outras associações com as complicações da própria DRC e incidência da doença, sendo que, diminuem os riscos de desenvolver acidose metabólica, constipação, resistência insulina, menor risco de microalbuminúria e proteinúria, por isso que, aparentemente, esses padrões alimentares estão repercutindo nos últimos tempos, sendo o um dos mais comentados no meio científico.

No mundo da microbiota intestinal associados com alguns eixos, entre eles, o eixo Intestino-Rim-Cérebro tem-se sugeridos que as alterações no intestino podem possuir uma relação de grande importância com o estado inflamatório e com a toxicidade urêmica apresentadas por pacientes com DRC (FAGUNDES RAB, et al., 2014).

Logo, os autores Patra A, et al. (2018), Barreto FC, et al. (2014) e Fagundes RAB, et al. (2014) abordam que existem certas teorias que demonstram que determinadas bactérias, probióticos e simbióticos, entre eles, os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, causam um efeito intestinal na redução da ureia, do nitrogênio uréico e do amônio, bem como nas concentrações plasmáticas de p-cresol plasmático e sulfato de indoxil, além de redução dos marcadores inflamatórios (TNF- α e IL-6) e estresse oxidativo, sendo uma possível estratégia para a menor incidência de desencadear a encefalopatia urêmica.

No entanto, alguns estudos ainda são contraditórios, uma vez que, estudos realizados em animais, especificamente, em ratos, gatos e cães mostraram que essas bactérias podem aumentar a ureia liberação através do intestino. Por fim, sendo necessário mais estudos sobre dosagem, tipos de probióticos e benefício geral antes da possível recomendação, uma vez que, os dados sobre o uso de probióticos em pacientes com DRC parecem promissores (BARROS AF, et al., 2018; RAHMAT U, et al., 2012).

A abordagem da utilização de ingredientes ou alimentos funcionais se tornam bastante efetivos em razão de não apenas melhora os sintomas da uremia, e sim de toda fisiopatologia da DRC. Com isso, a utilização de polifenóis, fibras fermentáveis (prebióticos), ômega-3 (gordura poli-insaturado), flavonoides, vitamina D, e Vitamina C se tornam muito importante para o controle de forma indireta da uremia (TREJO OEA, et al., 2021).

Esses nutrientes protetores que podem ser encontrados através da exposição solar, peixes de água profunda, frutas, verduras, grãos integrais, chás, *Melanthiaceae*, frutas vermelhas e cítrica, estão relacionados com suas propriedades redutoras, ou seja, atividade antioxidante regulando as reações de redução-oxidação da célula (TREJO OEA, et al., 2021; JANIQUES AGPR, et al., 2013; ZEKEYA N, et al., 2022).

Apresenta também ação anti-inflamatória em que o estresse oxidativo é responsável por uma série de danos no sistema renal; ação Reno protetora dos flavonoides tem sido associada também a maior produção de óxido nítrico (vasodilatador); diminuição da peroxidação lipídica; aumento da concentração, foco e desempenho cognitivo, evitando as mortes dos neurônios e auxiliando as transmissões sinápticas e por fim, diminuição das concentrações do nitrogênio uréico no plasma (REBUGLIO JC, et al., 2013; JANIKUES AGPR, et al., 2013).

A importância dessas estratégias nutricionais citadas anteriormente só demonstra e reforça o quanto a pesquisa científica em buscar novas formas não medicamentosas e de estilo de vida em melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DRC através da alimentação estão sendo bastante consideradas, uma vez que, através da alimentação o paciente pode desenvolver uma boa relação com a comida para que ressignifique a convivência com a doença (SILVA ST, et al., 2013; PEREIRA RMP, et al., 2017).

Porém, a qualidade da vida nesses pacientes acaba sendo bastante intermitente e sofre influência da própria doença e do seu tratamento, principalmente, devido a progressão, idade dos envolvidos, presença familiar, presença de comorbidades e de perdas sofridas hemodialítico, o que permite recriar uma nova forma de se relacionar no ser/mundo através de uma alimentação saudável, balanceada e adequada por meio do acompanhamento de um nutricionista especialista em doenças renais (REIS RP, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Independentemente da estratégia nutricional utilizada, é preciso ter cautela quanto ao uso e por determinado período de tempo, uma vez que, as variações biológicas e individualidades do sujeito mudam com o passar da progressão da doença, sendo necessário outra abordagem para contemplar a fase. As estratégias promovem efeitos benéficos adicionais na uremia através do gerenciamento e prevenção das complicações metabólicas da DRC, o que pode resultar na diminuição dos riscos relacionados a doenças vasculares, cânceres e morte. Portanto, são necessários mais estudos do tipo ensaio clínico, randomizado e controlado com maiores públicos para confirmação de qual estratégia nutricional é mais efetiva para os pacientes renais, visto que ainda existem confusão residual, divergência de estudos, variáveis questionáveis para adoção da estratégia.

REFERÊNCIAS

1. AGUIAR LK, et al. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2020; 2(2): 1-23.
2. BARRETO FC, et al. The quest for a better understanding of chronic kidney disease complications: an update on uremic toxins. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2014; 36(1): 221-35.
3. BARROS AF, et al. Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Functional Foods*, 2018; 46(1): 378-383.
4. BOCHNIE KA, et al. Análise da viabilidade celular por mtt em células tratadas com toxinas urêmicas – revisão. *Cadernos da Escola de Saúde*, 2014; 1(15): 42-51.
5. BLACK AP, et al. Does Low-Protein Diet Influence the Uremic Toxin Serum Levels From the Gut Microbiota in Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition*, 2018; 28(3): 208-214.
6. BRZÓZKA AC, et al. Vegetarian Diet in Chronic Kidney Disease: A Friend or Foe. *Nutrients*, 2017; 2(1): 1-15.
7. CASES A, et al. Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It Is Time to Reconsider. *Nutrients*, 2019; 11(1): 1-26.
8. CHAN M. Protein-controlled versus restricted protein versus low protein diets in managing patients with non-dialysis chronic kidney disease: a single centre experience in Australia. *BMC Nephrology*, 2016; 17(5.): 1-12.
9. CHAUVEAU P, et al. Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Bordeaux, 2019; 34(1): 199-207.
10. CHEVILLE NF. Uremic gastropathy in the dog. *Veterinary Pathology*, 1979; 16(4): 292-309.
11. CUPISTI A, et al. Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber, Alkali and Vitamin K1 Intake. *Nutrients*. Espanha, 2017; 9(1): 1-15.
12. CUPPARI L. Guia de Nutrição: nutrição clínica no adulto. 4ª ed. São Paulo: Manole, 2019; 227-240.

13. CUSTÓDIO MR, et al. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012; 27(1): 1437-45.
14. ELOOT S, et al. Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *American Society of Nephrology*, 2011; 6(12): 66-73.
15. FAGUNDES RAB, et al. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2018; 40(3): 278-286.
16. HERSHEY K. Renal Diet. *Nursing Clinics of North America*, 2018; 1(3): 1-9.
17. IKIZLER TA, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020. *American Journal Of Kidney Diseases*, 2020; 76(4): 1-107.
18. JANIKUES AGPR, et al. Compostos fenólicos: possíveis aplicações na doença renal crônica. *Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição*, 2013; 38(3): 322-337.
19. KELLY JT, CARRERO JJ. Dietary sources of protein in chronic kidney disease progression: the proof may be in the pattern. *Journal of Renal Nutrition*, 2017; 27(3): 221-224.
20. KIM H, et al. Plant-Based Diets and Incident CKD and Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. Minneapolis, 2019; 14(2): 1-10.
21. KO GJ, et al. The effects of high-protein diets on kidney health and longevity. *American Society of Nephrology*, 2020; 31(1): 1667-1679.
22. LANUZA F, et al. Wholegrain Consumption and Risk Factors for Cardiorenal Metabolic Diseases in Chile:A Cross-Sectional Analysis of 2016–2017 Health National Survey. *Nutrients*, 2020; 12(1): 1-12.
23. MAHAN KL, STUMP-ESCOTT S, RAYMOND J. Krause. *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*. 14° ed. São Paulo. GEN Guanabara Koogan Março, 2018; 1548-1581.
24. PATRA A, et al. Therapeutic potential of probiotic *Lactobacillus plantarum* AD3 on acetaminophen induced uremia in experimental rats. *Clinical Nutrition Experimental*, 2018; 19(4): 12-22.
25. PEREIRA RMP, et al. Qualidade de vida de idosos com doença renal crônica em tratamento conservador. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2017; 70(4): 887-95.
26. RAHMAT U, et al. Probiotics for Uremia: Extensive Review of the Literature. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012; 59(5): 1-5.
27. REBUGLIO JC, et al. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 2013; 34(3): 305-312.
28. REIS RP, et al. Qualidade de vida e autocuidado do paciente em diálise peritoneal comparado com a hemodiálise: revisão de literatura. *Revista eletrônica Estácio saúde*, 2016; 5(2): 1-16.
29. ROSNER MH, et al. Uremic encephalopathy. *Kidney International*, 2022; 101(2): 227-241.
30. SILVA ST, et al. Tratamento conservador: influência sobre parâmetros clínicos de indivíduos em hemodiálise. *O Mundo da Saúde*, 2013; 37(3): 354-36.
31. STANFORD J, et al. Associations Among Plant-Based Diet Quality, Uremic Toxins, and Gut Microbiota Profile in Adults Undergoing Hemodialysis Therapy. *Journal of Renal Nutrition*, 2021; 31(2): 177-188.
32. STORINO GF, et al. Mortalidade Cardiovascular em Pacientes Renais Crônicos: o Papel das Toxinas Urêmicas. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 2015; 28(4): 327-334.
33. TREJO OEA, et al. Antioxidants and natural-derived products in the modulation of mitochondrial bioenergetics and dysfunction in chronic kidney disease models. *Clinical Bioenergetics*, 2021; 1(1): 611-633.
34. VASCONCELOS MIL, et al. Nutrição e doença renal crônica (DRC): Apresentação das novas recomendações e padrões alimentares conforme as últimas evidências científicas. *Research, Society and Development*, 2021; 10(6):1-12.
35. ZADEH KKZ, et al. Chronic kidney disease. *The lancet*, 2021; 398(10302): 786-802.
36. ZEKEYA N, et al. Potential of natural phenolic antioxidant compounds from *Bersama abyssinica* (Meliathacea) for treatment of chronic diseases. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2022; 29(6): 1-16.