

VERA LUCIA LUMIKO FURUHATA

**OS EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA E DE CASEÍNA
NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR, EXCREÇÃO URINÁRIA DE
ELETRÓLITOS E DE ALBUMINA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

**Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre em
Medicina Interna, Curso de Pós-Graduação
em Medicina Interna, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná.**

**Orientador:
Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho**

CURITIBA

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.
SISTEMA DE BIBLIOTECAS. BIBLIOTECA CENTRAL.
COORDENAÇÃO DE PROCESSOS TÉCNICOS.
Ficha catalográfica

F983 Furuhata, Vera Lucia Lumiko

Os efeitos da ingestão de isolado protéico de soja e de caseína na taxa de filtração glomerular, excreção urinária de eletrólitos e de albumina em indivíduos saudáveis / Vera Lucia Lumiko Furuhata. – Curitiba, 2006.
xiii, 97f. ; : il. ; tabs.

Apêndices e Anexo

Orientador: José Gastão Rocha de Carvalho

Dissertação(mestrado)- Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

Defesa: Curitiba, 2006.

Inclui bibliografia

1. Soja – Proteínas – Análise. 2. Caseína – Análise. 3. Medicina interna.
I. Carvalho, José Gastão Rocha de. II. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.
III. Título.

CDD 22.ed. 616

*Aos meus pais, Toshio e Lenilda, que
sempre tiveram em suas filhas a
concretização dos próprios sonhos*

*Ao Jeferson (in memoriam), pela intensa
forma como desfrutou a vida e que,
hoje, me inspira constantemente a
nunca desistir de nada*

AGRADECIMENTOS

A Deus, sobre todas as coisas, porque sem Ele eu nada seria.

Ao Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho, enquanto coordenador, pela excelente organização do curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Também pela dedicada orientação, pela oportunidade e pelo incentivo para realizar este projeto e, principalmente, pela presença amiga e carinhosa em todas as fases do trabalho.

Ao Professor Doutor Lineu Cesar Werneck, pela atual coordenação do curso de Pós-Graduação em Medicina Interna.

Ao Professor Doutor César Luiz Boguszewski e Professor Doutor Rogério Andrade Mulinari, por acreditarem na nutrição como área de produção científica e pelo incentivo.

A Valéria T. A. Kanapp e Lúcia Lemiszka, secretárias do curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pela incansável disposição e organização do curso, além da constante preocupação e do carinho que sempre tiveram comigo.

Aos professores do Departamento de Nutrição da UFPR, pelo período em que me acolheram como professora substituta e me incentivaram na continuidade da pesquisa.

À equipe da Unidade de Nutrição e Dietética do Hospital de Clínicas da UFPR, em especial à amizade dos nutricionistas e residentes de nutrição.

À nutricionista Christiane de Almeida Leite, pelo apoio e mediação dos primeiros contatos com meu orientador.

À equipe da Unidade de Nefrologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pela ajuda na coleta dos dados.

Às companheiras Diane Teixeira de Freitas e Maria Eliana Schieferdecker, pela amizade e agradável convivência durante o mestrado.

Ao Laboratório de Análises Clínicas e Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da UFPR, pela realização dos exames.

À minha família, meus pais, irmãs, cunhados e sobrinhos, pelas incansáveis orações e palavras de ânimo durante toda a pesquisa.

À amiga Daniele Lecheta, pelos motivadores elogios à "profe" e auxílio nas tabelas.

À amiga Alessandra Ferreira, pela amizade e pelo apoio.

À professora Deonéia, por conseguir motivar-me até nas aulas de inglês.

Ao professor Colin e esposa, pela ajuda com o *abstract*.

À professora Antônioa, pela correção do trabalho.

À Léia, pela editoração.

À amiga Silvana Santos, por nunca coincidir seus momentos de desânimo e de crise com os meus.

À amiga Nilce, que em meio a tantas dificuldades no trabalho, sempre conseguiu arrancar-me um sorriso.

À amiga Liane Veronese, por ser uma fisioterapeuta com mãos abençoadas.

À amiga e companheira de pesquisa Rosângela, pelas incansáveis "viagens" que fizemos nas discussões dos artigos e resultados de nossos projetos.

Ao Halisson Tamborelli, pela amizade, pelo incentivo e pela ajuda com os gráficos.

Ao Sansão, por ser um companheiro "esponja", sempre colaborando na redução do meu estresse.

Aos meus alunos, por serem os maiores estimuladores do meu crescimento profissional.

Aos voluntários da pesquisa, pela compreensão e paciência na coleta de dados, permitindo a concretização deste projeto.

Às amigas Aline Bilibio, Carolina Ribas e Kátia Castro muito obrigada por tudo, pois não tenham dúvida da indiscutível importância que vocês têm na minha vida.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho, mas que involuntariamente omiti seus nomes.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	5
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA	6
2.2 PROTEÍNAS E FUNÇÃO RENAL	7
2.2.1 Definição de Proteínas.....	7
2.2.2 Classificação das Proteínas.....	8
2.2.3 Propriedades Funcionais das Proteínas	9
2.2.4 Qualidade das Proteínas	9
2.2.5 Ingestão Protéica Adequada.....	10
2.2.6 Doença Renal Crônica e Nutrição	10
2.3 RESERVA FUNCIONAL RENAL	11
2.3.1 Avaliação da Reserva Funcional Renal: Manobras que Aumentam o Fluxo Plasmático Renal e a Taxa de Filtração Glomerular.....	13
2.3.1.1 Alterações da retroalimentação glomérulo tubular.....	15
2.3.1.2 Hormônio do crescimento	18
2.3.1.3 Glucagon	18
2.3.1.4 Influência do fígado	20
2.3.1.5 Prostaglandinas.....	20
2.3.1.6 Óxido nítrico	21
2.3.1.7 Efeito multifatorial.....	22

2.3.2	O Significado da Reserva Funcional Renal	22
2.3.2.1	Reserva funcional renal no diabetes mellitus	25
2.3.2.2	Reserva funcional renal em outras condições específicas	26
2.3.2.3	Reserva funcional renal e qualidade da proteína	30
2.3.2.4	Reserva funcional renal e quantidade de proteína	36
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
3.1	CASUÍSTICA	40
3.2	MÉTODOS	40
3.2.1	Descrição do Experimento	40
3.2.2	Avaliação Laboratorial	43
3.2.3	Carga Protéica	45
3.2.4	Taxa de Filtração Glomerular (TFG)	45
3.2.5	Eletrólitos Urinários	45
3.2.6	Reserva Funcional Renal (RFR)	46
3.2.7	Dosagem de Microalbuminúria (μ ALB)	46
3.2.8	Análise Estatística	47
4	RESULTADOS	48
4.1	INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA	49
4.1.1	Comparação entre a Fase Basal e Pós-Estimulação	49
4.2	INGESTÃO DE CASEÍNA	54
4.2.1	Comparação entre a Fase Basal e Pós-Estimulação	54
5	DISCUSSÃO	60
6	CONCLUSÕES	70
	REFERÊNCIAS	71

APÊNDICE 1 - DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	84
APÊNDICE 2 - PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO.....	87
APÊNDICE 3 - PERFIL DA AMOSTRA	90
APÊNDICE 4 - EXAMES LABORATORIAIS PERÍODO BASAL SOJA	92
APÊNDICE 5 - EXAMES LABORATORIAIS PERÍODO BASAL CASEÍNA	94
ANEXO 1 - LISTA DE SUBSTITUIÇÃO DA PIRÂMIDE DE ALIMENTOS	96

LISTA DE TABELAS

1	VALORES DAS MEDIANAS, MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS ANTES DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA E DE CASEÍNA.....	49
2	VALORES DAS MEDIANAS, MÉDIAS, DESVIOS-PADRÃO E NÍVEIS DE SIGNIFICÂNCIA DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS ANTES E APÓS A INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA	50
3	VALORES DAS MEDIANAS, MÉDIAS, DESVIOS-PADRÃO E NÍVEIS DE SIGNIFICÂNCIA DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS ANTES E APÓS A INGESTÃO DE CASEÍNA	55

LISTA DE FIGURAS

1	EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.....	50
2	EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA NATRIURESE.....	51
3	EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE POTÁSSIO	52
4	EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE CLORETO	53
5	EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA	54
6	EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR	55
7	EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA NATRIURESE	56
8	EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE POTÁSSIO.....	57
9	EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE CLORETO.....	58
10	EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

©	- Copyright
®	- Marca Registrada
μALB	- Microalbuminúria
μg	- Micrograma
AMP	- Monofosfato de Adenosina
Creat.	- Creatinina
DRC	- Doença Renal Crônica
DCE	- Depuração de creatinina endógena
FPR	- Fluxo Plasmático Renal
GN	- Glomerulonefrite
GNPI	- Glomerulonefrite Aguda Pós-Infecciosa
h	- Hora
HC	- Hospital de Clínicas
HG	- Hiperfiltração Glomerular
IECA	- Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IgA	- Imunoglobulina A
IGF-1	- <i>Insulin Like Growth Factor I</i>
IMC	- Índice de Massa Corporal
ISE	- Eletrodo Íon Seletivo
kcal	- Quilocalorias
m ²	- Metros Quadrados
MDRD	- <i>Modification of Diet in Renal</i>
mEq	- Miliequivalente
min	- Minuto
mmHg	- Milímetros de Mercúrio
n	- Número de Pacientes
Na ⁺	- Sódio
NaCl	- Cloreto de Sódio
ng	- Nanograma
nm	- Nanômetro
NOS	- Óxido Nítrico Sintase
NS	- Não significativa
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAVB	- Proteína de Alto Valor Biológico

$P_{Creat.}$	- Concentração de Creatinina no Plasma
pg	- Picograma
RDA	- <i>Recommended Dietary Allowances</i>
RFR	- Reserva Funcional Renal
TFG	- Taxa de Filtração Glomerular
$U_{Creat.}$	- Concentração de Creatinina Urinária
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
USRDS	- United States Renal Data System
V	- Volume
VET	- Valor Energético Total

RESUMO

A hiperfiltração glomerular (HG) pode ser observada após a ingestão protéica e a administração parenteral de aminoácidos. Todavia, em estudos realizados em pacientes renais, o efeito renoprotetor da dieta hipoprotéica não é consistentemente observado e, em indivíduos saudáveis, a HG após a sobrecarga com proteínas não é uniformemente observada. Dessa maneira, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da ingestão de isolado protéico de origem animal (caseína) e vegetal (soja) na taxa de filtração glomerular (TFG), na excreção urinária de eletrólitos (sódio, potássio e cloreto) e de albumina. Foram avaliados, em estudo longitudinal e autocontrole, 21 indivíduos voluntários, saudáveis, sendo 10 homens e 11 mulheres. Foram estudados em dois dias não consecutivos, um com administração de caseína e outro com isolado protéico de soja. Cada dia de estudo compreendeu três momentos distintos: a) fase basal (obtida 180 minutos antes da ingestão da carga protéica); b) intervalo de 60 minutos para a administração da proteína; c) fase experimental ou pós-estimulação (período de 180 minutos após a ingestão protéica). A TFG foi medida pela depuração de creatinina endógena antes e após a ingestão da carga protéica, a qual foi definida de acordo com o peso de cada indivíduo (0,8 g/kg). Os resultados demonstraram que a TFG não apresentou alteração significativa, quando comparados os períodos basal ($98,9 \pm 20,24$ ml/min/1,73 m²; mediana 101,12) e pós-estimulação com soja ($104,2 \pm 29,43$ ml/min/1,73 m²; mediana 101,16) e basal ($112,21 \pm 29,67$ ml/min/1,73 m²; mediana 113,16) e pós-estimulação com caseína ($110,81 \pm 22,16$ ml/min/1,73 m²; mediana 104,22). No entanto, a análise da resposta individual à ingestão protéica demonstrou que oito indivíduos apresentaram hiperfiltração (alteração superior a 10%) após a ingestão de soja e nove após a ingestão de caseína. Em contrapartida, após a administração de caseína, verificou-se um aumento estatisticamente significativo na natriurese, comparando-se os períodos basal ($219,30 \pm 80,52$ μ Eq/mg creat.; mediana 223,53) e pós-estimulação ($337,37 \pm 97,33$ μ Eq/mg creat.; mediana 343,89), acompanhado do aumento na excreção urinária de cloreto e da redução na excreção urinária de potássio. Assim, com este estudo pôde-se concluir que a ingestão de ambos os isolados protéicos não alterou significativamente a TFG, porém, a ingestão de caseína induziu a um aumento significativo na natriurese. Desta maneira, são necessários estudos individuais seqüenciais que visem confirmar ou afastar a hipótese de que os efeitos hemodinâmicos renais da ingestão protéica expressam suscetibilidade individual.

ABSTRACT

Glomerular hyperfiltration (GH) can be observed following protein intake and parenteral administration of amino acids. In studies carried out in kidney patients, however, the renoprotective effect of a hypoproteic diet is not consistently observed, nor is GH uniformly observed in healthy individuals after protein overload. The objective of this study was to assess the effects of intake of animal (casein) and vegetable (soy) protein isolates on glomerular filtration rate (GFR) and on the urinary excretion of electrolytes (sodium, potassium and chloride) and albumin. Twenty-one healthy volunteers, of whom 10 were men and 11 women, were evaluated in a self-controlled longitudinal study. The subjects were studied on two nonconsecutive days; casein was administered on one day and soy-protein isolate on the other. Each day of the study consisted of three different phases: a) the basal phase (180 minutes before intake of the protein load); b) an interval of 60 minutes to administer the protein; and c) the experimental or poststimulation phase (a period of 180 minutes after protein intake). GFR was measured by endogenous creatinine clearance before and after intake of the protein load, which was defined according to each individual's weight (0.8 g/kg). The results showed that GFR did not alter significantly when the basal and poststimulation periods using soy (98.9 ± 20.24 ml/min/1.73 m², median 101.12; and 104.2 ± 29.43 ml/min/1.73 m², median 101.16, respectively) and the basal and poststimulation periods using casein (112.21 ± 29.67 ml/min/1.73 m², median 113.16; and 110.81 ± 22.16 ml/min/1.73 m², median 104.22, respectively) were compared. Analysis of individual response to protein intake, however, showed that 8 individuals presented hyperfiltration (alteration greater than 10%) after ingesting soy, and 9 after ingesting casein. In conclusion, after casein was administered, a statistically significant increase in natriuresis was observed when the basal (219.30 ± 80.52 μ Eq/mg creat.; median 223.53) and poststimulation (337.37 ± 97.33 μ Eq/mg creat.; median 343.89) periods were compared, together with increased chloride and reduced potassium excretion in urine. Individual sequential studies are therefore needed to confirm or refute the hypothesis that the renal hemodynamic effects of protein intake reflect individual susceptibility.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) constitui hoje um importante problema de saúde pública. Em termos globais, a doença é responsável por um significativo impacto na morbidade, mortalidade e qualidade de vida, além de a estatística demonstrar uma crescente prevalência mundial de doença renal terminal, com conseqüentes impactos econômicos nos orçamentos assistenciais (EKNOYAN et al., 2004).

No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise mais que dobrou nos últimos oito anos. Em 1994, eram 24.000 pacientes mantidos em programa dialítico, e em 2004 o número de pacientes chegou a 59.153. Considerando-se dados norte-americanos, para cada paciente mantido em programa de diálise crônica, existiria aproximadamente 1,2 a 1,5 milhão de brasileiros com DRC (ROMÃO JUNIOR, 2004).

A DRC, apesar dos avanços terapêuticos, caracteriza-se pela lesão definitiva e perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins, mesmo na ausência da causa inicial das lesões (BRENNER, 2003).

Desse modo, medidas que tenham como objetivo a redução do impacto da DRC tornam-se recomendáveis, além de programas que visem à detecção e ao encaminhamento médico precoce. Li et al. (2005) descrevem que as medidas terapêuticas efetivas que podem prevenir ou retardar a progressão da DRC incluem: modificações comportamentais e de estilo de vida; controle da pressão arterial; controle da glicemia; redução da proteinúria; dieta hipoprotéica; controle de dislipidemias; uso cauteloso e racional de agentes nefrotóxicos; encaminhamento precoce ao nefrologista; outras medidas, como a correção da anemia por meio de terapia com eritropoietina, equilíbrio dos níveis séricos de cálcio, fósforo e paratormônio, manutenção do balanço de fluidos e atenuação da acidose.

A restrição protéica apresenta benefícios evidentes no estágio final da DRC, permitindo um melhor controle dos sintomas urêmicos, da acidose metabólica, dos níveis séricos de fosfato, entre outros (HOLM e SOLLING, 1996; IDEURA et al., 2003). Por

sua vez, ingestão protéica tem sido relacionada à hiperfiltração glomerular, que é um componente importante da progressão de DRC (GIN et al. 1991; KASISKE et al., 1998).

Já em 1836, Richard Bright preconizava a restrição de proteínas para pacientes com DRC para reduzir a sobrecarga funcional dos néfrons e, conseqüentemente, estabilizar ou retardar a progressão da doença renal (ANDERSON et al., 1998).

Na década de 1980, Brenner, Meyer e Hostetter (1982) sugeriram que a hiperfiltração renal relacionava-se à lesão do glomérulo e à quebra da integridade da barreira glomerular, resultando em proteinúria, acúmulo de depósitos mesangiais e eventualmente esclerose glomerular, iniciando ou acelerando, dessa forma, a perda da função dos rins. Todavia, Bosch et al., em 1983, conceituaram pela primeira vez reserva funcional renal (RFR), demonstrando que após a ingestão de uma carga protéica, via oral, a taxa de filtração glomerular (TFG) elevava-se acima do estado basal, o que foi interpretado como uma condição de hiperfiltração renal.

Atualmente, considerando a restrição de proteínas dietéticas, modestos efeitos na redução da progressão da DRC têm sido observados (KLAHR et al., 1994; PEDRINI et al., 1996). No entanto, os benefícios da restrição protéica na redução dos sinais e sintomas urêmicos e da acidose metabólica são inquestionáveis (IHLE et al., 1989; GIN et al., 1991; WALSER e HILL, 1999).

Como fator isolado de renoproteção, o benefício da restrição protéica no retardo da progressão da doença renal carece de comprovação definitiva (SCHIEPPATI e REMUZZI, 2003; BRENNER, 2003). Mesmo assim, o papel da dieta nas doenças renais passou a ocupar posição de destaque nos últimos anos, e diversos estudos experimentais e clínicos mostram que as mais diversas fontes protéicas poderiam ocasionar diferentes respostas na filtração glomerular, tanto em indivíduos com função renal normal quanto na presença de doença renal preexistente (BERG, BOHLIN e APERIA, 1987; THOMAS, COLES e WILLIAMS, 1994; BOSCH, 1995).

Alterações hemodinâmicas significativas ocorrem após a ingestão de cargas protéicas, sobretudo da proteína presente na carne vermelha, tanto em indivíduos saudáveis quanto nos pacientes com DRC (BOSCH et al., 1986; BILO et al., 1989) e

também em indivíduos nefrectomizados (RODRIGUEZ-ITURBE, HERRERA e GARCIA, 1985), principalmente no que se refere à elevação da TFG e do fluxo plasmático renal (FPR). O mesmo é observado com a infusão contínua de aminoácidos em modelos animais (LANG et al., 1995) e humanos (TER WEE et al., 1985).

Contudo, estudos de abrangência como o MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), em 1994, não mostraram, conclusivamente, que em doentes renais a dieta hipoprotéica exerça, de fato, um fator de proteção na progressão da doença renal, apesar dos indiscutíveis benefícios descritos pelo estudo no que diz respeito à redução dos sintomas urêmicos, sobretudo da proteinúria (KLAHR et al., 1994).

É possível que os achados contraditórios da literatura estejam relacionados à dificuldade da abordagem de múltiplos fatores, uma vez que é evidente a contribuição de mudanças de estilo de vida no retardo da progressão da doença renal, como a redução do fumo (ORTH et al., 1998), o controle da pressão arterial, o tratamento das dislipidemias, a redução da proteinúria por meio de drogas anti-hipertensivas como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (HEBERT et al., 2001), entre outras medidas já descritas anteriormente.

Além disso, aspectos metodológicos adversos podem ser identificados nos estudos com proteína, tais como: o tamanho das amostras (BILO et al., 1989); a ausência da descrição dos métodos de cocção das proteínas (NAKAMURA et al., 1993); a comparação de isolados protéicos (soja) com fontes protéicas complexas como a carne vermelha (JONES, LEE e SWAMINATHAN, 1987); a padronização da carga protéica por quantidade de alimento protéico, e não pelo peso do paciente (RODRIGUEZ-ITURBE, HERRERA e GARCIA, 1985); a indefinição em relação à resposta individual à sobrecarga, não ficando claro o número de indivíduos responsivos e não responsivos à ingestão (ORITA et al., 2004); entre outros. A identificação da resposta individual é fundamental, pois se tem observado que nem todos os indivíduos apresentam hiperfiltração após a ingestão protéica, o que poderia, eventualmente, sugerir um componente de suscetibilidade individual dessas respostas (TER WEE, 1985; BILO et al., 1989; GEORGE et al., 1996).

Também é importante destacar que uma dieta hipoprotéica exerce benefícios para pacientes renais pela redução de outros componentes com possíveis efeitos deletérios à função renal, como a gordura, os resíduos ácidos, o fósforo, o potássio e outros íons que colaboram para o agravamento dos sintomas urêmicos e da acidose metabólica (WINCHESTER e CHAPMAN, 1989), o que reforça a necessidade de estudos com isolados protéicos, os quais constituem fontes importantes de proteínas de alto valor biológico. Ademais, os isolados possuem a composição de aminoácidos conhecida, e a carga protéica pode ser definida individualmente por meio da padronização de gramas de proteína por quilo de peso corporal (RUGGENTI et al., 2005a).

Parece que, além da quantidade, a qualidade da proteína também está associada a resultados diferentes na hemodinâmica renal (JONES, LEE e SWAMINATHAN, 1987). Assim, considerando-se o tipo de proteína administrada, evidências têm revelado, nas últimas décadas, um possível efeito benéfico da ingestão de proteínas vegetais, sobretudo da soja, em distúrbios crônicos (MESSINA, GARDNER e BARNES, 2002) como as doenças cardiovasculares (ANDERSON, SMITH e WASHNOCK, 1999; AZADBAKHT et al., 2003), na hipertensão arterial sistêmica (NEVALA et al., 2000; YANG et al., 2005), na redução de lípidos (D'AMICO et al., 1992; ANDERSON, JOHNSTONE e COOK-NEWELL, 1995; CUPISTI et al., 2004) em diabetes mellitus (ANDERSON et al., 1998) e, até mesmo, um possível papel renoprotetor (VELASQUEZ e BATHENA, 2001; MADDOX et al., 2002).

Ainda, é relevante relatar que o rim detém mecanismos essenciais de controle de estabilização da TFG, principalmente pela retroalimentação glomérulo tubular. Nesse aspecto, a desestabilização desse mecanismo pode estar presente, em geral, em negros e idosos (AVIV, HOLLENBERG e WEDER, 2004) e, eventualmente, em diabéticos (VALLON, BLANTZ e THOMSON, 2003; SCHENA e GESUALDO, 2005; VERVOORT et al., 2005).

Palmer (2004) descreve que pacientes hipertensos negros têm um risco aumentado de desenvolver DRC quando comparados a pacientes brancos. Recentemente, Aviv, Hollenberg e Weder (2004) aventaram a hipótese de que a resposta

renal ao sódio seria dependente da retroalimentação glomérulo tubular, em que a hiperperfusão tubular intermitente e crônica associada ao consumo de sal resultaria em uma reprogramação do ponto de operação da retroalimentação glomérulo tubular para cima e para a direita, causando um desequilíbrio do tônus vascular das arteríolas aferentes e eferentes, um aumento da pressão hidráulica dos capilares glomerulares e, conseqüentemente, hiperfiltração. Essas alterações funcionais poderiam explicar a suscetibilidade aumentada de hiperfiltração glomerular, particularmente em afro-americanos, associada à ingestão elevada de sal, o que poderia explicar a tendência dos mesmos em apresentar lesão renal progressiva associada à hipertensão arterial. Da mesma maneira, a resposta funcional renal (hiperfiltração) à carga protéica não é uniformemente observada em todos os indivíduos, e seria possível postular que respostas individuais e uma suscetibilidade individual poderiam ter o potencial de influenciar os resultados inconsistentes de alguns estudos, os quais falharam em demonstrar o efeito protetor das dietas hipoprotéicas na progressão da DRC.

Desse modo, existe uma clara necessidade de avaliar os efeitos da ingestão de proteínas, preferencialmente de isolados protéicos, na TFG de indivíduos sem doença renal prévia, a fim de primariamente definir os tipos de respostas observadas em voluntários saudáveis.

Assim, o presente estudo foi delineado visando definir respostas individuais da filtração glomerular, excreção de eletrólitos e, eventualmente, excreção de albumina, após a ingestão de isolados protéicos de origem animal (caseína) e vegetal (soja).

1.1 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar os efeitos da ingestão de isolado protéico de origem animal (caseína) e vegetal (soja) na: taxa de filtração glomerular; excreção urinária de eletrólitos (sódio, potássio e cloreto); e excreção urinária de albumina.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC consiste em uma síndrome em que, freqüentemente, há perda progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins, sendo que quando o declínio da TFG atinge a metade dos valores de normalidade, a progressão da doença continua mesmo na ausência do fator causal inicial dessa lesão (ZATZ, 2002).

Dados mundiais revelam que a maior incidência da DRC continua sendo na Tailândia, nos Estados Unidos e no Japão (254 a 365 a cada um milhão de habitantes). As taxas de prevalência em crianças são mais altas nos Países Bascos e na Finlândia (108 e 97/milhão de habitantes), enquanto Tailândia, Estados Unidos e Catar dividem os maiores índices para pacientes com mais de 65 anos. Nos Estados Unidos, a incidência da DRC é de 333/milhão de habitantes e aumentou em 2% nesta década. Quanto à idade, os brancos têm a média mais alta dos grupos raciais (67,9 anos) e os negros a mais baixa (59,5 anos). Pacientes entre 45 e 65 anos têm a maior proporção da incidência, enquanto os pacientes com mais de 75 anos apresentam o índice mais alto da doença. Em relação à prevalência, nos Estados Unidos, a idade média é de 58,1 anos e é mais alta em brancos (59,2 anos) e mais baixa em negros (56,1 anos), além de revelar uma relação importante com diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (USRDS, 2004).

No Brasil, para cada paciente mantido em programa de diálise crônica, existiriam cerca de 20 a 25 pacientes com algum grau de disfunção renal (ROMÃO JUNIOR, 2004).

Em concordância com essa estimativa, um trabalho populacional em Bambuí (Minas Gerais) mostrou que a prevalência de creatinina sérica elevada foi de 0,48% em adultos na referida cidade, chegando a 5,09% na população mais idosa (> 60 anos), o

que projetaria a população brasileira com disfunção renal a aproximadamente 1,4 milhão de pessoas (PASSOS, BARRETO e LIMA-COSTA, 2003).

2.2 PROTEÍNAS E FUNÇÃO RENAL

2.2.1 Definição de Proteínas

As proteínas foram reconhecidas há muito tempo como os elementos estruturais de todas as células do organismo. Proteínas específicas e derivados de proteínas constituem os elementos funcionais em certas células especializadas, secreções glandulares, enzimas e hormônios. Atuando como enzimas, as proteínas controlam a degradação dos alimentos para a produção de energia e a síntese de novos compostos para a manutenção e o reparo dos tecidos corporais. Como as proteínas são os principais constituintes dos tecidos vivos do organismo e este é, por sua vez, dependente da proteína alimentar para obter essas substâncias indispensáveis, a qualidade e a quantidade das proteínas na dieta são fundamentais (MATTHEWS, 2003).

Nutrientes essenciais ao organismo humano, as proteínas devem estar presentes na alimentação em quantidades adequadas. Além do aspecto quantitativo deve-se levar em conta o aspecto qualitativo das proteínas, isto é, o seu valor nutritivo. O valor nutritivo de uma proteína irá depender dos seguintes aspectos: composição; digestibilidade; biodisponibilidade dos aminoácidos essenciais; ausência de toxicidade e (ou) de propriedades antinutricionais. Considerando-se sua composição, as proteínas simples são compostas de cerca de 20 aminoácidos, nove dos quais são considerados essenciais, isto é, têm de estar presentes na dieta em quantidades e proporções definidas, uma vez que o organismo humano não possui a capacidade de sintetizá-los a partir de outras substâncias. Quanto à sua digestibilidade, a proteína é avaliada pelo quociente de nitrogênio absorvido pelo nitrogênio ingerido com a dieta, expresso em porcentagem, ou seja, digestibilidade é a medida da porcentagem das proteínas que são hidrolisadas pelas enzimas digestivas e absorvidas na forma de aminoácidos ou

de qualquer outro composto nitrogenado. Sabe-se que as proteínas de origem animal apresentam digestibilidade elevada e as de origem vegetal, valores bem inferiores (SGARBIERI, 1996).

2.2.2 Classificação das Proteínas

As principais fontes de proteínas que entram na alimentação humana são de duas origens: animal e vegetal, sendo as fontes convencionais de proteínas de origem animal o leite e seus derivados, ovos e os vários tipos de carne e as de origem vegetal, principalmente os grãos de cereais e de leguminosas (MAHAN e ARLIN, 1995).

As proteínas do leite podem ser classificadas em quatro grupos: caseína; proteínas do soro; proteínas das membranas dos glóbulos de gorduras; e outras, sendo prevalente a caseína. Já no ovo, encontra-se maior quantidade de proteína na clara, sendo predominantemente a ovalbumina. Várias outras proteínas estão presentes na clara do ovo, como ovotransferrina, ovomucóides, ovomucinas, avidina e lisozimas. Por sua vez, as carnes são compostas basicamente de musculatura, podendo ser divididas em quatro tipos básicos de tecidos: tecido muscular; tecido epitelial; tecido nervoso; e tecido conjuntivo, sendo o principal componente o músculo. Finalmente, as proteínas dos grãos de cereais podem ser divididas em quatro grupos: albuminas; globulinas; glutelinas; e prolaminas, sendo que o que as difere entre os grãos é a proporção dessas várias classes protéicas. Nesse contexto, as proteínas da soja diferem significativamente das de cereais em muitas de suas propriedades químicas e físicas. A soja não contém nem as prolaminas, nem as glutelinas, sendo a maior parte das proteínas do tipo globulinas (SGARBIERI, 1996).

Os principais compostos funcionais da soja são os inibidores de protease, os fitoesteróis, as saponinas, os ácidos fenólicos e os isoflavonóides ou fitosteróides (isoflavonas). Dentre esses compostos, as isoflavonas (genisteína e daidzeína) são os mais notáveis, pois a soja é a única fonte significativa dessas substâncias (FERREIRA, 2002).

2.2.3 Propriedades Funcionais das Proteínas

A qualidade de um alimento é definida por sua composição, suas propriedades nutricionais e suas propriedades funcionais, sendo estas últimas definidas como qualquer propriedade de um alimento ou componente de um alimento, excetuando-se as nutricionais, que influencie a sua aceitação e utilização. As propriedades funcionais dos alimentos não dependem somente das proteínas, mas também de outros componentes que entrem em sua composição. As propriedades funcionais das proteínas podem ser modificadas por agentes físicos, químicos e biológicos. Também é importante considerar as interações que possam existir entre os diversos componentes do sistema, o qual poderá ser assim classificado: sistema simples (a avaliação da proteína é feita fora do sistema natural ou alimento, como, por exemplo, no isolado protéico); sistema natural (a avaliação da proteína é feita como um componente do sistema natural em que normalmente está presente, como ocorre na carne); sistema complexo (combinação de proteínas extraídas de um alimento como o isolado protéico de soja, que é introduzido em outro sistema protéico natural, no caso a carne, para a produção de um outro alimento, como a salsicha). Além disso, é fato conhecido que as proteínas dos alimentos são constituídas de várias frações, cada uma delas com diferentes propriedades físicas e químicas. Dessa forma, é de esperar-se que uma mistura de proteínas proporcione uma funcionabilidade que resulte da interação de propriedades das várias proteínas. Em relação a outros componentes dos alimentos também ocorrem interações relevantes. Nas carnes, os lipídios afetam de maneira significativa a capacidade de retenção de água (LEHNINGER, NELSON e COX, 1995).

2.2.4 Qualidade das Proteínas

A qualidade da proteína pode ser avaliada por métodos químicos, biológicos e microbiológicos. O escore químico compara a composição de aminoácidos de uma proteína ou dieta com a de uma proteína específica de referência, geralmente a da

albumina do ovo, considerada de alta qualidade por proporcionar crescimento máximo em um animal em desenvolvimento. Normalmente, proteínas com escore químico ou valor biológico baixos contêm alto teor de aminoácidos dispensáveis, e quanto mais baixo o escore químico ou valor biológico de uma proteína, maior a quantidade necessária dessa proteína para equilibrar o balanço nitrogenado (WAITZBERG e LOGULLO, 2000).

2.2.5 Ingestão Protéica Adequada

De acordo com a Recommended Dietary Allowances (RDA) as necessidades diárias de proteína para um homem, referência de 70 kg e uma mulher referência de 58 kg, é de aproximadamente 0,8-1,0 g de proteína por kg de peso corpóreo por dia. Isso equivale a 56 g e 46 g por dia, respectivamente. É recomendável que um terço das proteínas ingeridas seja de alto valor biológico. Para crianças, há necessidades adicionais para o crescimento, e para gestantes e lactantes são feitas recomendações adicionais de 30 e 20 g/dia, respectivamente, para o desenvolvimento fetal e para a produção de leite (MAHAN e ARLIN, 1995).

2.2.6 Doença Renal Crônica e Nutrição

A hiperfiltração glomerular pode ser observada após a ingestão protéica e a administração parenteral de aminoácidos (TER WEE et al., 1985). Assim, Li et al. (2005) descrevem que a dieta hipoprotéica está entre as medidas terapêuticas efetivas que podem prevenir ou retardar a progressão da DRC.

Ao lado disso, em DRC avançada, a dieta irrestrita em proteínas associa-se à piora da acidose metabólica e dos sintomas urêmicos (IDEURA et al., 2003). Adicionalmente, o efeito hemodinâmico induzido por sobrecarga protéica tem sido cogitado como um fator de risco na progressão da DRC, principalmente em modelos experimentais (FINCO e COOPER, 2000). Todavia, em estudos realizados em pacientes renais, o efeito renoprotetor da dieta hipoprotéica não é consistentemente observado

e, em indivíduos saudáveis, a hiperfiltração glomerular após a sobrecarga com proteína não é uniformemente observada, suscitando indagações a respeito da influência da ingestão de proteínas na hiperfiltração glomerular (BRENNER, 2003).

Além disso, o impacto da desnutrição sobre a morbidade e a mortalidade de pacientes com DRC tem sido amplamente estudado, sendo que diversos estudos demonstraram que a baixa adequação de peso e a reduzida concentração sérica de albumina aumentam o risco de mortalidade nesta população (CABRAL, DINIZ e ARRUDA, 2005).

Desta maneira, para a nutrição, é muito grande o impacto dos estudos que avaliem os efeitos das diferentes fontes protéicas na função renal. O conhecimento do benefício da dieta hipoprotéica em distintos grupos (diabéticos, hipertensos, obesos) permitiria melhor compreensão da necessidade, ou não, de introduzir-se a dieta hipoprotéica nas fases mais precoces da DRC, com relevante consequência no estado nutricional destes indivíduos.

2.3 RESERVA FUNCIONAL RENAL

Conforme descreveu Bosch (1995), a reserva funcional renal (RFR) representa a diferença entre a TFG em estado de repouso, a qual é mensurada em condições de ingestão usual de proteína, e a TFG máxima obtida após um período de estímulo, por exemplo, após uma sobrecarga protéica. Assim, a RFR é dependente da TFG em repouso.

A RFR foi descrita pela primeira vez por Bosch et al. (1983), quando os autores encontraram variações diurnas na depuração de creatinina, correlacionadas aos horários das refeições, indicando que a depuração de creatinina endógena (DCE) apresentaria picos e vales durante o dia e que a depuração de 24 horas representaria o valor médio dessas variações. Nesse estudo, 13 indivíduos com idade entre 25 e 30 anos foram submetidos à aferição da DCE nas 24 horas. Naqueles com ingestão protéica regular, a creatinina plasmática em jejum foi de $0,97 \pm 0,12$ mg/dl, e a excreção urinária de creatinina, de 1519 ± 302 mg/24 h, com depuração média de $110,4 \pm 13,1$ ml/min.

Em vegetarianos, a depuração de creatinina foi significativamente menor, com média de $67,9 \pm 22,9$ ml/min, assim como a excreção urinária de creatinina, que foi de 831 ± 287 mg/24 h e, embora os níveis de creatinina plasmática também tenham sido menores, não atingiram significância estatística. Observou-se igualmente um progressivo aumento na DCE quando a ingestão protéica foi aumentada nos indivíduos saudáveis. Assim, com 40 g de proteína ao dia a depuração foi de $101,4 \pm 8,6$ ml/min; com 70 g foi de $107,5 \pm 10,5$ ml/min; e foi de $127,0 \pm 14,3$ ml/min com 90 g. Esses achados poderiam demonstrar a influência da ingestão protéica na TFG e a habilidade do rim em elevar sua capacidade de funcionamento sob certas exigências ou estímulos.

É sabido que diversas condições implicam o aumento de TFG e FPR, como: ingestão protéica via oral ou infusão parenteral de aminoácidos; gravidez; hipertrofia renal compensatória; queimaduras e diabetes mellitus. Flanigan et al. (1968) demonstraram que indivíduos saudáveis submetidos à nefrectomia unilateral aumentavam transitoriamente a TFG em 70%, sendo essa elevação o resultado do estado de vasodilatação no rim remanescente. O volume renal cresce principalmente no primeiro ano após o transplante. Assim, quando a massa renal é reduzida por cirurgia ou doença renal, os néfrons remanescentes passam a funcionar como uma estrutura de hipertrofia compensatória, o que faria com que o rim transplantado estivesse em um estado constante de hiperfiltração (HOSTETTER, RENNKE e BRENNER, 1982b).

O maior interesse pela RFR foi desencadeado, sem dúvida, na Universidade de Harvard, por pesquisa investigatória sobre os efeitos nocivos da hiperfiltração e sua relação com a esclerose glomerular associada à idade. Tais efeitos poderiam ser intensificados pelo aumento na pressão e no fluxo sanguíneo renal associados a uma alimentação arbitrária e seriam até aceitáveis e não tão danosos na ausência de diabetes, doença renal primária ou perda cirúrgica de massa renal (HOSTETTER et al., 1981; BRENNER, MEYER e HOSTETTER, 1982). Entretanto, as elevações mais acentuadas na pressão e no fluxo sanguíneo renal poderiam acelerar o desenvolvimento de esclerose glomerular, com conseqüente perda da função renal nas situações acima descritas.

Bosch, em 1995, sugeriu que a hiperfiltração poderia estar relacionada à aceleração do dano renal. Dessa maneira, a hipótese de hiperfiltração modificou dois importantes dogmas da nefrologia, pois é sugestiva de que a TFG não é uma função fixa e que há uma boa correlação entre a TFG e o dano no parênquima renal, ou seja, uma baixa TFG estaria associada à doença renal. Assim, considerando-se a hipótese de que hiperfiltração seja nociva para o tecido renal remanescente, pode-se aventar a prescrição de uma dieta hipoprotéica a fim de evitar-se a hiperfiltração. Ao lado disso, observa-se, em alguns estudos, que a resposta à carga protéica não é uniforme e, mesmo em indivíduos saudáveis, a significância estatística não parece identificar indivíduos em que a resposta é ausente ou, eventualmente, negativa (TER WEE et al., 1985).

A RFR não é um indicador da quantidade de tecido renal remanescente. No entanto, sua determinação pode ser uma fração constante da TFG ou pode diminuir mais rapidamente do que a TFG. Em ambas as situações, a RFR não serve como marcador da função renal, mas poderia ser um indicativo da proporção do dano renal, uma vez que a capacidade de filtração reduz, consideravelmente, conforme aumenta a lesão nos rins (BOSCH, 1995).

2.3.1 Avaliação da Reserva Funcional Renal: Manobras que Aumentam o Fluxo Plasmático Renal e a Taxa de Filtração Glomerular

Diversas manobras podem aumentar a TFG e a RFR, tais como: a ingestão protéica via oral; a infusão parenteral de aminoácidos; a infusão de glucagon; e a infusão de dopamina. No entanto, parece não ser possível distinguir entre a estimulação máxima e a submáxima da TFG e, conseqüentemente, do FPR.

Uma carga protéica via oral foi aplicada pela primeira vez por Pitts, em 1944, sendo sistematicamente utilizada por Bosch et al. desde 1983, com a administração de aproximadamente 70 g a 80 g de proteína na forma de carne de gado cozida, ingerida em um período de 30 minutos. Os valores máximos da TFG e do FPR foram

obtidos após uma a duas horas da ingestão. Similarmente, Hostetter, em 1986, empregou 3,5 g de carne de gado magra cozida para cada quilograma de peso corporal. Além disso, desde 1944, infusões de aminoácidos têm sido utilizadas desde o pioneiro trabalho de Pitts. A taxa de administração variou entre 1 e 8 mg/kg/min e a duração da infusão, entre 45 minutos e 18 horas. Os valores máximos da TFG e do FPR foram observados entre 15 e 180 minutos após o início da infusão. Embora seja possível a administração de aminoácidos isolados, como a alanina, a arginina e a glicina, descrita por Amiel et al. (1992), a preferência dos pesquisadores é pela mistura de aminoácidos, seja pelo menor custo, seja pela praticidade do método.

A infusão intravenosa de glucagon na dose de 4 ng/kg/min também elevou a TFG e o FPR, como observaram Levy e Starr, em 1972. Já com a infusão de dopamina, o aumento da TFG foi menos acentuado do que o do FPR. Entretanto, quando a dopamina é infundida simultaneamente com aminoácidos, observa-se um efeito aditivo na hemodinâmica renal, o que sugere que o efeito não é máximo (TER WEE et al., 1986).

A modificação da TFG pode ser obtida com qualquer um dos estímulos mencionados. A depuração da creatinina, da inulina ou da polifruetosamina e do paramino-hipurato pode ser mensurada antes, durante e após o estímulo, para que os cálculos possam ser realizados. A ingestão hídrica constante durante o processo é útil para garantir um débito urinário de forma a minimizar erros relacionados ao esvaziamento vesical incompleto (AMIEL et al., 1992).

As vantagens em utilizar-se o *clearance* ou depuração de creatinina endógena como um marcador de filtração glomerular incluem a simplicidade do método e a aceitação há mais de meio século. A DCE foi utilizado por Bosch et al. em seus estudos e validado em outras pesquisas que o utilizaram paralelamente à depuração de inulina (DHAENE et al., 1987; DE SANTO et al., 1995). No entanto, sabe-se que em indivíduos saudáveis a DCE sofre influência da dieta, particularmente da carne vermelha cozida (BOSCH, 1995), o que limita o seu uso, sobretudo quando há ingestão de carne, restrição dietética de proteína e influência de certas drogas, como a cimetidina

e a trimetoprima, secreção tubular de creatinina, além das dificuldades com a coleta de urina, imprecisão e diferenças de métodos laboratoriais (LEVEY, 1993). Além disso, em indivíduos com filtração glomerular muito baixa, a secreção tubular de creatinina aumenta muito, podendo interferir na depuração endógena, superestimando a TFG em pacientes renais crônicos (ZATZ, 2002).

2.3.1.1 Alterações da retroalimentação glomérulo tubular

A ingestão aguda de uma carga protéica e a infusão intravenosa de aminoácidos são estímulos conhecidos que podem elevar a TFG e o FPR em animais e em humanos. Assim, Woods (1995) relata que alguns pesquisadores acreditam que essas modificações seriam mediadas por fatores hormonais circulantes, evidenciando-se que mecanismos intrínsecos, tais como o transporte tubular de aminoácidos e de sódio e o mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular, estariam mais envolvidos na resposta renal hemodinâmica do que fatores extra-renais.

O rim detém mecanismos essenciais de controle de estabilização da TFG, principalmente pela retroalimentação glomérulo tubular. Nesse aspecto, a desestabilização desse mecanismo parece estar presente em hipertensos, sobretudo, em negros e idosos e, eventualmente, em diabéticos (SCHENA e GESUALDO, 2005; VERVOORT et al., 2005).

Em 1985, Seney e Wright demonstraram, experimentalmente, que a utilização, em longo prazo, de uma dieta hiperprotéica reduziria o mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular em razão de um menor estímulo na mácula densa, como consequência do aumento na reabsorção de sódio e de cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Bouby et al. (1988), em um estudo com ratos para avaliar os efeitos crônicos de uma dieta hiperprotéica (32% de caseína) e de uma dieta hipoprotéica (10% de caseína) na função e morfologia renais, elaboraram uma explicação para a reabsorção aumentada de sódio e de cloreto, ao demonstrar que a dieta hiperprotéica poderia induzir a uma hipertrofia no ramo ascendente. Deve-se notar, entretanto,

que, apesar da importância desses achados resultantes da administração por longo tempo de dieta rica em proteínas, os autores não explicaram o aumento agudo no FPR e na TFG, observados nos primeiros minutos após a ingestão de carga protéica oral ou a infusão de aminoácidos (VIBERTI et al., 1987).

Atualmente, dois mecanismos, o transporte tubular e a retroalimentação glomérulo tubular, são expressos como os mais importantes mediadores da vasodilatação estimulada pela sobrecarga de aminoácidos. Nessa situação, uma elevação nos níveis séricos de aminoácidos resultaria em um aumento na carga filtrada de aminoácidos em um dado nível da TFG. Já que aminoácidos e sódio são co-transportados no túbulo proximal, a reabsorção proximal de cloreto de sódio também se elevaria, diminuindo o cloreto de sódio no túbulo distal e na mácula densa. Pelo mecanismo de retroalimentação glomérulo tubular, isso induziria a um sinal que levaria a uma vasodilatação arteriolar aferente e correspondente aumento do fluxo sanguíneo renal e da TFG (NAVAR, BELL e BURKE, 1982; CLARIS-APPIANI et al., 1988).

Nesse sentido, torna-se importante mencionar o papel do óxido nítrico e da angiotensina II nos mecanismos de retroalimentação glomérulo tubular. Herrera e Garvin (2005) descreveram sobre o relevante papel do óxido nítrico no controle da função renal e, em longo prazo, na regulação da pressão sanguínea. Os efeitos do óxido nítrico, mediados pelos rins, na pressão sanguínea ocorrem por meio de múltiplos mecanismos, incluindo o aumento no fluxo sanguíneo renal causado por vasodilatação, aumento na filtração glomerular, inibição no transporte de sódio ao longo do néfron e regulação na liberação de renina. O óxido nítrico reduz o tônus vascular renal, em parte, pela dilatação da arteríola aferente. Um acréscimo na concentração de cloreto de sódio no lúmen da mácula densa aumentaria a expressão do óxido nítrico sintase, bem como elevaria o pH intracelular.

Delles et al. (2004) descreveram que a arteríola aferente seria o principal local de síntese e ação do óxido nítrico em humanos e que as sintases de óxido nítrico são produzidas sob três isoformas: neuronal, endotelial e induzível.

Araujo e Welch (2006) verificaram que o óxido nítrico gerado por óxido nítrico sintase (NOS) neuronal modularia o tônus da arteríola aferente, via retroalimentação glomérulo tubular. O NOS neuronal é ativado pelo aumento do fluxo na mácula densa, mas mudanças no pH intracelular também denotam importância.

No entanto, parece que a angiotensina II influencia a retroalimentação glomérulo tubular antagonicamente ao óxido nítrico. De Nicola, Blantz e Gabbai (1992) descreveram que a angiotensina II exerceria importante papel antagonista ao óxido nítrico na região tubular e glomerular após a administração de glicina. Assim, Fuiano et al. (2005), em um estudo com pacientes cardíacos e controle com indivíduos saudáveis, após a infusão intravenosa de aminoácidos, observaram um aumento significativo na TFG apenas no grupo controle, sendo que a TFG não modificou nos cardíacos. Os autores sugeriram que a redução na TFG ou ausência de RFR após a infusão de aminoácidos, em alguns indivíduos, poderia ser atribuída ao incremento da angiotensina II e (ou) decréscimo da produção de óxido nítrico.

A resposta da retroalimentação glomérulo tubular, tipicamente envolvendo modificações do tônus da arteríola aferente, causada por modificação da concentração de sal e na mácula densa, provavelmente inicia-se pela geração de mediadores vasoativos dentro dos limites do aparelho justaglomerular. Filtração glomerular no rim é um processo contínuo que age em harmonia com a reabsorção tubular para prevenir modificações anormais da composição de fluidos corporais. Apesar de a filtração ser regulada por fatores sistêmicos, ela também é controlada por esse mecanismo intrínseco que se baseia na correção anatômica entre o néfron distal e as arteríolas glomerulares. Todas as vezes que ocorre a possibilidade de perda salina urinária, esse mecanismo provoca vasoconstrição e reduz a filtração pela hidrólise de precursores de nucleotídeos (KRIZ, 2004).

Tal fato tem sido demonstrado experimentalmente e está presente, em geral, em idosos e negros (AVIV, HOLLENBERG e WEDER, 2004) e, eventualmente, em diabéticos (SCHENA e GESUALDO, 2005).

Vervoort et al. (2005), após um estudo com 54 pacientes diabéticos, tipo I, sem proteinúria, sugeriram que o evento primário da hiperfiltração glomerular em diabéticos é uma elevação na reabsorção de sódio no túbulo proximal sem mudanças na expansão de volume.

Embora ocorram controvérsias a respeito do grau de influência dos diversos fatores envolvidos no funcionamento da RFR, o mecanismo exposto acima é o mais aceito.

2.3.1.2 Hormônio do crescimento

Em 1965, Knopf et al. demonstraram um aumento rápido e transitório na secreção do hormônio do crescimento após uma sobrecarga de aminoácidos e que sua administração levaria a um incremento do FPR e da TFG. Entretanto, Hirschberg et al. (1989) comprovaram que o aumento da TFG era tardio e secundário a um crescimento na liberação de IGF-1 (Insulin Like Growth Factor I). De fato, a infusão de IGF-1 em ratos aumentou a TFG e o FPR, efeito que poderia ser bloqueado por um antiinflamatório não esteróide (indometacina), mas não por um análogo do hormônio do crescimento (somatostatina). Contudo, Wada, Don, Schambelan, em 1991, observaram que o FPR e a TFG poderiam elevar-se em resposta ao estímulo com proteínas na ausência de uma elevação plasmática do hormônio do crescimento em pacientes com deficiência do referido hormônio. Desse modo, o hormônio do crescimento não tem sido visto como um mediador potente nesse processo.

2.3.1.3 Glucagon

O principal fator discutido como mediador da hemodinâmica renal como resposta a aminoácidos e proteínas é o glucagon (CASTELLINO, CODA e DEFRONZO, 1986). Contudo, tal participação parece não ter um papel primário nesse processo, pois o aumento do FPR e da TFG não é paralelo ao aumento dos níveis plasmáticos

de glucagon, que permanecem elevados mesmo quando os níveis da TFG já tenham retornado aos níveis basais (WOODS, 1995; DE SANTO et al., 1997).

Ando et al. (1989) investigaram os efeitos de uma carga protéica aguda na TFG, no FPR e nos níveis plasmáticos de glucagon em 31 indivíduos com diagnóstico de glomerulonefrite confirmada por biópsia renal. Após um período de 12 horas de jejum e aferição da DCE basal, os pacientes iniciaram a fase de teste, que consistiu na ingestão de uma dieta hiperprotéica, contendo 1,2 a 1,5 g/kg de proteína na forma de carne vermelha cozida. Após a ingestão da carga protéica, os valores médios da TFG, FPR e os níveis plasmáticos de glucagon aumentaram de $86,5 \pm 6,0$ ml/min para $98,3 \pm 7,1$ ml/min, $531,1 \pm 59,1$ ml/min para $688,9 \pm 72,9$ ml/min, $104,6 \pm 9,9$ pg/ml para $134,5 \pm 7,5$ pg/ml, respectivamente, verificando-se, ainda, uma correlação significativa entre as mudanças nos níveis plasmáticos de glucagon e as mudanças no FPR, o que poderia sugerir que o glucagon é um dos maiores mediadores da hemodinâmica como resposta à administração de uma carga protéica.

O mecanismo pelo qual o glucagon exerce seu efeito é desconhecido. Sugeriu-se um efeito direto na vascularização renal, a partir dos resultados obtidos por Okamura, Miyazaki e Toda (1986), que mostraram um relaxamento na parede das artérias intra-renais isoladas, induzido por hormônios, possivelmente por meio da geração de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. Entretanto, quando infundido diretamente na artéria renal, o glucagon não alterou o FPR e a TFG em humanos, sugerindo-se, assim, um possível efeito indireto, talvez hepático, independente da liberação de glicose na circulação (PREMEN, 1987).

A participação do glucagon na RFR baseia-se em quatro evidências:

- a) a administração de aminoácidos estimula a liberação de glucagon pelo pâncreas;
- b) o glucagon exógeno mimetiza o efeito hemodinâmico dos aminoácidos nos rins;
- c) o bloqueio da liberação endógena de glucagon pela somatostatina evita o aumento do FPR e da TFG induzido pelos aminoácidos;
- d) a infusão de aminoácidos não eleva a TFG ou o FPR em pacientes pancreatectomizados, enquanto o glucagon exógeno aumenta a TFG (FRIEDLANDER et al., 1990; PREMEN et al., 1990).

Finalmente, verificou-se que o glucagon também poderia atuar por meio da alteração na retroalimentação glomérulo tubular, aumentando a reabsorção de sódio e de cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle (BAILLY, ROINEL e AMIEL, 1984; AMIEL et al., 1992).

Contudo, a importância do glucagon na resposta hemodinâmica renal ao estímulo com aminoácidos permanece incerta. Alguns autores sugerem que seu papel é indefinido, não sendo visto como um mediador primário dessa resposta (CASTELLINO, CODA e DEFRONZO, 1986; PREMEN et al., 1990).

2.3.1.4 Influência do fígado

O papel do fígado na hemodinâmica renal foi sugerido pelos seguintes fatos: a infusão portal de aminoácidos induziu vasodilatação renal; a infusão de aminoácidos não afetou a TFG em pacientes hepatopatas; o glucagon foi incapaz de aumentar a TFG em modelos experimentais com cirrose e ascite (ALVESTRAND e BERGSTRÖM, 1984; PREMEN, 1987). Na tentativa de identificar a participação do fígado na vascularização renal, Zimmerman, Alvestrand e Bergström (1988) isolaram um fator semelhante à serotonina no sangue hepático, que elevava a tensão contrátil das vênulas gástricas. Além disso, observaram que a concentração desse fator crescia quando o sangue era coletado após infusão intragástrica de aminoácidos. Dessa forma, o fígado estaria envolvido no ciclo de atuação do glucagon na vascularização renal.

2.3.1.5 Prostaglandinas

As prostaglandinas são mediadores do aumento do FPR e da TFG causado pela ingestão protéica ou infusão intravenosa de aminoácidos, como evidenciado por Levine et al. (1986), em modelos experimentais, em que a inibição da síntese de prostaglandinas evitaria os efeitos hemodinâmicos provocados pela sobrecarga de albumina. O mesmo foi demonstrado em seres humanos, por Hirschberg et al.

(1988). Assim, a inibição das prostaglandinas poderia evitar o aumento no FPR e na TFG induzido pelo glucagon.

2.3.1.6 Óxido nítrico

O óxido nítrico tem sido proposto como modulador da resposta renal à ingestão de proteínas, bem como na hemodinâmica renal basal (DE NICOLA, BLANTZ e GABBAI, 1992).

King (1995) descreve que diversos estudos têm evidenciado o papel fundamental do óxido nítrico na hiperfiltração e na vasodilatação renal associadas à infusão aguda de aminoácidos e mudanças na ingestão protéica habitual.

Os efeitos hemodinâmicos renais de substâncias que induzem a produção de óxido nítrico, como a bradicinina e a acetilcolina, sugerem um possível papel dessa substância na vasodilatação e hiperfiltração renais associadas à infusão de aminoácidos, ingestão de carne vermelha e de dietas hiperprotéicas. Os dados obtidos a partir da inibição, em longo e curto prazo, da síntese de óxido nítrico por meio de análogos da L-arginina fornecem grande evidência para a hipótese. Também se demonstrou que a maior quantidade de óxido nítrico em razão da maior disponibilidade do óxido nítrico sintase endotelial contribuiu para a gênese da hiperfiltração glomerular em fase precoce da nefropatia diabética (VEELKEN et al., 2000). A produção de óxido nítrico é, provavelmente, um dos componentes de uma série de eventos que envolvem hormônios intestinais e pancreáticos e outros fatores gerados localmente. Assim, a modulação da L-arginina dietética poderia ser uma importante intervenção terapêutica na prevenção da lesão renal aguda ou crônica (KING, 1995).

Baseados em relatos que demonstraram a ativação de citocinas mediadas pelo óxido nítrico sintase durante o processo de diálise, Erkan, Devarajan e Kaskel (2002) estudaram o papel do óxido nítrico como agente vasoativo na regulação da pressão arterial sistêmica, em pacientes submetidos a programas de hemodiálise, já que alterações na regulação da pressão arterial nesses pacientes estariam associadas

a um aumento na morbidade e mortalidade. Observaram-se altos níveis de produtos do metabolismo do óxido nítrico em pacientes que apresentavam hipotensão e baixos níveis nos que mostravam resposta hipertensiva, sugerindo uma grande influência do óxido nítrico no controle dos níveis pressóricos. No entanto, parece ser evidente a ação antagonista da angiotensina II ao óxido nítrico, sendo observadas em alguns experimentos respostas contrárias à do óxido nítrico, como a redução na TFG (HERRERA e GARVIN, 2005).

2.3.1.7 Efeito multifatorial

As modificações hemodinâmicas podem, de fato, envolver outros fatores. Quanto a isso, Castellino, Coda e Defronzo (1986) concluíram, em um estudo experimental com cães, que o aumento da TFG e do FPR necessitaria da existência simultânea de hiperaminoacidemia e concentrações circulantes elevadas de hormônio do crescimento, glucagon e insulina. Assim, são muitos os fatores envolvidos nesse complexo processo da resposta vascular renal ao estímulo de aminoácidos.

2.3.2 O Significado da Reserva Funcional Renal

O rim humano sadio não trabalha na sua capacidade máxima e, sob certas condições, adapta-se e pode alcançar uma hiperfiltração. Tal capacidade adaptativa, geralmente, não é perdida durante as doenças, contudo a magnitude da resposta de hiperfiltração cai proporcionalmente à RFR. O conceito de tentar poupar essa hiperfiltração é verdadeiro, mas, sem dúvida, limitado.

Em vista da hipótese de que a RFR correlaciona-se diretamente com o número de glomérulos funcionantes e inversamente com o número de glomérulos lesados, Hostetter et al. (1981) e Zuccalá et al. (1989) avaliaram a RFR em pacientes com glomerulonefrite (GN), demonstrada em biópsia. Os dados obtidos não confirmaram que a RFR esteja necessariamente diminuída ou ausente em pacientes com número reduzido de glomérulos funcionantes nem suportaram a hipótese de hiperfiltração

constante nos glomérulos remanescentes. As conclusões obtidas de outros estudos realizados na superfície glomerular de algumas cepas de ratos após nefrectomia extensa poderiam não ser aplicáveis aos glomérulos humanos, e outros fatores, além da hiperfiltração, contribuiriam para a progressão da insuficiência renal (ZUCCALÁ et al., 1989).

Torna-se evidente, pelos relatos anteriores, que mesmo em indivíduos saudáveis a resposta a uma carga protéica não é uniforme, podendo-se sugerir que existam padrões de respostas individuais, incluindo a ausência de hiperfiltração ou até mesmo de uma redução na filtração glomerular (GEORGE et al., 1996).

Segundo Thomas, Coles e Williams (1994), mudanças na função renal após a ingestão de alimentos são notadas desde 1923. Assim, ao descrever o significado da reserva renal, os autores afirmaram que a RFR parece estar ausente ou atenuada nas situações em que o rim esteja em máxima estimulação, ou seja, na hiperfiltração dos diabéticos e possivelmente nos doadores vivos portadores de rim único. É aceitável, nesses grupos que apresentam hiperfiltração prolongada, que o dano renal possa não ser imediato, podendo a hiperfiltração contribuir para a progressão da lesão renal quando há uma doença de base, e, nessa situação, a perda da RFR poderá ser utilizada como marcador do estado de hiperfiltração. Caso a resposta não seja o reflexo da real reserva funcional, deve-se considerar a hiperfiltração como um mecanismo de adaptação.

De acordo com Bregman (1997), a partir de 1954, com o estudo de Pullman et al., em que foram analisados os efeitos de três cargas protéicas (0,3, 1,0 e 2,6 g/kg) administradas via oral em indivíduos saudáveis por 14 dias, observou-se que a TFG e o FPR foram menores com a administração de 0,3 g e maiores com 2,6 g. A partir desse estudo, os conhecimentos sobre os efeitos da ingestão de proteína na função renal normal foram analisados de forma mais precisa.

O papel da dieta nas doenças renais passou a ocupar posição de destaque nos últimos anos. Diversos estudos experimentais e clínicos mostram que as mais variadas fontes de proteína ocasionariam diferentes respostas na filtração glomerular, tanto em indivíduos com função renal normal quanto na presença de doença renal

preexistente. No entanto, é importante ressaltar que outros componentes da dieta também exercem efeitos deletérios na função renal, como as gorduras, os resíduos ácidos, o fósforo, o potássio e outros íons que colaboram para o agravamento dos sintomas urêmicos e da acidose metabólica (HEBERT et al., 2001). Assim, em uma revisão sobre os efeitos dos diversos componentes da dieta na função renal, Winchester e Chapman (1989) discutiram sobre alguns estudos sugestivos de que a ingestão de lipídios na forma de ácido graxo poliinsaturado potencializaria o efeito da ingestão de proteína na TFG, descrevendo que uma carga proteica isolada aumentaria a TFG em 42%, e quando associada à gordura, o aumento seria de 60%. Moorhead et al. (1982) também descreveram uma possível influência da gordura dietética na patogênese da DRC.

Considerando-se a influência da proteína nas mudanças hemodinâmicas renais, em 1986, Bosch et al. investigaram as modificações renais, em humanos, mediadoras da resposta aguda a uma carga proteica via oral. O estudo contemplou três grupos de indivíduos, avaliados sob a ingestão de proteína de carne vermelha cozida: sete voluntários saudáveis, submetidos à ingestão de 1,0 a 1,5 g/kg de proteína; 10 pacientes com doença renal, exceto nefropatia diabética, com ingestão de uma dieta contendo 0,6 a 0,8 g/kg ou 1,0 a 1,5 g/kg de proteína, definida de acordo com a TFG basal; 18 pacientes diabéticos ingerindo 1,0 a 1,5 g/kg de proteína. Observou-se que, após a ingestão proteica, a TFG nos indivíduos saudáveis, mensurada pela depuração de inulina, aumentou significativamente de 122 ± 10 ml/min para 151 ± 15 ml/min. Nos pacientes renais sem diabetes, a resposta à ingestão da carga proteica foi qualitativamente similar à resposta dos indivíduos saudáveis, porém quantitativamente diferente, sendo que os pacientes que receberam dieta hipoproteica usaram 74% da sua capacidade de filtração em estado de repouso e a RFR foi de 19 ml/min, enquanto os pacientes com ingestão regular de proteína usaram 94% de sua capacidade de filtração em repouso e demonstraram uma RFR de 5 ml/min. Já a resposta à ingestão proteica nos indivíduos diabéticos foi claramente diferente da resposta dos indivíduos saudáveis e dos pacientes renais não diabéticos. Nos 18 pacientes estudados, a

TFG aferida pela DCE reduziu significativamente de 102 ml/min para 77,1 ml/min após a ingestão da carga protéica. De acordo com os autores, essa queda na TFG demonstrada em diabéticos parece depender da TFG basal, pois quanto maior a TFG basal, maior a queda da TFG pós-teste. Tal fato poderia estar relacionado ao permanente estado de vasodilatação das arteríolas aferentes renais, nas quais a sobrecarga protéica seria capaz de promover maior vasodilatação, diminuindo, assim, a RFR em diabéticos. Observou-se também que, apesar da redução na TFG, o FPR permaneceu inalterado em todos os pacientes diabéticos, independentemente de serem ou não insulino-dependentes ou de apresentarem ou não evidências clínicas de nefropatia diabética. Isso poderia ser resultado tanto do aumento na pressão total de ultrafiltração quanto da diminuição na permeabilidade e (ou) superfície de filtração glomerular. Tais resultados sugerem que estímulos ou doenças que resultem em vasodilatação poderiam reduzir a RFR. Assim, dietas hiperprotéicas, drogas vasodilatadoras e diabetes mellitus estariam associadas à redução da RFR, desde que a ausência de RFR pudesse ser um indicador clínico de hiperfiltração nos néfrons remanescentes.

2.3.2.1 Reserva funcional renal no diabetes mellitus

A hiperfiltração precoce na nefropatia diabética tem sido associada a uma demanda permanente da RFR (MOGENSEN, 1986).

Jones e Viberti (1995) afirmaram que definir a RFR em pacientes diabéticos é bastante complexo, pois a TFG máxima, após um estímulo, nos pacientes diabéticos, é influenciada pela TFG basal, por dieta recente e condições metabólicas, e o próprio estímulo utilizado, à vista disso, hiperglicemia, ingestão protéica, infusão de aminoácidos e outros distúrbios metabólicos relacionados ao diabetes poderiam interferir na RFR desses pacientes.

Conversamente, pode ser que, mesmo na presença de hiperfiltração significativa associada ao óxido nítrico ocorra estimulação dos sistemas antagônicos ao óxido nítrico como a angiotensina II, que exibe um efeito facilitador do balanço

glomérulo tubular. Essa redução da filtração glomerular poderia ser explicada por uma resposta anormal à ingestão protéica ou uma resposta à presença exacerbada de natriurese (DE NICOLA, BLANTZ e GABBAI, 1992; HERRERA e GARVIN, 2005).

2.3.2.2 Reserva funcional renal em outras condições específicas

Estudos da RFR em outras condições específicas que não o diabetes mellitus também têm sido realizados, porém com menor frequência. Os estudos pioneiros de Bosch et al. (década de 1980) detiveram-se em avaliar grupos de pacientes de acordo com suas funções renais e não em comparar a RFR em grupos com diagnósticos idênticos.

Rodriguez-Iturbe, Herrera e Garcia (1985) avaliaram 25 doadores renais (após 1 a 11 anos de nefrectomia), 35 pacientes com história de glomerulonefrite aguda pós-infecciosa (GNPI) e 44 indivíduos saudáveis, investigando sua capacidade em aumentar a TGF após ingestão oral aguda de uma carga protéica de 100 g (para indivíduos com superfície corporal menor do que 1,73 m²) e de 150 g (para indivíduos com superfície corporal maior do que 1,73 m²) na forma de carne de hambúrguer magra e cozida. Comparadas as médias de DCE basal, o valor foi similar nos três grupos, porém após a ingestão da carga protéica o grupo de doadores e de pacientes com GNPI apresentaram TGF significativamente menor do que os controles, concluindo-se que os dois primeiros grupos mostraram capacidade de reserva renal reduzida, possivelmente relacionada ao número diminuído de néfrons funcionantes sob condições de relativa hiperfiltração.

Dhaene et al. (1986) avaliaram a RFR de sete receptores renais após a ingestão de 2 g/kg de proteína de carne vermelha cozida e observaram uma RFR significante apenas em três indivíduos, concluindo que, entre pacientes transplantados com TFG basal semelhantes, alguns não mostraram incremento na TFR pós-prandial, o que poderia ser sugestivo de que esses pacientes não respondedores poderiam ter comprometimento da sua RFR. Novamente, esse padrão de resposta somente

poderia ser avaliado com estudos seqüenciais nesses indivíduos ou poderiam expressar uma resposta individual característica de cada um deles.

Rugiu, Oldrizzi e Maschio (1995) relataram que em doadores renais as manifestações clínicas mais comuns observadas, em longo prazo, após a cirurgia são a hipertensão e a proteinúria. De uma forma geral, os pacientes com um único rim (congenito ou induzido), geralmente, apresentam hiperfiltração nos néfrons remanescentes. Essas alterações hemodinâmicas glomerulares são identificadas por meio da observação de altos valores na TFR e no FPR, sendo sugestivas de maiores riscos de lesão renal em indivíduos nefrectomizados unilateralmente. No entanto, em humanos, essa relação ainda não está clara. Caso tal relação seja comprovada, indivíduos doadores e receptores teriam mais chances de ter IRC, o que torna importante identificar não quem tem reserva, mas indivíduos respondedores ao estímulo e não respondedores, sendo que a dieta hipoprotéica seria utilizada apenas para os respondedores.

O estudo de Flanigan et al. (1968) demonstrou que em sujeitos saudáveis após nefrectomia unilateral há um aumento transitório de 70% na TFG e que essa elevação seria resultado do estado de vasodilatação no rim remanescente. A fim de determinar se essa adaptação estaria presente em doentes renais com glomerulopatia ou esclerose glomerular, Beukhof et al. (1985) infundiram baixa dose de dopamina em 32 pacientes com nefropatia por IgA, com ou sem redução da TFG basal. Após aferição da TFG e do FPR pós-estimulação, observou-se que nos pacientes com nefropatia por IgA e $TFG \geq 73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a TFG aumentou e a fração de filtração diminuiu com a infusão de dopamina. Quanto maior foi a TFG basal, maior foi o incremento na TFG pós-infusão de dopamina. Já os pacientes com $TFG \leq 73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ não apresentaram modificação substancial na TFG pós-estimulação. Esses resultados sugerem que a redução na TFG implicaria o uso progressivo da RFR e, conseqüentemente, um permanente estado de hiperfiltração glomerular e proteinúria, o que levaria à exaustão dessa reserva quando a TFG ficasse abaixo de $73 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

George et al. (1996) avaliaram a RFR em nove homens, doadores renais, quatro semanas após a cirurgia. A carga protéica utilizada foi de 1,2 g/kg na forma de carne de carneiro cozida. Os resultados encontrados revelaram que não houve mudanças significativas na TFG após a ingestão protéica. Quanto à resposta individual, os resultados demonstraram que dois dos nove indivíduos apresentaram aumento significativo na TFG após a ingestão da proteína.

Evidências experimentais sugerem que a hipertensão e a hiperfiltração glomerular constituem mecanismos potentes na progressão da DRC. A RFR tem sido utilizada para investigar a presença ou a ausência de hiperfiltração em experimentos humanos e animais, mostrando que a hipertensão e a hiperfiltração glomerular estão associadas à perda da RFR. No entanto, a perda da RFR nesses modelos experimentais nem sempre indica hiperfiltração, pois é sabido que algumas drogas anti-hipertensivas são capazes de corrigir a hipertensão e a hiperfiltração, mas não de restituir a RFR. Foram identificados, em experimentos pacientes hipertensos com RFR normal (GABBAI, 1995). O fato é que os resultados obtidos nas diferentes investigações da RFR em pacientes hipertensos essenciais permanecem polêmicos. É claro, no entanto, que dentre as diferentes populações de pacientes hipertensos essenciais há respondedores e não respondedores. Assim, torna-se necessário que mais estudos sejam feitos, a fim de definir a importância da presença ou ausência da RFR em hipertensos.

Com o propósito de analisar o comportamento da RFR em pacientes com hipertensão arterial essencial recém-diagnosticada e avaliar se a RFR sofreria influência do sistema renina-angiotensina, aldosterona, endotelina-1 e catecolaminas, Cottone et al. (1994) estudaram um grupo de 16 hipertensos essenciais e 10 controles, nos quais foram aferidas a DCE, a microalbuminúria (μ ALB) e a natriurese de 24 horas após a infusão de aminoácidos. Entre os 16 hipertensos, 13 mostraram significativo aumento de 32,5% na depuração de creatinina após a infusão de aminoácidos, mas nenhuma mudança na excreção urinária de albumina, além de significativa redução na natriurese decorrente da administração da carga protéica. Dessa maneira, o estudo demonstrou que em uma população bem selecionada de hipertensos essenciais

recém-diagnosticados, a infusão de aminoácidos leva a um aumento da DCE, mostrando a capacidade de o rim adaptar sua função em resposta ao estímulo, o que poderia ser secundário à vasodilatação pré-glomerular mediada por aminoácidos.

Ao lado disso, o que parece ser evidente é a influência da qualidade da proteína no controle dos níveis pressóricos. He et al. (2005) estudaram os efeitos da suplementação de 40 g/dia de isolado protéico de soja por 12 semanas em indivíduos com pressão sangüínea sistólica de 130 a 159 mmHg e diastólica de 80 a 99 mmHg e concluíram que a suplementação da proteína resultou em redução de ambas as pressões, sugerindo que uma maior ingestão de proteína de soja poderia ter um papel importante na prevenção e no tratamento da hipertensão.

Herrera-Acosta et al. (1987) avaliaram a RFR em 10 pacientes com diagnóstico de nefrite lúpica subclínica e em 13 indivíduos saudáveis, por meio da aferição da TFG antes e após a ingestão aguda de 1 g/kg de caseína. Os resultados evidenciaram uma TFG basal significativamente diminuída, quando comparada à TFG basal dos controles. No entanto, uma resposta positiva à ingestão protéica pôde ser demonstrada, o que sugeriria que nos pacientes com nefrite lúpica subclínica a função renal encontra-se discretamente reduzida, apesar de a RFR manter-se inalterada.

Colome et al. (1987) avaliaram a capacidade máxima de filtração e RFR após testes de sobrecarga protéica oral em adultos e crianças. Os autores estudaram 16 controles (13 adultos e três crianças) e 31 pacientes com doença renal ou hipertensão (22 adultos e nove crianças) mensurando a DCE basal e comparando aos valores obtidos no *clearance* de cinco horas após a ingestão de diversas cargas protéicas administradas via oral (80 g para adultos e 100% da ingestão diária para as crianças). Nos adultos controles, a metade do tempo determinou a máxima capacidade de filtração, que foi 62% maior quando comparada à depuração basal. Além disso, a RFR foi nula ou insignificante em todos os pacientes com nefropatia e com depuração basal abaixo de 40 ml/min, fato que poderia demonstrar que a reserva renal está diminuída na presença de lesão renal, devido ao menor número de néfrons.

2.3.2.3 Reserva funcional renal e qualidade da proteína

As modificações hemodinâmicas renais que ocorrem após a administração de uma carga protéica aguda têm sido analisadas há anos. Da mesma maneira, diversos estudos têm investigado as diferentes modificações havidas na RFR após a administração de cargas protéicas, qualitativamente, diferentes (DE SANTO et al., 1995).

Jones, Lee e Swaminathan (1987) investigaram os efeitos da ingestão de proteína da carne e do leite na TFG de indivíduos saudáveis. No estudo, 20 homens (seis participantes do experimento com carne, oito com caseína e cinco controles), com idade entre 26 e 41 anos e peso corporal entre 51 e 73 kg, foram submetidos à avaliação da DCE antes e após a ingestão de 90 g de proteína de carne vermelha levemente cozida (540 g de carne) e 90 g de isolado protéico de leite (caseína). Nenhum indivíduo foi submetido aos dois experimentos. A DCE não modificou após a ingestão da caseína, tendo um aumento máximo de 18 ml/min duas horas após a ingestão da carne. Porém, quando os autores investigaram seis voluntários sadios, por um período de cinco dias ingerindo uma dieta contendo 90 g de caseína e após uma semana de intervalo, cinco dias de ingestão de uma dieta contendo 90 g de proteína de carne vermelha, verificaram que ambas as dietas elevaram significativamente a TFG. Dessa maneira, a ingestão de carne causou um aumento máximo na DCE no segundo dia, mantendo-se elevado nos próximos três dias. No entanto, com a ingestão da caseína observou-se uma redução na DCE nos três primeiros dias, seguido de um aumento nos dois últimos dias de teste. Com esses resultados, os autores sugeriram que os efeitos da carga protéica na TFG depende da qualidade da proteína ingerida.

Bilo et al. (1989) investigaram seis indivíduos saudáveis e o efeito da ingestão de vários tipos de proteína (80 g de isolado protéico de soja, 80 g de lactoproteína, 80 g de proteína sob a forma de 400 g de carne vermelha moída e crua), além de várias quantidades de uma solução de aminoácidos administradas via oral e endovenosamente, verificando seus efeitos na TGF e no FPR. Todas as proteínas induziram mudanças

na função renal, aumentando a TGF e o FPR. Entretanto, o aumento foi menor com proteína de soja (10,9%) e maior com proteína da carne (19%), ficando a lactoproteína em um percentual intermediário (13,6%). Houve também incremento significativo com a infusão de aminoácidos. Diante disso, os pesquisadores sugeriram que as proteínas animais poderiam produzir maior aumento na TGF do que as vegetais. Ao lado disso, os mesmo autores, quando investigaram os efeitos de dietas hiperprotéicas (80-90 g) e hipoprotéicas (30-40 g), sob a forma de infusão endovenosa de aminoácidos em nove pacientes com insuficiência renal de moderada à grave, por um período de quatro semanas com cada dieta, demonstraram que ambas as dietas elevaram a TFG.

Amore et al. (1988), em um estudo com dois grupos de indivíduos, o primeiro com seis sujeitos nefrectomizados unilateralmente e o segundo com oito controles saudáveis, três horas após a ingestão de 150 g de proteína (700 g de carne vermelha cozida) mediram a excreção urinária de albumina. Os valores para microalbuminúria após a ingestão da proteína foram significativamente maiores nos indivíduos nefrectomizados ($92,35 \pm 44,95 \mu\text{g}/\text{min}$) do que nos controles saudáveis ($10,05 \pm 7,99 \mu\text{g}/\text{min}$).

Kontessis et al. (1990) avaliaram a resposta renal metabólica em dois experimentos: um crônico e um agudo. O teste crônico foi realizado com 17 indivíduos saudáveis, utilizando-se cargas protéicas de origem animal e vegetal. Os sujeitos foram submetidos à ingestão de três tipos de dietas, sendo uma semana com cada dieta. Com base no cálculo de 1 g/kg/dia de proteína e acompanhados por nutricionista, os participantes foram orientados a pesar os alimentos e a manter um registro diário de três dias (dois dias da semana e um dia de final de semana). Uma das dietas continha 70% de proteína animal e 30% de proteína vegetal. A outra dieta foi exclusivamente à base de proteínas vegetais, e uma terceira foi similar à primeira, porém enriquecida com fibras. Os resultados revelaram um aumento significativamente maior na TFG e no FPR após a ingestão da dieta à base de proteína animal, sendo que a taxa de excreção urinária de albumina foi 58% menor com a ingestão da dieta vegetal. Quando analisada a dieta com proteína animal enriquecida com fibras,

verificou-se que a TFG e o FPR permaneceram mais elevados do que com a ingestão da dieta vegetal, excluindo-se a possibilidade de que o efeito da dieta vegetal sobre a função renal pudesse ter relação com a maior quantidade de fibras dessa dieta. A excreção urinária de metil-histidina-3 foi consideravelmente maior com a proteína animal. No teste agudo, sete homens, onívoros ingeriram uma carga protéica contendo 80 g de proteína de carne vermelha magra cozida e 80 g de uma proteína de soja em pó reconstituída em água. A composição de fibras e minerais foi semelhante, porém a carne continha mais gordura. Os resultados demonstraram que após a administração da carga protéica animal a TFG e o FPR elevaram-se significativamente (16 e 14%, respectivamente) com a ingestão de carne, sem alterações com a ingestão da soja. Concentrações plasmáticas de sódio e de potássio e excreção urinária de potássio foram similares com as duas dietas. No entanto, a excreção urinária de sódio teve uma tendência a ser maior com a ingestão de carne, mas sem significância estatística. Para os autores, a qualidade da proteína ingerida teria papel crucial na determinação da resposta renal, sugerindo que o maior mediador da resposta envolveria a secreção de glucagon e de prostaglandinas.

Nakamura et al. (1993) avaliaram os efeitos de diferentes tipos de proteína (0,7 g/kg de proteína na forma de atum cozido, 0,7 e 1,4 g/kg de clara de ovo) em seis voluntários saudáveis e em seis pacientes diabéticos. A composição de aminoácidos das dietas não foi analisada, mas dados de referência indicam uma composição semelhante entre o atum e a clara de ovo. Os resultados do estudo mostraram, em ambos os grupos (saudáveis e diabéticos), um aumento significativo na TFG após a ingestão de atum, mas não com a ingestão de quantidades diferentes de clara de ovo. Além disso, a análise dos aminoácidos plasmáticos, após a ingestão de todas as dietas, revelou um aumento expressivo nas concentrações plasmáticas de glicina, alanina e arginina após a ingestão de atum, fato que não foi observado após a ingestão da clara de ovo. Os autores concluíram, então, que independentemente da quantidade de proteína ingerida, a administração de clara de ovo apresentaria efeitos diferentes na TFG quando comparada à ingestão de atum, o que poderia relacionar-se aos

maiores níveis plasmáticos de aminoácidos observados após a ingestão do peixe. Assim, nem todas as proteínas precisariam ser restritas na dieta de pacientes com DRC, o que contribuiria para a manutenção de um estado nutricional adequado.

Kuchel (1998) verificaram que a ingestão de 1g/kg de proteína de atum induziu à natriurese em indivíduos saudáveis, uma a duas horas após a administração da carga protéica.

Cirillo et al. (1998), ao compararem os efeitos da ingestão de carne vermelha cozida (2 g/kg) com os efeitos de uma solução salina em adultos saudáveis, observaram um aumento significativo na TFG e na natriurese após a sobrecarga protéica. O mesmo não ocorreu após a administração da solução salina.

Simon et al. (1998) avaliaram a resposta renal de oito voluntários saudáveis, de ambos os sexos, por meio da depuração de inulina e após a ingestão de uma carga protéica de 90 g de proteína de peito de frango e outra de 90 g de carne vermelha cozida (400 g de carne crua), com um intervalo de uma semana entre as dietas. Foram dosados também glucagon e aminoácidos plasmáticos e realizada a análise da composição das carnes em laboratório. Ambas as dietas aumentaram significativamente a TFG e o FPR, não existindo diferença estatística entre as dietas. Os níveis plasmáticos de aminoácidos e de glucagon no período basal foram similares e aumentaram significativamente duas horas após a ingestão das dietas. Embora alguns estudos sugiram que os efeitos renais da carne de frango, devido à diferença na composição de aminoácidos, principalmente glicina, alanina e glicina, sejam diferentes dos da carne vermelha, nesse estudo os autores observaram que ambas as proteínas aumentaram a TFG e o RFR em aproximadamente 29%. Os resultados da análise da composição dos aminoácidos das carnes não evidenciaram diferenças. Os pesquisadores também não encontraram diferença estatística nos níveis plasmáticos de glucagon, pois ambas as proteínas aumentaram significativamente os níveis séricos, sugerindo que, em indivíduos saudáveis, carne de frango e bovina causam efeitos semelhantes na filtração renal, mas podem diferir em doentes renais.

De fato, em pacientes renais crônicos, submetidos a uma dieta hipoprotéica à base de proteínas animais (ovos, carne bovina, frango, peru, peixe e leite) por um período de seis meses e depois por mais seis meses a uma dieta hipoprotéica à base de proteínas vegetais (hambúrguer, leite, salsicha e um ovo três vezes por semana), a média da TFG foi similar após os seis meses de administração de cada dieta, não existindo diferença estatística entre elas. Também não foram observadas alterações no estado nutricional desses pacientes. Assim, Soroka et al. (1998) sugeriram que a redução da progressão da DRC estaria mais associada à quantidade de proteína do que à qualidade dela, pelo menos em renais crônicos.

Também Barsotti et al. (1996), após avaliar os efeitos de uma dieta com proteínas de origem vegetal em pacientes com DRC moderada, sugeriram que uma dieta à base de proteínas vegetais poderia ser uma alternativa de substituição à dieta hipoprotéica tradicional, assegurando a manutenção de um estado nutricional adequado.

Kitazato et al. (2002), ao analisarem os efeitos na hemodinâmica renal de sete indivíduos saudáveis, de três tipos de dieta com quantidades variáveis de proteínas vegetal e animal, pelo período de uma semana com cada dieta, apontaram que a proteína vegetal poderia ser excluída da lista de restrições dietéticas dos pacientes com IRC, por apresentar menores efeitos na TFG.

Orita et al. (2004) compararam as modificações na TFG basal, por meio da aferição da depuração de creatinina e de inulina, em seis homens saudáveis, com peso entre 53,9 kg e 70,1 kg, os quais ingeriram uma preparação à base de soja assada com *shoyo* (118 g, contendo 86,9 g de proteína) e, após um intervalo de uma semana, 200 g de bife grelhado (contendo a mesma quantidade de proteína da preparação de soja). A quantidade de água e de sal fornecida nos dois dias de teste foi a mesma, sendo 489 ml e 5,8 g, respectivamente. Os cálculos de ingestão foram padronizados com base em uma dieta de 2.480 kcal, 88,2 g de proteína e 13 g de sal. Também se realizou a análise da composição de aminoácidos do bife e da soja. Os autores preocuparam-se, especialmente, em ter os mesmos cuidados no preparo das dietas, a fim de manter ao máximo a semelhança na composição final das

preparações. Observando-se a depuração de creatinina e de inulina, os resultados que compararam a TFG basal com a TFG pós-estimulação, nos dois dias de teste, revelaram que ambas as dietas elevaram a TFG, não existindo diferença significativa entre elas. A análise dos aminoácidos revelou uma composição idêntica de glicina, arginina e alanina entre as cargas protéicas. Níveis séricos de glucagon, com ambas as dietas, foram significativamente maiores após a administração das cargas protéicas. Os autores concluíram que uma carga protéica vegetal de composição e quantidade semelhantes à carga protéica de origem animal influencia similarmente a TFG, sugerindo que os efeitos da proteína vegetal na TFG devem ser observados cautelosamente e que a composição da proteína deve ser analisada cuidadosamente, pois parece que o processamento e a forma de preparo dos alimentos protéicos influenciariam na composição final desses alimentos e, conseqüentemente, nos efeitos sobre a TFG.

Resultado semelhante ao estudo anterior foi observado em um experimento com cachorros. Finco e Cooper (2000) avaliaram os efeitos da proteína de soja na TFG de cachorros saudáveis e de cachorros com a RFG reduzida. O objetivo desse estudo foi determinar se a proteína vegetal teria efeitos diferentes da proteína animal na resposta renal. Foram avaliados quatro cachorros saudáveis, submetidos a diversas cargas protéicas (caseína, isolado protéico de soja, flocos de soja e uma refeição à base de soja) e sete cachorros com função renal reduzida, submetidos à ingestão de caseína, isolado protéico de soja e fígado de porco. Os resultados demonstraram que todas as proteínas aumentaram significativamente a TFG em ambos os grupos, exceto a caseína nos cachorros saudáveis, sugerindo que a proteína de soja teria os mesmos efeitos da proteína animal na TFG desses animais.

Parece que em ratos existe uma tendência de a proteína de origem animal estimular mais a TFG do que as proteínas vegetais. Em um estudo com ratos portadores de doença renal policística, Aukema e Housini (2001) encontraram níveis séricos de uréia e creatinina e TFG significativamente maiores após a ingestão de caseína, quando compararam com a ingestão de proteína de soja. Assim, os autores

demonstraram que em ratos com doença renal policística a proteína de soja poderia diminuir a progressão da doença.

Sakemi et al. (2001) avaliaram os efeitos em ratos de uma dieta à base de caseína e de outra à base de isolado protéico de soja e demonstraram que o grupo que ingeriu proteína de soja apresentou menos proteinúria, hiperlipidemia, hipoalbuminemia, prejuízos na função renal, hipertrofia glomerular e danos histológicos renais, quando comparado ao grupo submetido à ingestão de caseína.

Teixeira, Tappenden e Erdman (2003) estudaram os efeitos qualitativos e quantitativos da proteína dietética na excreção urinária de albumina de ratos com diabetes mellitus tipo II e verificaram que uma dieta com 20% de caseína elevou significativamente a excreção urinária de albumina, quando comparada à ingestão de uma dieta com 20% de proteína de soja. Contudo, dietas hipoprotéicas contendo 12% de caseína ou de proteína de soja, independentemente do tipo de proteína, reduziu a excreção urinária de albumina. O estudo sugere que, em ratos, dietas ricas em proteína de soja poderiam prevenir o aumento da microalbuminúria e, conseqüentemente, da nefropatia diabética, prevenindo também a desnutrição induzida por dietas hipoprotéicas.

2.3.2.4 Reserva funcional renal e quantidade de proteína

Alguns estudos têm demonstrado que a magnitude da resposta após a ingestão de alimentos protéicos sobre a TFG é dependente da quantidade de proteína administrada (RODRIGUEZ-ITURBE, HERRERA e GARCIA, 1985).

Bergström, Ahlberg e Alvestrand (1985) avaliaram a influência da ingestão protéica na hemodinâmica renal de oito sujeitos saudáveis sob duas condições: seis dias ingerindo uma dieta hiperprotéica (2 g/kg/dia) contendo leite, queijo, carne vermelha e peixe; e, após um intervalo de uma semana, seis dias ingerindo uma dieta hipoprotéica (0,3 g/kg/dia), sendo suplementados com tabletes de aminoácidos essenciais. A TFG basal foi ligeiramente maior em sete dos oito indivíduos estudados

após a ingestão da dieta hiperprotéica (média de 112,7 ml/min) quando comparados à dieta hipoprotéica (100,1 ml/min). Houve um aumento similar e significativo na TFG, demonstrado pela depuração de inulina e de creatinina, independentemente de a dieta ser hiper ou hipoprotéica. Esse estudo sugere que, após um período de ingestão de uma dieta hipoprotéica, a TFG basal reduz, quando comparada à TFG basal após a um período de ingestão de uma dieta hiperprotéica. A TFG aumentou uma hora depois da ingestão, permanecendo elevada nas próximas duas horas.

Berg, Bohlin e Aperia (1987) investigaram os efeitos, curto prazo, da ingestão de dietas hipoprotéicas e hiperprotéicas na função renal de crianças com doença renal moderada e grave, por meio da aferição da TFG (depuração de inulina) e do FPR (depuração de ácido paramino-hipurato). Foram estudados 18 pacientes submetidos por 12 dias a uma dieta hipoprotéica de 1,2 g/kg/24 horas, o que correspondeu a aproximadamente 7% do valor energético total (VET). Na próxima fase do estudo, a dieta forneceu 3 a 5 g/kg de proteína por 24 horas, correspondendo a 30-40% do VET. Os resultados indicaram que após a ingestão da dieta hipoprotéica não houve mudanças significativas na TFG e no FPR, sendo que a média da TFG no período basal foi de $46,0 \pm 29,1$ ml/min/1,73 m² e a do FPR foi de $248,9 \pm 178,5$ ml/min/1,73 m², aumentando para $49,1 \pm 26,9$ ml/min/1,73 m² e $254,5 \pm 153,2$ ml/min/1,73 m², respectivamente, após a ingestão da carga protéica. Após as 24 horas de ingestão da dieta hiperprotéica, a TFG aumentou significativamente, sendo o maior aumento observado nos pacientes com TFG basal acima de 50 ml/min/1,73 m² (13,7% de aumento), enquanto nos pacientes com TFG basal abaixo de 50 ml/min/1,73 m² o aumento foi de 2,9%. Esses resultados são sugestivos de que pacientes com TFG moderadamente reduzida apresentariam capacidade de modificar a taxa de filtração em resposta à variação da ingestão protéica, o que poderia indicar capacidade funcional residual e, dessa maneira, não necessariamente teriam que receber dieta hipoprotéica, fato importante para a manutenção do estado nutricional dessas crianças.

Wetzels et al. (1988) estudaram 11 pacientes renais crônicos submetidos à ingestão de uma dieta hiperprotéica (1,8 g/kg/dia) por quatro semanas e após um

intervalo de duas semanas, submetidos a uma dieta hipoprotéica (0,6 g/kg/dia). A dieta hipoprotéica reduziu significativamente a excreção urinária de proteína e o FPR. A TFG avaliada pela depuração de inulina não apresentou diferença estatística, porém, quando mensurada a DCE, esta se apresentou significativamente menor com a ingestão da dieta hipoprotéica, sugerindo uma interferência da secreção tubular de creatinina. Já a fração de filtração aumentou significativamente com a dieta hiperprotéica, demonstrando que os efeitos de uma carga protéica aguda são diferentes dos efeitos da ingestão crônica, sugerindo mecanismos de ação diferentes.

De Santo et al. (1990) estudaram a RFR em 11 crianças saudáveis e 10 com IRC, após a ingestão de uma carga protéica de 2 g/kg na forma de carne vermelha cozida, sem adição de sal. Os resultados demonstraram que a TFG aumentou de 119 ± 5 ml/min/1,73 m² para 159 ± 6 ml/min/1,73 m² nas crianças saudáveis e de 49 ± 4 ml/min/1,73 m² para 74 ± 8 ml/min/1,73 m² nas crianças com IRC. Em 1997, De Santo et al. avaliaram a resposta hemodinâmica renal em adultos saudáveis e em pacientes renais crônicos. Da mesma forma como observada nas crianças, a TFG após a administração de uma carga protéica oral de 2 g/kg de carne vermelha cozida aumentou 27% nos adultos saudáveis e 32% nos pacientes renais. Em outro estudo, Chan et al. (1988) examinaram a resposta renal de voluntários saudáveis e nefropatas crônicos e, da mesma maneira que nos estudos citados anteriormente, demonstraram que após a ingestão de uma dieta rica em proteínas (1,5 g/kg) à base de ovos e mistura láctea, a TFG e o FPR aumentaram significativamente em ambos os grupos.

Knight et al. (2003), em um estudo prospectivo, avaliaram o impacto da ingestão protéica no declínio da função renal em mulheres com função renal normal e com insuficiência renal leve, entre 1989 e 2000. A ingestão protéica foi avaliada por meio de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo, considerando-se a quantidade e a qualidade dos alimentos protéicos. A função renal foi estimada pela DCE. Os autores concluíram que uma dieta hiperprotéica não estava associada ao declínio da função renal em mulheres saudáveis. No entanto, uma dieta hiperprotéica,

especificamente à base de proteínas de origem animal, poderia prejudicar a função renal de mulheres com insuficiência renal leve, sugerindo uma possível influência da quantidade de proteínas na função renal em indivíduos doentes.

Em síntese, observa-se que a ingestão de proteínas, em indivíduos saudáveis, induz a uma variabilidade de respostas, suscitando indagações a respeito da influência qualitativa e quantitativa das proteínas dietéticas.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

O estudo foi classificado como longitudinal, com autocontrole, e os dados foram coletados de fevereiro de 2003 a fevereiro de 2004. Foram estudados doadores renais sob investigação, provenientes do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e voluntários saudáveis.

Os critérios para a inclusão dos indivíduos no estudo foram: adultos saudáveis com idade superior a 18 anos; do sexo masculino e feminino; sem distinção de compleição física ou biotipo; indiferentemente de classe social ou raça; e com prévia avaliação clínica e laboratorial do Serviço de Nefrologia do HC/UFPR, que excluiu prioritariamente: portadores de doenças renais; cardiopatas; hepatopatas; hipertensos; diabéticos; obesos mórbidos; indivíduos com alteração de conduta que poderiam impedir a colaboração durante a realização da pesquisa; que não completaram as duas fases do estudo; gestantes; mulheres no período menstrual na data da realização da pesquisa; em uso de medicação; que se apresentaram nos dias de teste com preparo inadequado; e aqueles que não concordaram com o processo de avaliação.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Descrição do Experimento

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR e registrado no banco de pesquisas BANPESQ, sob o número 2002012353. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1).

Os indivíduos selecionados foram submetidos à avaliação em dois dias não consecutivos, conforme protocolo de investigação preestabelecido (Apêndice 2),

sendo um dia com ingestão de isolado protéico animal (caseína) e outro dia com isolado protéico vegetal (soja).

Em contato prévio, os indivíduos foram submetidos à avaliação antropométrica básica (peso e altura) e à orientação nutricional, que incluiu uma dieta normocalórica de 25 kcal/kg/dia e normoprotéica de 1 g/kg/dia, com 70% de proteínas de alto valor biológico (PAVB). Após a quantificação da PAVB, a ingestão/dia de cada paciente foi exemplificada e orientada com a lista de substituição da pirâmide de alimentos, descrita no quadro 1 (Anexo 1). Essa lista de substituição considera que uma porção do grupo do leite e derivados contém 8 g de proteínas e que o grupo das carnes e derivados contém 21 g de proteínas. A dieta foi seguida nas 24 horas antecedentes a cada dia de teste.

Para os dois dias de estudo, os participantes foram orientados a iniciar jejum na véspera do teste, a partir das 22 horas, e a chegar às 7 horas na unidade de internamento do Serviço de Nefrologia do HC/UFPR. O esvaziamento vesical completo ocorreu no local da pesquisa.

Na unidade de internação, os indivíduos foram novamente pesados em balança digital (Tanita[®]) com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 g, para que a carga protéica fosse calculada de acordo com o peso de cada participante. Todos os pesquisados foram pesados descalços, com vestimentas leves, posicionados em pé, no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo. A altura dos indivíduos foi obtida em estadiômetro de alumínio (Tonelli e Gomes[®]), instalado em parede plana com subdivisão de 0,1 cm. Os avaliados estavam descalços, com os pés unidos, em posição ereta, com calcanhares, glúteos, ombros e cabeça encostados no estadiômetro. A medida da distância entre a região plantar e o vértex realizou-se com o indivíduo em apnéia inspiratória e a cabeça orientada no plano de Frankfurt.

O teste foi dividido em dois períodos de 180 minutos: o primeiro, antes da ingestão da carga protéica, foi chamado de fase basal; e o segundo, após a ingestão do isolado, denominado fase experimental ou pós-estimulação (BOSCH et al., 1983).

A fase basal teve início às 7 horas, após o esvaziamento vesical completo por micção espontânea e, a partir do tempo zero, iniciou-se a cronometragem de 180 minutos. Os indivíduos permaneceram em decúbito supino, sendo inicialmente administrados 400 ml de água destilada, via oral. Posteriormente, ofereceu-se volume de água similar ao volume urinário de cada micção. Após 180 minutos do esvaziamento vesical inicial, foi encerrada a fase basal com esvaziamento vesical completo, por micção espontânea. O volume urinário do período foi medido em cálice volumétrico, calculando-se o volume/minuto e retirando-se uma amostra para exames bioquímicos e outra para dosagem de microalbuminúria, distribuídas em recipientes apropriados e devidamente identificados. Aproximadamente 15 minutos antes do término da fase basal foi colhida uma amostra de sangue para hemograma e outra para exames bioquímicos.

Encerrada a fase basal, foi administrada a carga protéica, via oral, com conteúdo protéico ajustado ao peso (g/kg), em um período de 60 minutos. Após a ingestão total do isolado protéico, houve esvaziamento vesical completo por micção espontânea, tendo início a fase experimental, seguindo-se as mesmas etapas da fase basal, por um período de 180 minutos.

Ao término da fase experimental os participantes foram orientados quanto à dieta a ser seguida nas 24 horas antecedentes ao próximo experimento, devendo retornar no dia preestabelecido com as mesmas orientações seguidas no primeiro dia. No segundo dia de teste, os procedimentos foram os mesmos, mudando-se apenas o isolado protéico.

Avaliou-se a presença de reserva funcional renal (RFR) por meio da determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) pela DCE, antes e após a ingestão de cada carga de proteína.

Definiu-se a RFR como a diferença entre o valor máximo obtido entre os dois momentos do estudo: na fase experimental e na fase basal (momento de entrada no estudo).

3.2.2 Avaliação Laboratorial

Na fase basal foram coletadas duas amostras de sangue, sendo uma alíquota de 5 ml para hemograma e outra de 10 ml para exames bioquímicos (creatinina, uréia, glicemia, sódio, potássio, cloreto, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos). As amostras de urina foram separadas da seguinte forma: uma alíquota de 10 ml para exames bioquímicos e outra de 2 ml para dosagem de microalbuminúria.

Na fase experimental coletaram-se as mesmas amostras de sangue e de urina, exceto as amostras para hemograma.

Os exames foram realizados no Laboratório Central do HC/UFPR, empregando-se técnicas de rotina:

- a) Hemograma com contagem de plaquetas - uma alíquota de 5 ml de sangue contendo EDTA foi processada no contador de células (STKS[®]) (COULTER, Hialeah-FL USA), com revisão morfológica da extensão em lâmina corada pelo método de May-Grünwald-Giemsa;
- b) Creatinina sérica e urinária - as dosagens foram realizadas pelo método de Jaffé cinético, que se baseia na detecção de um complexo colorido resultante da combinação da creatinina com o ácido pícrico, em um meio alcalino, medido no espectrofotômetro (analisador automático Cobas Mira, Hoffmann-LaRoche & Co. Software 873G). A coloração é proporcional à concentração de creatinina na amostra, e os resultados são expressos em miligramas por decilitro (mg/dl). As urinas são diluídas a 1:10 com água destilada, e os resultados obtidos são multiplicados por 10. A depuração de creatinina foi calculada pela fórmula padrão ($U_{Creat.} \times V_{min}$)/ $P_{Creat.} \times 100$, e os resultados, após a correção pela superfície corporal, expressos em ml/min/1,73 m². Os valores de referência para creatinina sérica fornecidos pelo laboratório foram 0,7 a 1,2 mg/dl para homens e 0,6 a 1,1 mg/dl para mulheres;

- c) Glicemia e uréia - as alíquotas de sangue coletadas foram processadas no aparelho (MEGA[®]) (MERCK, Darmstadt-Germany). A glicemia foi mensurada pelo método cinético glicose-desidrogenase, e a uréia, pelo método urease/GLDH, empregando-se, para cada um deles, reagentes específicos, considerando-se como valores normais para glicemia 70 a 110 mg/dl e uréia de 20 a 40 mg/dl;
- d) Sódio, potássio e cloreto séricos e urinários - foram dosados por meio do método de Eletrodo Íon Seletivo (ISE), em que um sensor potenciométrico mede diretamente a atividade dos íons livres. Os valores de referência no plasma destes eletrólitos foram 136 a 145 mEq/l (sódio); 3,5 a 5,0 mEq/l (potássio); e 98 a 106 mEq/l (cloreto);
- e) Colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos - foram dosados por meio do método direto, no qual os ésteres de colesterol são hidrolisados pela colesterol estearase a colesterol livre e ácidos graxos. O colesterol livre é oxidado pela colesterol oxidase a colest-4-em-ona e por peróxido de hidrogênio. Na presença de peroxidase e peróxido de hidrogênio, o fenol e a 4 aminoantipirina são oxidados, formando a antipirilquinonimina, que tem absorvidade máxima em 500 nm. A intensidade da cor vermelha formada na reação final é diretamente proporcional à concentração do colesterol na amostra. O valor de referência utilizado para o HDL foi maior que 40 mg/dl (maior que 45 mg/dl para diabéticos). Para triglicerídeos, consideraram-se normais valores menores que 150 mg/dl, sendo 150 a 200 mg/dl um valor limítrofe; 201 a 499 mg/dl alto; e igual ou maior do que 500 mg/dl, muito alto. Para o colesterol, o laboratório considerou menor que 200 mg/dl um valor ótimo; 200 a 239 mg/dl limítrofe; e igual ou maior do que 500 mg/dl, um valor alto.

3.2.3 Carga Protéica

Foram utilizados no estudo dois isolados protéicos (90%), sendo um de origem animal (caseinato de cálcio) e o outro de origem vegetal (soja). A quantidade de proteína empregada nos testes foi de 0,8 g/kg, baseada no cálculo da ingestão protéica diária normal de 1,0 g/kg/dia (OMS, 1998).

Tanto a carga protéica vegetal quanto a animal foram preparadas 15 minutos antes da ingestão, na cozinha do Serviço de Nutrição e Dietética do HC/UFPR. A reconstituição foi feita em água destilada, mantendo-se a composição original do produto e padronizada em 100 ml, ou seja, a cada 100 ml de água acrescentou-se 15 g de pó (13,5 g de proteína), obtendo-se uma consistência de creme. O produto final pôde ser adoçado, se desejado pelo participante, com o edulcorante sucralose em pó, isento de proteínas, sódio e outros componentes que pudessem interferir na composição dos isolados.

3.2.4 Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

A TFG foi calculada conhecendo-se a excreção urinária de creatinina no período de cada fase do teste e determinando-se, rigorosamente, o tempo de coleta. A DCE foi calculada pela fórmula UV/P , onde U é a concentração de creatinina (mg/dl) na urina, V o volume urinário por minuto e P a concentração de creatinina no plasma (mg/dl). A TFG foi corrigida pela superfície corporal de $1,73 \text{ m}^2$, considerando como valores normais para a TFG de 75 a 146 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ para homens e 69 a 134 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ para mulheres.

3.2.5 Eletrólitos Urinários

Os valores de sódio obtidos em mEq/l foram corrigidos por meio dos cálculos: $(U/P)_{\text{Na}^+}$: quociente sódio urinário/sódio plasmático; $(U/P)_{\text{Creat.}}$: quociente creatinina urinária/creatinina sérica, sendo, então, a natriurese calculada como quociente do

sódio urinário pela creatinina urinária e os resultados expressos em microequivalentes por mg de creatinina ($\mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$). O mesmo ocorreu com o potássio e o cloreto.

3.2.6 Reserva Funcional Renal (RFR)

A DCE calculada e corrigida pela superfície corporal na primeira fase (fase basal) de cada dia de teste foi chamada de TFG basal, sendo expressa em $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$. Já a DCE da segunda fase (fase experimental) foi chamada de pós-estimulação. Definiu-se a reserva funcional renal como a diferença entre o valor máximo da TFG obtida após a administração da carga protéica via oral e o valor da TFG basal. Considerou-se que houve elevação da TFG (hiperfiltração) e redução quando as alterações foram iguais ou superiores a 10%.

3.2.7 Dosagem de Microalbuminúria (μALB)

As alíquotas de 2 ml de urina coletadas em cada fase do experimento (basal e experimental) foram enviadas ao Laboratório de Medicina Nuclear do HC/UFPR para a dosagem de μALB . O método utilizado foi o de quimiluminescência, por meio do analisador (Immulite[®] Albumin), que consiste em um imunoensaio competitivo de fase sólida, de enzimas químico-luminosas. A urina é clarificada por centrifugação antes de ser usada, removendo-se a urina sobrenadante do sedimento e agitando-se por turbilhão suave. Os resultados de μALB são reportados em taxas de excreção, em micrograma por minuto ($\mu\text{g}/\text{min}$), o que é obtido multiplicando-se a concentração em $\mu\text{g}/\text{ml}$ pelo volume total de urina colhida (em mililitros), dividindo-se depois pelo valor da coleta (em minutos). Os valores de μALB fornecidos pelo laboratório em $\mu\text{g}/\text{min}$ foram corrigidos por miligrama de creatinina urinária ($\mu\text{g}/\text{mg creat.}$), sendo usados como valores de referência níveis de microalbuminúria de 17 a 250 $\mu\text{g}/\text{mg creat.}$ para os homens e de 25 a 355 $\mu\text{g}/\text{mg creat.}$ para as mulheres.

3.2.8 Análise Estatística

A análise descritiva das variáveis foi expressa pelo uso da média, desvio padrão e mediana.

A avaliação dos dados foi efetuada, inicialmente, por análise estatística descritiva. A distribuição das variáveis foi verificada pelo teste "W de Shapiro-Wilks e de Kolmogorov-Smirnoff e por apreciação visual de histogramas, para afirmar ou negar a distribuição gaussiana. Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com a distribuição das variáveis e de seu caráter independente ou vinculado, com nível mínimo de significância de 5%, com a utilização da abreviatura "NS" sempre que o valor de "p" não fosse significativo.

Para a comparação dos dados obtidos nas duas fases do protocolo (basal e pós-estimulação) e de acordo com o caráter de distribuição das variáveis, foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos. Os testes não paramétricos indicados foram o teste "U" de Mann-Whitney e o de Kolmogorov-Smirnoff para amostras independentes e o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

Para a avaliação descritiva e comparativa, foi utilizado o programa STATISTICA, versão 6.0 (Copyright© Stat Soft, Inc. 1984-2001).

4 RESULTADOS

Neste estudo, foram avaliados 21 indivíduos, voluntários, saudáveis, 10 dos quais eram homens, com idade entre 21 e 62 anos (média de $29,86 \pm 9,58$ anos; mediana 26) e IMC entre 18,85 e 28,83 kg/m² (média $23,5 \pm 0,7$; mediana 24,1). Foram estudados em dois dias não consecutivos, um com administração de carga protéica animal (caseína) e outro com carga protéica vegetal (soja). Cada dia de estudo compreendeu três momentos distintos: a) fase basal (obtida 180 minutos antes da ingestão da carga protéica); b) intervalo de 60 minutos para a administração da proteína); c) fase experimental ou pós-estimulação (término do período de 180 minutos após a ingestão protéica).

A TFG foi corrigida pela superfície corporal de 1,73 m² e expressa em ml/min/1,73 m². Os resultados de sódio, de potássio e de cloreto urinários foram expressos em microequivalentes por mg de creatinina ($\mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$), e os valores de μALB fornecidos pelo laboratório em $\mu\text{g}/\text{min}$ foram corrigidos por miligrama de creatinina urinária ($\mu\text{g}/\text{mg creat.}$).

A maioria dos pacientes estava clinicamente estável no momento da avaliação e com diurese diária satisfatória. Os resultados dos exames laboratoriais, analisados antes da ingestão do isolado de soja e antes da ingestão da caseína, foram semelhantes em ambos os testes, conforme se observa na tabela 1.

As variáveis foram semelhantes quando comparado o período basal antes da administração de isolado protéico de soja com o período basal previamente à ingestão de caseína. A mesma semelhança foi observada nos períodos pós-estimulação, com ambas as proteínas.

TABELA 1 - VALORES DAS MEDIANAS, MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS ANTES DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA E DE CASEÍNA

VARIÁVEL n = 21	CARGA PROTÉICA	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO
Hemoglobina (g/dl)	Soja	14,7	14,5	1,8
	Caseína	15,0	17,7	1,6
Volume Globular (%)	Soja	42,4	41,8	4,3
	Caseína	43,3	43,0	3,8
Leucócitos (x10e3/UI)	Soja	7060	7121,9	1473,7
	Caseína	6930	7121,4	1723,8
Colesterol Total (mg/dl)	Soja	169	168,6	22,5
	Caseína	175	170,4	24,1
HDL-Colesterol (mg/dl)	Soja	49	49,9	10,9
	Caseína	54	52,9	12,3
Triglicerídeos (mg/dl)	Soja	82	110,0	83,1
	Caseína	87	105,7	77,7
Glicemia (mg/dl)	Soja	81	82,4	7,0
	Caseína	83	84,2	6,2
Uréia Sérica (mg/dl)	Soja	27	26,8	7,9
	Caseína	25	24,7	5,3
Creatinina Sérica (mg/dl)	Soja	0,6	0,7	0,2
	Caseína	0,7	0,7	0,2
Sódio Sérico (mEq/l)	Soja	139	139,0	2,2
	Caseína	138	137,8	2,6
Potássio Sérico (mEq/l)	Soja	4,6	4,7	0,5
	Caseína	4,5	4,5	0,4
Cloreto Sérico (mEq/l)	Soja	106	105,0	2,9
	Caseína	104	104,5	2,6

4.1 INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA

4.1.1 Comparação entre a Fase Basal e Pós-Estimulação

Na tabela 2 são apresentados os valores das médias, medianas e desvios-padrão da TFG, natriurese, excreção urinária de potássio, de cloreto e de albumina, para os períodos basal e pós-estimulação, além do nível de significância.

TABELA 2 - VALORES DAS MEDIANAS, MÉDIAS, DESVIOS-PADRÃO E NÍVEIS DE SIGNIFICÂNCIA DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS ANTES E APÓS A INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA

VARIÁVEL n = 21	FASE DO ESTUDO	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	P ⁽¹⁾
TFG ⁽²⁾ (ml/min/1,73 m ²)	Basal	101,1	98,9	20,2	NS
	Pós	101,2	104,2	29,4	
Natriurese (μEq/mg creat.)	Basal	205,8	228,5	111,2	NS
	Pós	284,5	275,1	111,9	
Excreção Urinária de Potássio (μEq/mg creat.)	Basal	74,0	77,1	35,5	NS
	Pós	67,1	68,1	24,2	
Excreção Urinária de Cloretos (μEq/mg creat.)	Basal	219,6	251,6	119,4	NS
	Pós	236,1	240,7	96,8	
Excreção Urinária de Albumina (μg/mg de creat.)	Basal	0,03	0,05	0,06	NS
	Pós	0,02	0,04	0,05	

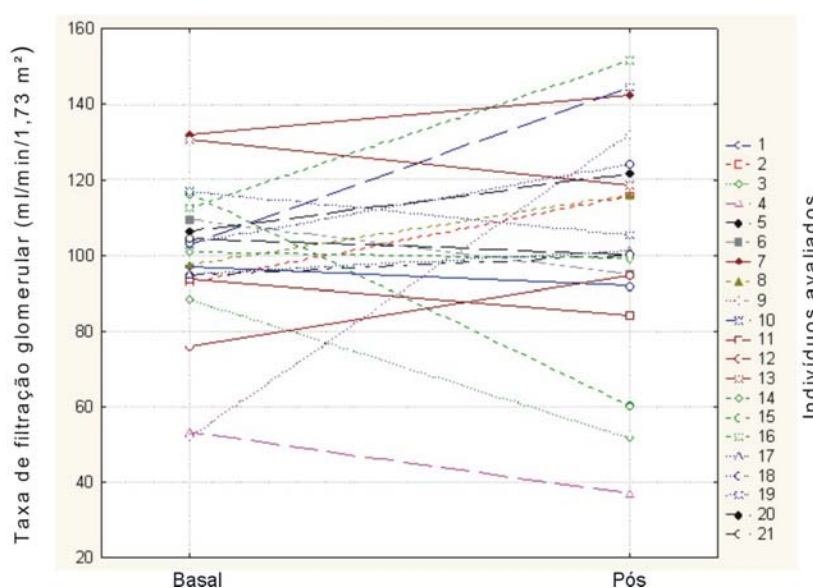
(1) Teste não paramétrico de Wilcoxon.

(2) Taxa de Filtração Glomerular.

NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão); NS: estatisticamente não significante.

A TFG (gráfico 1) não apresentou alteração significativa após a ingestão de isolado protéico de soja, quando comparados os períodos basal ($98,9 \pm 20,24$ ml/min/1,73 m²; mediana 101,12) e pós-estimulação ($104,2 \pm 29,43$ ml/min/1,73 m²; mediana 101,16). No entanto, quando avaliada a reposta individual à carga protéica e considerando-se como alterações significativas variações maiores ou menores do que 10%, verificou-se que oito sujeitos apresentaram hiperfiltração, cinco reduziram a filtração glomerular e oito mantiveram-se inalterados.

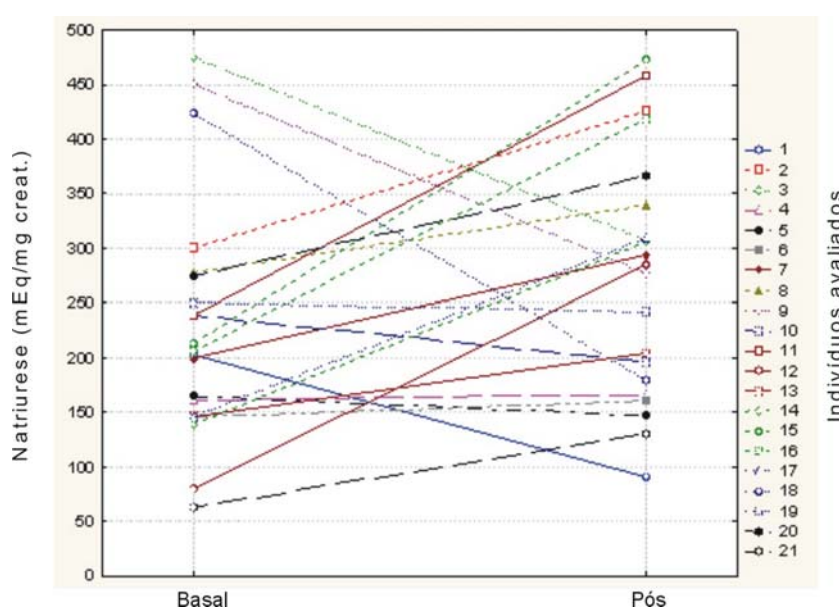
GRÁFICO 1 - EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Na análise da natriurese (gráfico 2), observou-se que não houve diferença significativa entre os períodos basal ($228,47 \pm 111,21 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 205,76) e experimental ($275,08 \pm 111,94 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 284,54). A análise individual dos resultados de natriurese demonstrou que 13 indivíduos apresentaram aumento da excreção urinária de sódio após a ingestão do isolado protéico vegetal, seis tiveram redução e dois não apresentaram alteração.

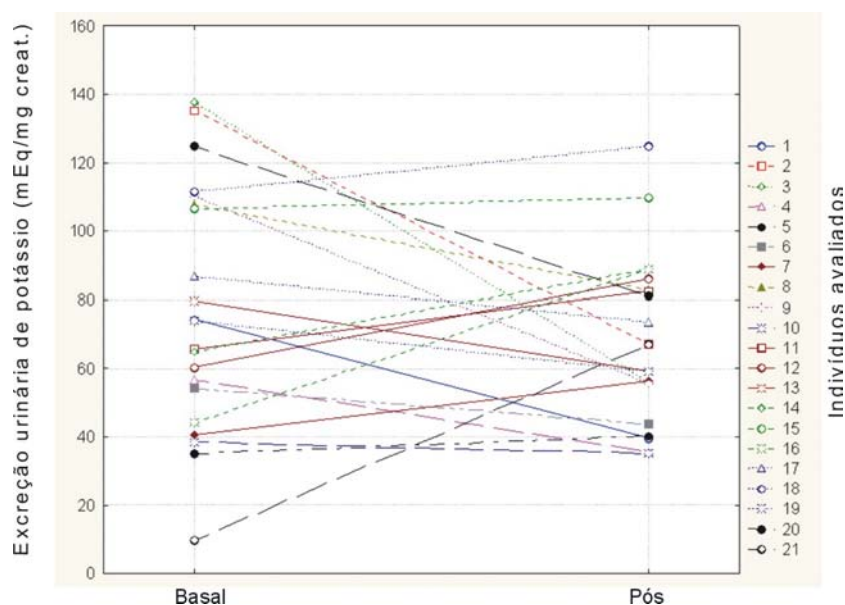
GRÁFICO 2 - EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA NATRIURESE



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Já em relação ao potássio (gráfico 3), também não foram verificadas diferenças significativas quando comparados os períodos basal ($77,06 \pm 35,5 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 74,02) e pós-estimulação ($68,26 \pm 34,24 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 67,14). Avaliando-se as respostas individuais, verificou-se que oito pesquisados aumentaram a excreção urinária, 11 diminuíram e dois permaneceram inalterados.

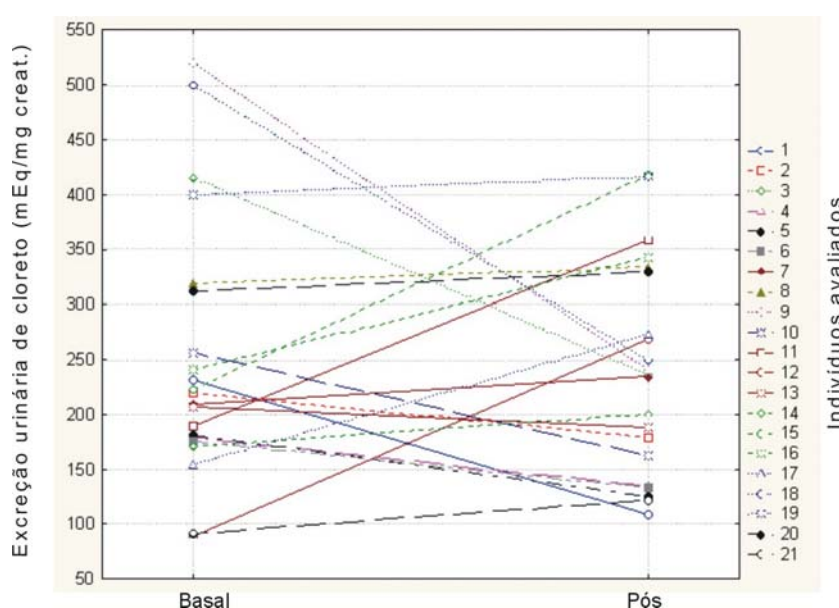
GRÁFICO 3 - EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE POTÁSSIO



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

A comparação entre a excreção urinária de cloreto antes e após a ingestão de soja (gráfico 4) revelou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores basal ($251,64 \pm 119,44 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 219,6) e experimental ($240,72 \pm 96,84 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 236,06). Os resultados individuais mostraram que a excreção urinária de cloreto aumentou em oito indivíduos, reduziu-se em nove e ficou inalterada em quatro.

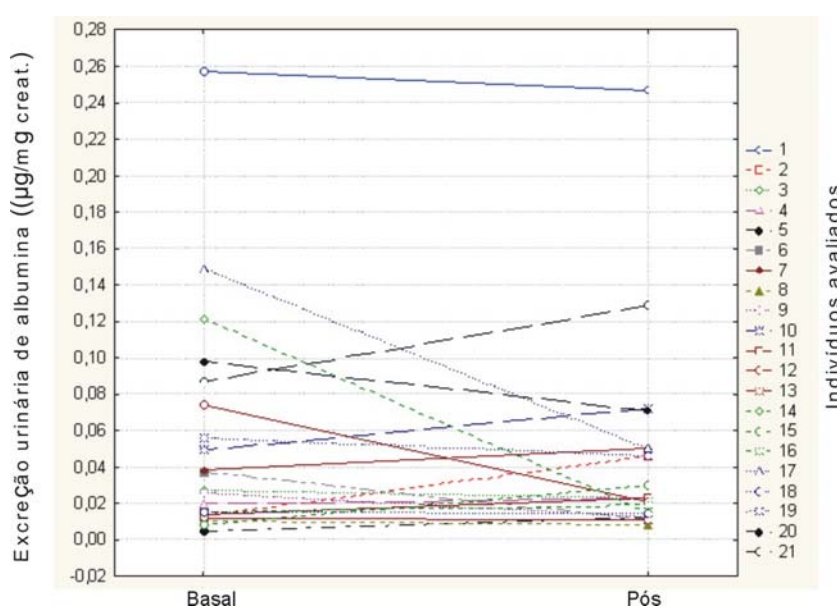
GRÁFICO 4 - EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE CLORETO



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Na avaliação da excreção urinária de albumina (gráfico 5), não houve diferença significativa entre os períodos basal ($0,0539 \pm 0,0616 \mu\text{g}/\text{mg creat.}$; mediana $0,0270$) e pós-estimulação ($0,0444 \pm 0,0548 \mu\text{g}/\text{mg creat.}$; mediana $0,0230$). A avaliação individual dos resultados demonstrou que nove participantes do estudo apresentaram aumento da excreção urinária de albumina após a ingestão da soja, nove tiveram redução e três não mostraram alterações.

GRÁFICO 5 - EFEITOS DA INGESTÃO DE ISOLADO PROTÉICO DE SOJA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

4.2 INGESTÃO DE CASEÍNA

4.2.1 Comparação entre a Fase Basal e Pós-Estimulação

Na tabela 3 são apresentados os valores das médias, medianas e desvios-padrão da TFG, natriurese, excreção urinária de potássio, de cloreto e de albumina, para os períodos basal e pós-estimulação, além do nível de significância.

TABELA 3 - VALORES DAS MEDIANAS, MÉDIAS, DESVIOS-PADRÃO E NÍVEIS DE SIGNIFICÂNCIA DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS ANTES E APÓS A INGESTÃO DE CASEÍNA

VARIÁVEL n = 21	FASE DO ESTUDO	MEDIANA	MÉDIA	DESVIO-PADRÃO	P ⁽¹⁾
TFG ⁽²⁾ (ml/min/1,73 m ²)	Basal	113,2	112,2	29,7	NS
	Pós	104,2	110,8	22,2	
Natriurese (μEq/mg creat.)	Basal	223,5	219,3	80,5	< 0,0003
	Pós	343,9	337,4	97,3	
Excreção Urinária de Potássio (μEq/mg creat.)	Basal	81,1	79,9	39,3	< 0,016
	Pós	61,4	58,6	23,7	
Excreção Urinária de Cloretos (μEq/mg creat.)	Basal	206,3	249,0	96,8	< 0,0015
	Pós	354,0	352,5	104,0	
Excreção Urinária de Albumina (μg/mg de creat.)	Basal	0,03	0,05	0,05	NS
	Pós	0,02	0,04	0,06	

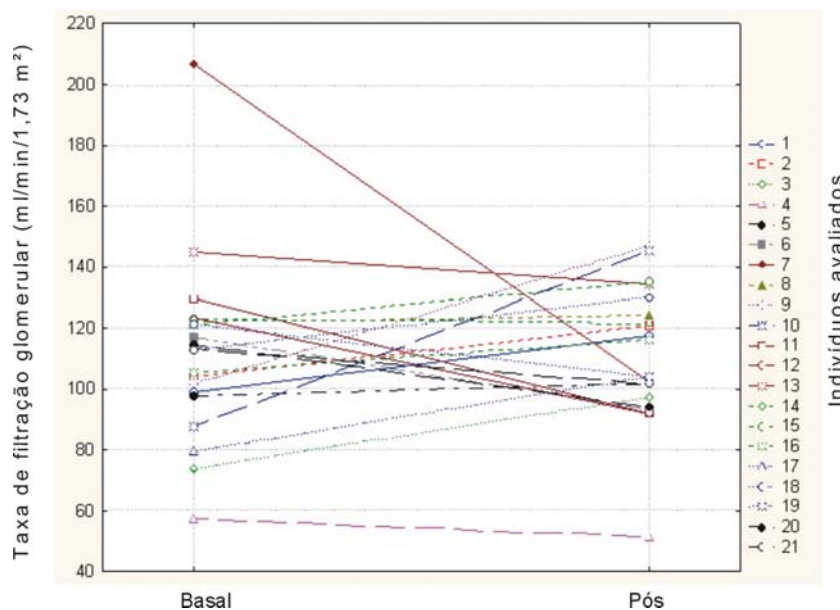
(1) Teste não paramétrico de Wilcoxon.

(2) Taxa de Filtração Glomerular.

NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão); NS: estatisticamente não significante.

Da mesma maneira como ocorreu com a ingestão de soja, considerando-se a TFG (gráfico 6), não houve diferença estatística entre as fases basal ($112,21 \pm 29,67$ ml/min/1,73 m²; mediana 113,16) e pós-estimulação com caseína ($110,81 \pm 22,16$ ml/min/1,73 m²; mediana 104,22). No entanto, na análise da resposta individual observou-se hiperfiltração em nove participantes, sendo que oito reduziram a filtração glomerular e quatro não apresentaram alterações.

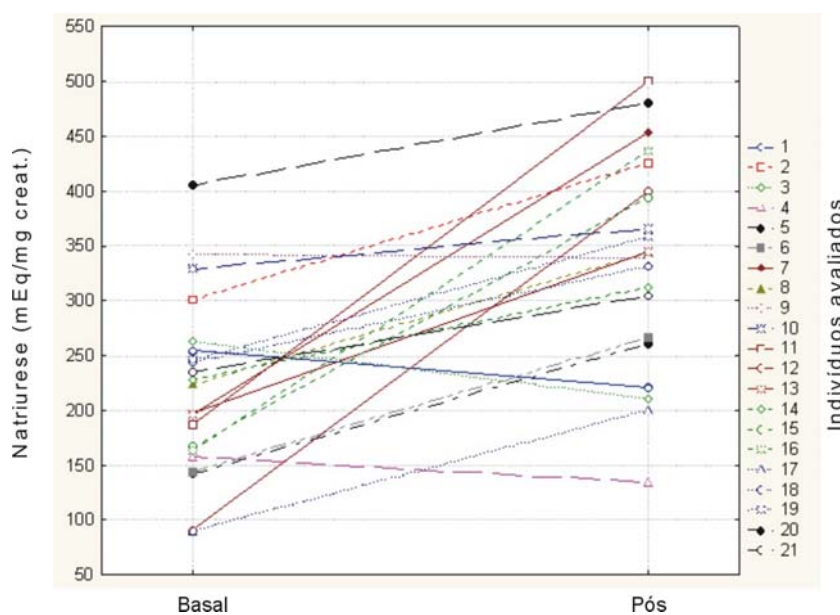
GRÁFICO 6 - EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Considerando-se a natriurese (gráfico 7), os resultados demonstraram um aumento estatisticamente significativo entre os períodos basal ($219,30 \pm 80,52 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 223,53) e pós-estimulação ($337,37 \pm 97,33 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 343,89). Desta maneira, observou-se a mais consistente alteração individual do experimento, pois 17 indivíduos tiveram aumento na excreção urinária de sódio após a sobrecarga com caseína, três apresentaram redução e um permaneceu sem alteração.

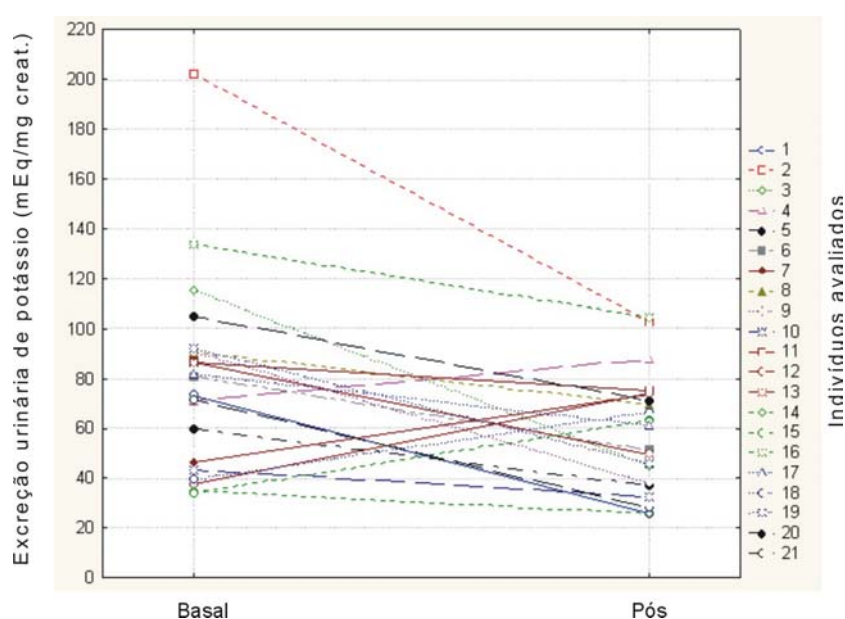
GRÁFICO 7 - EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA NATRIURESE



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Em relação à excreção urinária de potássio (gráfico 8), os valores pós-estimulação ($58,55 \pm 23,65 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 61,39) foram significativamente menores do que na fase basal ($79,94 \pm 39,29 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 81,1). Os resultados individuais demonstraram que todos os pesquisados apresentaram algum tipo de alteração quando comparados os períodos basal e experimental, sendo que 16 tiveram redução significativa e cinco aumento.

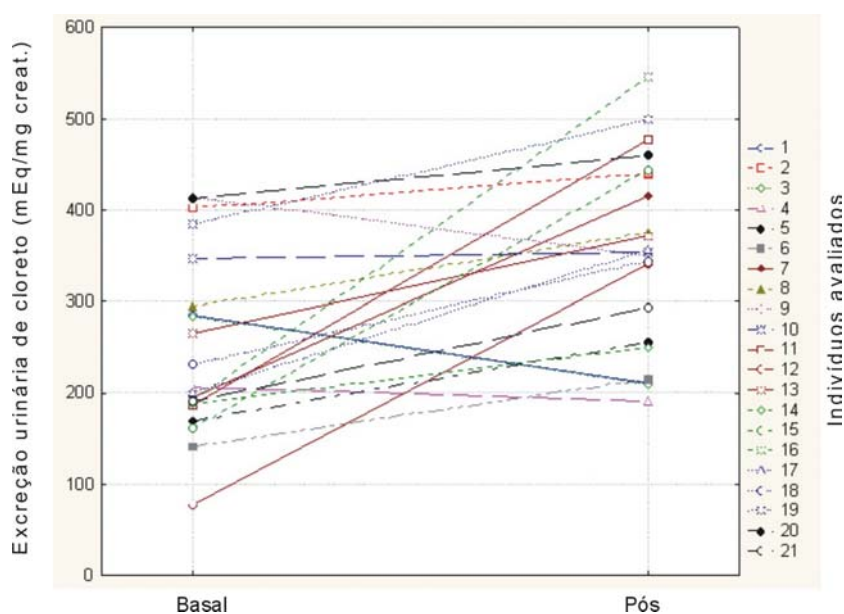
GRÁFICO 8 - EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE POTÁSSIO



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Os valores para a excreção urinária de cloreto (gráfico 9) revelaram que, da mesma forma como ocorreu com a natriurese, houve um aumento significativo nessa excreção, quando comparadas as fases basal ($249,04 \pm 96,81 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 206,27) e pós-estimulação ($352,49 \pm 103,96 \mu\text{Eq}/\text{mg creat.}$; mediana 353,19). Assim sendo, observando-se os resultados individuais, o aumento na excreção de cloreto foi registrado em 15 indivíduos, a redução em três e outros três não apresentaram alteração.

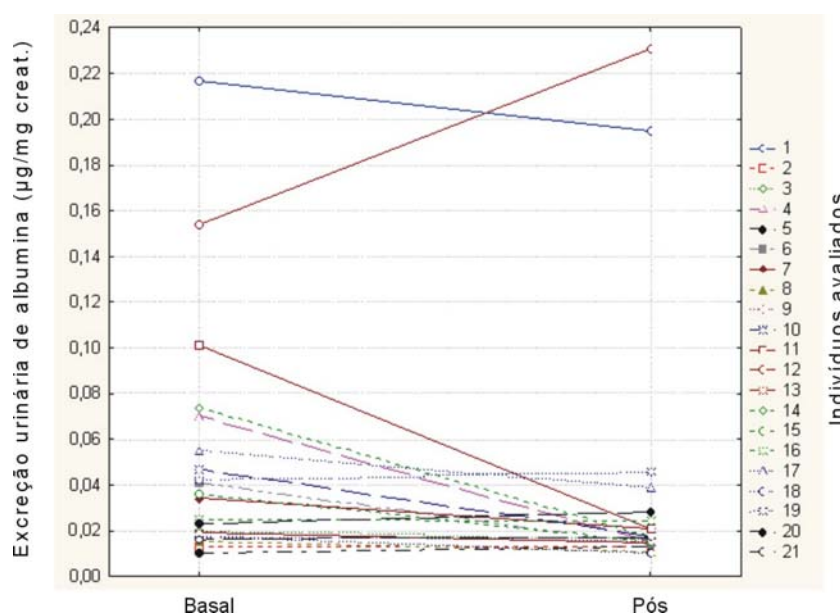
GRÁFICO 9 - EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE CLORETO



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Para a excreção urinária de albumina (gráfico 10), não houve diferença estatística entre os períodos basal ($0,0499 \pm 0,0518 \mu\text{g}/\text{mg creat.}$; mediana $0,0340$) e experimental ($0,0378 \pm 0,0592 \mu\text{g}/\text{mg creat.}$; mediana $0,0170$). Analisando-se as respostas individuais, observou-se que após a ingestão de caseína 14 sujeitos reduziram a excreção urinária de albumina, três aumentaram e quatro permaneceram inalterados.

GRÁFICO 10 - EFEITOS DA INGESTÃO DE CASEÍNA NA EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA



NOTA: "Basal" refere-se ao período de 180 minutos antes da administração do isolado protéico de soja; "pós" refere-se ao término do período de 180 minutos após a sobrecarga protéica (intervalo de 60 minutos para a ingestão).

Em resumo, os achados mais relevantes referem-se ao aumento da natriurese e da excreção urinária de cloreto e à redução da excreção urinária de potássio após a ingestão de caseína.

5 DISCUSSÃO

O papel das proteínas na função renal tem despertado o interesse dos pesquisadores há vários anos. Entretanto, foi na década de 1980 que vários estudos sugeriram uma forte associação entre a ingestão protéica e mudanças na hemodinâmica renal, associadas principalmente à hiperfiltração e ao aumento da progressão da doença renal crônica (HOSTETTER et al., 1981; BRENNER, MEYER e HOSTETTER; 1982; BOSCH et al., 1983). Esse interesse tem sentido, particularmente, em relação à restrição protéica na abordagem terapêutica da DRC para reduzir a progressão da doença.

Todavia, estudos de abrangência como o MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), em 1994, não mostraram, conclusivamente, que em pacientes renais a dieta hipoprotéica exerça, de fato, um fator de proteção na progressão da doença renal (KLAHR et al., 1994; LEVEY et al., 1999). Ainda assim, são indiscutíveis os benefícios da dieta hipoprotéica na redução dos sintomas urêmicos, da acidose, dos níveis séricos de fosfato, entre outros, na DRC (NARINS e CORTES, 1994; PEDRINI et al., 1996; MITCH, 2000; BRENNER, 2003).

As proteínas, nas suas mais distintas fontes, induziriam a diferentes respostas na filtração glomerular, observadas em estudos experimentais (AUKEMA e HOUSINI, 2001) e clínicos (BILO et al., 1989), agudos e crônicos (KONTESSIS et al., 1990), tanto em indivíduos com função renal normal (JONES, LEE e SWAMINATHAN, 1987) quanto na presença de nefropatia preexistente (DE SANTO et al., 1990).

Possivelmente, os achados contraditórios da literatura estejam relacionados à dificuldade da abordagem dos múltiplos fatores de risco, uma vez que é evidente a contribuição de mudanças de estilo de vida no retardo da progressão da doença renal, como a redução do fumo, o controle da pressão arterial, o tratamento das dislipidemias e dos distúrbios do metabolismo de cálcio e fósforo, bem como a redução da proteinúria por meio de drogas anti-hipertensivas como os IECA (HEBERT et al., 2001; REMUZZI, RUGGENENTI e PERICO, 2002; SCHIEPPATI e REMUZZI, 2003).

Além disso, freqüentemente são desconsideradas as respostas individuais à carga protéica, pois em alguns é possível verificar-se que a resposta não é uniforme e, mesmo em indivíduos saudáveis, a significância estatística não identifica aqueles em que a resposta é ausente ou, eventualmente, até negativa (BILO et al., 1989; GEORGE et al., 1996; ORITA et al., 2004).

Em nossa casuística, estudaram-se 21 voluntários sadios, avaliando-se a TFG por meio da DCE, além da excreção urinária de sódio, potássio, cloreto e albumina em dois momentos distintos: na fase basal (180 minutos antes da administração da proteína) e 180 minutos após a ingestão de uma carga protéica vegetal e outra animal (período de 60 minutos para a ingestão), em dias não consecutivos.

Dessa forma, verificou-se que a ingestão de isolado protéico de soja e caseína, em sua totalidade, não induziu a alterações significantes na TFG. Contudo, não se observou uma resposta harmônica nessa amostra, sendo que hiperfiltração (> do que 10% de variação) foi observada em oito indivíduos após a ingestão de soja e em nove após a administração da caseína, demonstrando a importância das respostas individuais, eventualmente desconsideradas em estudos anteriores.

As respostas individuais foram variáveis, sendo que houve indivíduos que apresentaram RFR positiva, outros RFR ausente e em alguns até uma resposta negativa foi observada, ou seja, alguns participantes reduziram a TFG após o estímulo protéico. É provável que a resposta à ingestão de proteínas seja variável e até mesmo que em alguns momentos o indivíduo seja respondedor e em outros não. Assim, é possível supor que tal variação deva-se a uma estimulação deficiente ou que a resposta à carga protéica esteja associada a uma suscetibilidade individual, que só poderia ser confirmada em estudos seqüenciais individuais. Dessa maneira, no momento em que se verifica o aumento da TFG após a ingestão de proteína, pode-se sugerir a presença de reserva renal ou que a hiperfiltração mediada por uma carga aguda de proteínas está associada a indivíduos suscetíveis a ela. Estabelecendo-se um paralelo, recentemente, Aviv, Hollenberg e Weder (2004) aventaram a hipótese de que a resposta renal ao sódio seria dependente da retroalimentação glomérulo tubular,

na tentativa de explicar a suscetibilidade aumentada de hiperfiltração glomerular, particularmente em afro-americanos, conforme discutido anteriormente. Assim, da mesma forma como existiriam grupos suscetíveis ao sódio, é possível levantar-se a hipótese de que existam grupos suscetíveis à ingestão protéica.

Já para os indivíduos que não alteraram a TFG, algumas suposições poderiam ser feitas: a) a reserva funcional encontra-se esgotada, como sugerem alguns estudos com pacientes renais crônicos (BERG, BOHLIN e APERIA, 1987), em que o uso progressivo da RFR e um conseqüente estado de hiperfiltração glomerular estaria associado à exaustão dessa reserva (BEUKHOF et al., 1985), sendo nula ou insignificante em alguns indivíduos (COLOME et al., 1987). Essa hipótese é difícil de ser sustentada perante o fato de que em nosso estudo investigaram-se somente voluntários aparentemente saudáveis; b) o estímulo seria inadequado, uma vez que mesmo em estudos em que se utilizou uma dieta hiperprotéica (2 g/kg), embora os autores tenham encontrado aumento significativo na TFG, quando compararam seus resultados com os de outros estudos com uma sobrecarga diferente (2,6 g/kg), as alterações encontradas também diferiram (BERGSTRÖM, AHLBERG e ALVESTRAND, 1985); c) da mesma forma que existiriam indivíduos responsivos por uma suscetibilidade individual, poderiam existir os não responsivos; d) que o indivíduo não seria respondedor porque os mecanismos de controle da filtração glomerular apresentam um equilíbrio entre os mecanismos agonistas (hormônios, óxido nítrico) e os antagonistas (angiotensina II). Do mesmo modo, é possível postular que nos indivíduos em que se observou a redução da TFG após a ingestão protéica, os sistemas antagonistas ao óxido nítrico como a angiotensina II superem os mecanismos de hiperfiltração, facilitando o balanço glomérulo tubular e reduzindo a filtração glomerular, estimulados pela própria carga protéica ou pela perda excessiva de sódio (observada após ingestão de caseína), como se tem verificado em estudos com diabéticos e hipertensos (DE NICOLA, BLANTZ e GABBAI, 1992; VALLON, BLANTZ e THOMSON, 2003; FUIANO et al., 2005; SCHENA e GESUALDO, 2005). Existe também a possibilidade, ainda que remota, de que, apesar de todos os cuidados tomados na instrução de cada um dos

voluntários participantes do estudo, alguns deles não tenham realizado o esvaziamento vesical completo, o que pode induzir erros na avaliação da TFG. Esse fato, geralmente, pode ocorrer em crianças (HELLERSTEIN et al., 2006), pois se acredita que adultos esclarecidos e bem orientados seguirão as instruções fornecidas. Em nosso estudo, além da orientação aos pacientes, teve-se o cuidado de manter uma ingestão hídrica adequada durante todo o experimento, pois, conforme descrito em outros estudos, a ingestão hídrica constante é útil para garantir um débito urinário de forma a minimizar erros relacionados ao esvaziamento vesical incompleto (AMIEL et al., 1992). Além disso, os resultados da excreção urinária de eletrólitos e de albumina foram corrigidos por miligrama de creatinina.

Embora não sejam observadas diferenças estatísticas na TFG após a ingestão de ambas as proteínas, em relação à natriurese observou-se um aumento estatisticamente significativo após a administração de caseína, verificando-se a maior alteração individual do experimento.

Entretanto, a confirmação da hipótese de suscetibilidade individual de respostas à carga protéica exige estudos adicionais, realizados de forma seqüencial, em que seja possível avaliar a influência da dieta hipoprotéica em indivíduos respondedores e não respondedores. Portanto, não se pretende, com os achados de nosso estudo, questionar o valor da dieta hipoprotéica na DRC, principalmente na melhora da uremia e da acidose metabólica, mas postular que seria possível identificar os pacientes que se beneficiariam, de fato, com a restrição protéica no que diz respeito à redução da progressão da DRC. Assim, nem todos os pacientes teriam que receber dietas hipoprotéicas em fases mais precoces, as quais geralmente se associam à progressiva debilitação do estado nutricional nesses indivíduos (BERG, BOHLIN e APERIA, 1987).

Aspectos metodológicos adversos podem ser identificados nos estudos utilizando proteína, como o tamanho das amostras, sendo freqüente a pesquisa com um número pequeno de indivíduos (BERGSTRÖM, AHLBERG e ALVESTRAND, 1985; BILO et al., 1989; KITAZATO et al., 2002; ORITA et al., 2004), incluindo o nosso estudo, em que pesa o fato de que o número de indivíduos estudados foi maior do que em

outros. Além disso, é importante lembrar que as propriedades funcionais das proteínas podem ser modificadas por agentes físicos, químicos e biológicos e que, portanto, a forma de preparo e de processamento pode influenciar no efeito final das proteínas (SGARBIERI, 1996). Assim, observa-se na maior parte dos estudos a ausência da descrição dos métodos de cocção, preparo e processamento das proteínas utilizadas (WETZELS et al., 1988; NAKAMURA et al., 1993). Por isso, em nosso experimento, optou-se pela utilização de isolados protéicos em pó, reconstituídos apenas em água destilada, tendo o cuidado inclusive com a escolha do edulcorante que poderia ser utilizado, de modo que a composição inicial do produto fosse mantida.

É também importante ressaltar que diversas interações podem ocorrer entre os mais variados componentes de um alimento protéico, pois as proteínas podem apresentar-se em sistemas simples, puras, como nos isolados, ou em sistemas naturais, mas associadas a outros componentes (como a gordura) como ocorre com a carne e, ainda, em sistemas complexos, em que um isolado protéico pode ser adicionado a uma carne para produzir um outro alimento, como ocorre com as salsichas e hambúrgueres. Desse modo, torna-se importante destacar, ainda, que a mistura de proteínas pode proporcionar uma funcionabilidade diferente, pois suas propriedades também são influenciadas por outros componentes, eventualmente presentes nos alimentos protéicos, como os lipídios e o fósforo. Assim, a comparação dos efeitos de um isolado com uma proteína mista ou complexa, como a carne vermelha, parece influenciar significativamente nos resultados (JONES, LEE e SWAMINATHAN, 1987). Em estudos anteriores observou-se, freqüentemente, a comparação de isolados protéicos com carnes (BILO et al., 1989; KONTESSIS et al., 1990), o uso de proteínas complexas como o hambúrguer (RODRIGUEZ-ITURBE, HERRERA e GARCIA, 1985), a presença de proteínas em refeições mistas (leite, carne vermelha, peixe, cereais) (BERGSTRÖM, AHLBERG e ALVESTRAND, 1985), sendo que em alguns trabalhos nem fica claro o tipo de proteína utilizada (BERG, BOHLIN e APERIA, 1987). Novamente, torna-se importante ressaltar o cuidado, em nosso estudo, em utilizarem-se dois isolados protéicos, de composição conhecida e similares entre si.

Também se observa em muitos estudos que a padronização da carga protéica se dá por quantidade de alimento protéico, e não pelo peso do paciente (RODRIGUEZ-ITURBE, HERRERA e GARCIA, 1985; SIMON et al., 1998), pois é evidente que 90 g de proteínas referem-se a uma dieta hiperprotéica para indivíduos com 51 kg e normoprotéica para aqueles com 73 kg (JONES, LEE e SWAMINATHAN, 1987). Por isso, em nosso trabalho optou-se pelo cálculo individual da carga protéica, em que o conteúdo de proteína (não de alimento) foi ajustado ao peso (g/kg), padronizando-se a quantidade de 0,8 g/kg para todos os indivíduos.

Alguns estudos, ainda, apresentaram outras falhas metodológicas, como a comparação de indivíduos distintos submetidos a experimentos diferentes, além de problemas estatísticos, em que se observou o uso de testes estatísticos inapropriados para múltiplas variáveis (JONES, LEE e SWAMINATHAN, 1987). Em nosso experimento, todos os indivíduos submetidos à ingestão protéica de soja receberam também caseína, sendo um estudo com autocontrole.

Além disso, observa-se a indefinição em relação à resposta individual à carga protéica, pois freqüentemente em outros estudos não existe a definição de indivíduos responsivos e não responsivos (ORITA et al., 2004). A identificação da resposta individual é relevante, por verificar-se que nem todos os indivíduos apresentam hiperfiltração após a ingestão protéica, o que poderia, eventualmente, sugerir um componente de suscetibilidade individual dessas respostas (TER WEE et al., 1985; BILO et al., 1989; GEORGE et al., 1996), conforme é sugerido em nosso trabalho.

Outras preocupações metodológicas de nosso estudo dizem respeito à padronização do tempo de cada fase em 180 minutos, de acordo com estudos anteriores (BERGSTRÖM, AHLBERG e ALVESTRAND, 1985), e a definição de um intervalo de 60 minutos para a administração da carga protéica (AMORE et al., 1988).

Em nosso trabalho, demonstrou-se que, em indivíduos saudáveis, a proteína de origem animal tem efeitos consistentes na natriurese, observada em quase todos os pacientes após a ingestão de caseína. Além disso, verificou-se que a resposta à carga protéica não foi harmônica em todos os sujeitos, o que sugere, novamente, uma possível suscetibilidade individual de resposta à ingestão de proteína. Essa é uma possibilidade que pode ser levantada, inclusive, nos estudos anteriores.

A maior parte dos estudos descreve que as carnes, geralmente, apresentam efeitos na TFG (BOSCH et al., 1986; HERRERA-ACOSTA et al., 1987; DE SANTO et al., 1990). Quando comparadas as respostas da proteína animal com as de origem vegetal, os estudos tendem a demonstrar menores efeitos da proteína vegetal na filtração glomerular (BILO et al., 1989; KONTESSIS et al., 1990; KITAZATO et al., 2002), principalmente em ratos (SAKEMI et al., 2001; TEIXEIRA, TAPPENDEN e ERDMAN, 2003). No entanto, assim como em nosso estudo, outros trabalhos demonstraram efeitos similares da proteína vegetal e da proteína animal na TFG (ORITA et al., 2004), alguns até sugerindo que os efeitos estariam mais relacionados à quantidade do que à qualidade da proteína administrada (SOROKA et al., 1998). Mesmo assim, é importante lembrar que a maior parte dos estudos anteriores não mostrou valores discrepantes (responsivos e não responsivos), mas apenas a significância estatística, carecendo também de amostras maiores.

O achado menos usual deste estudo foi a natriurese significativamente aumentada após a ingestão de caseína. Assim, a mais consistente alteração individual do experimento ocorreu com a excreção urinária de sódio após a sobrecarga com isolado protéico de origem animal, pois 17 indivíduos apresentaram incremento na natriurese. Alguns estudos descrevem que após a ingestão de proteínas vegetais e animais não houve diferença nas concentrações plasmáticas de sódio e de potássio e excreção urinária de potássio de indivíduos saudáveis, mas a natriurese teve uma tendência a ser maior com a ingestão de carne, embora sem significância estatística (KONTESSIS et al., 1990). Já em hipertensos, pode ocorrer significativa redução na natriurese após a administração de proteína (COTTONE et al., 1994; HE et al., 2005).

O aumento da natriurese, acompanhado da excreção urinária aumentada de cloreto e redução na excreção urinária de potássio, provavelmente está relacionado aos mecanismos de controle da TFG. Assim, embora alguns estudos façam uma possível associação da natriurese aumentada após a ingestão protéica com dopamina (WILLIAMS et al., 1986; KUCHEL, 1998), conforme já discutido antes, a explicação mais aceita parece ser aquela relacionada à influência do óxido nítrico (KING, 1995; ERKAN, DEVARAJAN e KASKEL, 2002). Historicamente, o óxido nítrico exerce funções extremamente importantes na regulação do volume urinário e excreção de sódio, alterando a hemodinâmica renal e a absorção de NaCl (cloreto de sódio) e de água pelo néfron. No glomérulo, o óxido nítrico reduz o tônus vascular renal, em parte por dilatação da arteríola aferente, elevando a TFG. Anteriormente, comentou-se que uma das possíveis influências da sobrecarga protéica refere-se à reabsorção proximal de sódio junto com aminoácidos. Todavia, o óxido nítrico tem participação na absorção de NaCl na porção espessa ascendente da alça de Henle, em que NOS neuronal é responsável pela inibição dessa absorção. Desse modo, é possível que tais alterações possam ser, de certa maneira, dissociadas, em razão do maior ou menor efeito dos sistemas antagônicos, como a própria angiotensina II. Ainda que seja descrito que a natriurese relaciona-se a dopamina, óxido nítrico ou aumento do FPR e da TFG, é possível que parte do fenômeno seja efeito dessa redução na absorção de NaCl tubular (HERRERA e GARVIN, 2005). Outra explicação seria a possibilidade de que, em curto prazo, ocorra reajuste do balanço glomérulo tubular (AVIV, HOLLENBERG e WEDER, 2004). Todavia, esses achados necessitam de maiores esclarecimentos.

Conforme relatado anteriormente, um fator limitante da maior parte dos estudos é o número reduzido das amostras, incluindo o nosso estudo, apesar de ter contemplado um dos maiores números de indivíduos. Além disso, outras falhas metodológicas como o esvaziamento vesical incompleto, já citado, também poderia induzir a erros na avaliação da TFG.

Outro fato que pode ser questionado em nosso estudo é o uso da DCE para avaliar a TFG. Sabe-se que o padrão ouro para avaliação da TFG consiste na aferição da depuração de inulina, a qual implica um alto custo, possíveis reações alérgicas, além da dificuldade de sua obtenção. A DCE foi utilizado por Bosch et al. em seus estudos e validado em outros trabalhos que o utilizaram paralelamente à depuração de inulina (DHAENE et al., 1987; DE SANTO et al., 1995). As vantagens em utilizar-se a DCE como um marcador de filtração glomerular incluem a simplicidade do método e a aceitação há vários anos. No entanto, sabe-se que em indivíduos saudáveis a DCE sofre influência da dieta, particularmente da carne vermelha cozida (BOSCH, 1995), o que limita o seu uso, principalmente quando há ingestão de carne, restrição dietética de proteína e influência de certas drogas, como a cimetidina e a trimetoprina, dificuldades com a coleta de urina, imprecisão e diferenças de métodos laboratoriais, além de outras situações como a idade, o sexo feminino, a atividade física e a desnutrição (LEVEY, PERRONE e MADIAS, 1988; LEVEY, 1993). Ademais, em indivíduos com filtração glomerular muito baixa, a secreção tubular de creatinina aumenta muito, podendo interferir na depuração endógena, superestimando a TFG em pacientes renais crônicos (ZATZ, 2002). Assim, cuidados como manutenção de uma ingestão hídrica adequada durante todo o experimento, amostra mista de homens e mulheres, índice de massa corporal que indicasse eutrofia ou no máximo pré-obesidade e seleção cuidadosa dos fatores de exclusão do trabalho (portadores de nefropatia, gestantes, indivíduos em uso de medicação) foram considerados em nosso estudo, além da orientação nutricional de uma dieta normocalórica e normoprotéica que deveria ser seguida nas 24 horas antecedentes a cada dia de teste.

Assim, talvez mais importante do que verificar alterações na TFG seja identificar os indivíduos respondedores e não respondedores, por meio de estudos de caráter crônico e seqüencial, com uma amostra maior, que pudessem confirmar se um indivíduo é sempre responsivo ou não à carga protéica, independentemente da qualidade dela.

Caso a uniformidade da resposta individual seja caracterizada, estudos prospectivos em diferentes populações (diabéticos, renais crônicos, vegetarianos, hipertensos, obesos) deveriam ser realizados, a fim de avaliar os efeitos das diferentes fontes protéicas na função renal, bem como conhecer o benefício da dieta hipoprotéica nesses distintos grupos, pois somente os indivíduos responsivos necessitariam de dietas hipoprotéicas nas fases mais precoces da DRC, visto que as mesmas, em geral, estão associadas ao comprometimento do estado nutricional, em longo prazo.

6 CONCLUSÕES

Os efeitos da ingestão de isolado protéico de soja e de caseína na TFG e na excreção urinária de eletrólitos e de albumina, em indivíduos saudáveis, foram os seguintes:

- A ingestão de ambos os isolados protéicos não alterou significativamente a TFG;
- A ingestão de caseína induziu a um aumento na natriurese.

São necessários estudos individuais seqüenciais que visem confirmar ou afastar a suscetibilidade individual à ingestão de proteínas.

REFERÊNCIAS

- ALVESTRAND, A.; BERGSTRÖM, J. Glomerular hyperfiltration after protein intake, during glucagon infusion, and insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone: deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. **Lancet**, v.1, n.8370, p.195-197, Jan. 1984.
- AMIEL, C. et al. La reserve fonctionnelle rénale. **La Revue du Praticien**, v.42, n.4, p.413-416, Feb. 1992.
- AMORE, A. et al. Single kidney function: effect of acute protein and water loading on microalbuminuria. **The American Journal of Medicine**, v.84, n.4, p.711-717, Apr. 1988.
- ANDERSON, J. W. et al. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.68, n.6, p.S1347-S1353, Dec. 1998.
- ANDERSON, J. W.; JOHNSTONE, B. M.; COOK-NEWELL, M. E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. **The New England Journal of Medicine**, v.333, n.5, p.276-282, Aug. 1995.
- ANDERSON, J. W.; SMITH, B. M.; WASHNOCK, C. S. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.70, n.3, p.S464-474, Sep. 1999.
- ANDERSON, S.; BRENNER, B. M. Effects of aging on the renal glomerulus. **The American Journal of Medicine**, v.80, p.435-442, Mar. 1986.
- ANDO, A. et al. Effects of dietary protein intake on renal function in humans. **Kidney International Supplement**, v.27, p.S64-S67, Nov. 1989.
- APPEL, L. J. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. **The New England Journal of Medicine**, v.336, n.16, p.1117-1123, Apr. 1997.
- ARAUJO, M.; WELCH, W. J. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v.15, n.1, p.72-77, Jan. 2006.
- AUKEMA, H. M.; HOUSINI, I. Dietary soy protein effects on disease and IGF-I in male and female Han:SPRD-cy rats. **Kidney International**, v.59, n.1, p.52-61, Jan. 2001.
- AVIV, A.; HOLLENBERG, N. K.; WEDER, A. B. Sodium glomerulopathy: tubuloglomerular feedback and renal injury in African Americans. **Kidney International**, v.65, n.2, p.361-368, Feb. 2004.
- AZADBAKHT, L. et al. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.57, n.10, p.1292-1294, Oct. 2003.

BAILLY, C.; ROINEL, N.; AMIEL, C. PTH-like glucagon stimulation of Ca and Mg reabsorption in Henle's loop of the rat. **The American Journal of Physiology**, v.246, n.2, p.F205-F212, Feb. 1984.

BARSOTTI, G. et al. A low-nitrogen low-phosphorus Vegan diet for patients with chronic renal failure. **Nephron**, v.74, n.2, p.390-394, 1996.

BERG, U.; BOHLIN, A. B.; APERIA, A. Short-term effect of low and high protein intake on renal function in children with renal disease. **Acta Paediatrica Scandinavica**, v.76, n.2, p.288-292, Mar. 1987.

BERGSTRÖM, J.; AHLBERG, M.; ALVESTRAND, A. Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subjects. **Acta Medica Scandinavica**, v.217, n.2, p.189-196, 1985.

BEUKHOF, H. R. et al. Effect of low-dose dopamine on effective renal plasma flow and glomerular filtration rate in 32 patients with IgA glomerulopathy. **American Journal of Nephrology**, v.5, n.4, p.267-270, 1985.

BILO, H. J. et al. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. **Nephron**, v.53, n.3, p.181-187, 1989.

BOSCH, J. P. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.381-385, Sep. 1995.

BOSCH, J. P. et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. **American Journal of Medicine**, v.75, n.6, p.943-950, Dec. 1983.

BOSCH, J. P. et al. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. **The American Journal of Medicine**, v.81, n.5, p.809-815, Nov. 1986.

BOUBY, N. et al. Role of the urinary concentrating process in the renal effects of high protein intake. **Kidney International**, v.34, n.1, p.4-12, Jul. 1988.

BREGMAN, R. Papel da ingestão de proteínas e lipídeos na filtração glomerular normal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.19, n.1, p.42-46, 1997.

BRENNER, B. M. AMGEN International Prize: the history and future of renoprotection. **Kidney International**, v.64, n.4, p.1163-1168, Oct. 2003.

BRENNER, B. M.; LAWLER, E. V.; MACKENZIE, H. S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. **Kidney International**, v.49, n.6, p.1774-1777, Jun. 1996.

BRENNER, B. M.; MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. **The New England Journal of Medicine**, v.307, n.11, p.652-659, Sep. 1982.

CABRAL, P. C.; DINIZ, A. S.; ARRUDA, I. K. G. Avaliação nutricional de pacientes em hemodiálise. **Revista de Nutrição**. Campinas, v.18, n.1, p. 29-40, jan./fev. 2005.

CASTELLINO, P.; CODA, B.; DEFRONZO, R. A. Effect of amino acid infusion on renal hemodynamics in humans. **The American Journal of Physiology**, v.251, n.1, F132-F140, Jul. 1986.

CHAN, A. Y. et al. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. **The Journal of Clinical Investigation**, v.81, n.1, p.245-254, Jan. 1988.

CIRILLO, M. et al. Effects of a meat meal on renal sodium handling and sodium balance. **Mineral and Electrolyte Metabolism**, v.24, n.4, p.279-284, 1998.

CLARIS-APPIANI, A. et al. Proximal tubular function and hyperfiltration during amino acid infusion in man. **American Journal of Nephrology**, v.8, n.2, p.96-101, 1988.

COLOME, M. F. et al. Evaluation of maximal filtration capacity and renal functional reserve by an oral protein-loading test in adults and children. **Nephrologie**, v.8, n.4, p.197-204, 1987.

COTTONE, S. et al. The renal functional reserve in recently diagnosed essential hypertension. **Clinical Nephrology**, v.41, n.4, p.219-224, Apr. 1994.

CUPISTI, A. et al. Effect of a soy protein diet on serum lipids of renal transplant patients. **Journal of Renal Nutrition**, v.14, n.1, p.31-35, Jan. 2004.

CUTLER, J. A.; OBARZANEK, E. Nutrition and blood pressure: is protein one link? Toward a strategy of hypertension prevention. **Annals of Internal Medicine**, v.143, n.1, p.74-75, Jul. 2005.

D'AMICO, G. et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. **Lancet**, v.339, n.8802, p.1131-1134, May 1992.

DE NICOLA, L.; BLANTZ, R. C.; GABBAI, F. B. Nitric oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat. **The Journal of Clinical Investigation**, v.89, n.4, p.1248-1256, Apr. 1992.

DE SANTO, N. G. et al. The renal hemodynamics response following a meat meal in children with chronic renal failure and in healthy controls. **Nephron**, v.56, n.2, p.136-142, 1990.

DE SANTO, N. G. et al. Renal response to an acute oral protein load in healthy humans and in patients with renal disease or liver cirrhosis. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.433-448, Sep. 1995.

DE SANTO, N. G. et al. Effect of an acute oral protein load on renal acidification in healthy humans and in patients with chronic renal failure. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.8, n.5, p.784-792, May 1997.

DELLES, C. et al. The role of nitric oxide in the regulation of glomerular haemodynamics in humans. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.19, n.6, p.1392-1397, Jun. 2004.

DHAENE, M. et al. Renal functional reserve of transplanted kidneys. **Nephron**, v.44, n.2, p.157-158, 1986.

DHAENE, M. et al. Effects of acute protein loads of different sources on glomerular filtration rate. **Kidney International Supplement**, v.32, p.S25-S28, Oct. 1987.

- EKNOYAN, G. et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. **Kidney International**, v.66, n.4, p.1310-1314, Oct. 2004.
- ERKAN, E.; DEVARAJAN, P.; KASKEL, F. Role of nitric oxide, endothelin-1, and inflammatory cytokines in blood pressure regulation in hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v.40, n.1, p.76-81, Jul. 2002.
- FERREIRA, R. A. S. Soja: além do valor nutricional é muito utilizada na prevenção de várias doenças. **Nutrição Brasil**, v.1, n.3, p.177-186, 2002.
- FINCO, D.; COOPER, T. L. Soy protein increases glomerular filtration rate in dogs with normal or reduced renal function. **The Journal of Nutrition**, v.130, n.4, p.745-748, Apr. 2000.
- FLANIGAN, W. J. et al. Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins and allograft recipients. **American Journal of Surgery**, v.116, n.5, p.788-794, Nov. 1968.
- FOUQUE, D. et al. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.15, n.12, p.1986-1992, Dec. 2000.
- FRIEDLANDER, G. et al. Glucagon secretion is essential for aminoacid-induced hyperfiltration in man. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.5, n.2, p.110-117, 1990.
- FRIEDMAN, E. A. Consequences and management of hyperphosphatemia in patients with renal insufficiency. **Kidney International Supplement**, v.95, p.S1-S7, Jun. 2005.
- FUIANO, G. et al. Early detection of progressive renal dysfunction in patients with coronary artery disease. **Kidney International**, v.68, n.6, p.2773-2780, Dec. 2005.
- GABBAI, F. B. Renal reserve in patients with high blood pressure. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.482-487, Sep. 1995.
- GABBAI, F. B. et al. Role of angiotensin in the regulation of renal response to proteins. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.396-404, Sep. 1995.
- GEORGE, J. et al. Renal functional reserve in kidney donors assessed in different settings using scintigraphy. **Nephron**, v.73, n.2, p.154-157, 1996.
- GIN, H. et al. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. **Nephron**, v.57, n.4, p.411-415, 1991.
- GRADY, R. W.; NOVICK, A. C. Hyperfiltration of renal injury: pathophysiology and clinical implications. **Urology**, v.47, n.2, p.273-283, Feb. 1996.
- HE, J. et al. Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v.143, n.1, p.1-9, Jul. 2005.
- HEBERT, L. A. et al. Renoprotection: one or many therapies? **Kidney International**, v.59, n.4, p.1211-1226, Apr. 2001.

HELLERSTEIN, S. et al. Timed-urine collections for renal clearance studies. **Pediatric Nephrology**, v.21, n.1, p.96-101, Jan. 2006.

HERRERA, M.; GARVIN, J. L. Recent advances in the regulation of nitric oxide in the kidney. **Hypertension**, v.45, n.6, p.1062-1067, Jun. 2005.

HERRERA-ACOSTA, J. et al. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas suprime la reserva funcional renal en pacientes con nefropatía lúpica. **Revista de Investigación Clínica**, v.39, n.2, p.107-114, Apr.-Jun. 1987.

HIRSCHBERG, R. et al. Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in hemodynamics. **Kidney International**, v.33, n.6, p.1147-1155, Jun. 1988.

HIRSCHBERG, R. et al. The delayed effect of growth hormone on renal function in humans. **Kidney International**, v.35, n.3, p.865-870, Mar. 1989.

HOLM, E. A.; SOLLING, K. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal insufficiency: a review of the literature. **Journal of Internal Medicine**, v.239, n.2, p.99-104, Feb. 1996.

HOSTETTER, T. H. Human renal response to a meat meal. **The American Journal of Physiology**, v.250, n.4, p.F613-618, Apr. 1986.

HOSTETTER, T. H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. **The American Journal of Physiology**, v.241, n.1, p.F85-F93, Jul. 1981.

HOSTETTER, T. H.; RENNKE, H. G.; BRENNER, B. M. Compensatory renal hemodynamic injury: a final common pathway of residual nephron destruction. **American Journal of Kidney Diseases**, v.1, n.5, p.310-314, Mar. 1982a.

HOSTETTER, T. H.; RENNKE, H. G.; BRENNER, R. M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. **The American Journal of Medicine**, v.72, n.3, p.375-380, Mar. 1982b.

IDEURA, T. et al. Effect of nonsupplemented low-protein diet on very late stage CRF. **American Journal of Kidney Disease**, v.41, n.3, Suppl. 1, p.S31-S34, Mar. 2003.

IHLE, B. U. et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. **The New England Journal of Medicine**, v.321, n.26, p.1773-1777, Dec. 1989.

JONES, M. G.; LEE, K.; SWAMINATHAN, R. The effect of dietary protein on glomerular filtration rate in normal subjects. **Clinical Nephrology**, v.27, n.2, p.71-75, Feb. 1987.

JONES, S. L.; VIBERTI, G. Renal functional reserve in subjects with diabetes mellitus. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.475-481, Sep. 1995.

KASISKE, B. L. et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. **American Journal of Kidney Diseases**, v.31, n.6, p.954-961, Jun. 1998.

KING, A. J. Nitric oxide and the renal hemodynamic response to proteins. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.405-414, Sep. 1995.

KITAZATO, H. et al. Effects of chronic intake of vegetable protein added to animal or fish protein on renal hemodynamics. **Nephron**, v.90, n.1, p.31-36, Jan. 2002.

KLAHR, S. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet of renal disease study group. **The New England Journal of Medicine**, v.330, n.13, p.877-884, Mar. 1994.

KNIGHT, E. L. et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. **Annals of Internal Medicine**, v.138, n.6, p.460-467, Mar. 2003.

KNOFF, R. F. et al. Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids. **The American Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.25, p.1140-1144, Aug. 1965.

KONTESSIS, P. et al. Renal, metabolic and hormonal responses to intake of animal and vegetable proteins. **Kidney International**, v.38, n.1, p.136-144, Jul. 1990.

KONTESSIS, P. et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**, v.18, n.9, p.1233-1240, Sep. 1995.

KOPPLE, J. D. et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. **Kidney International**, v.57, n.4, p.1688-1703, Apr. 2000.

KRIZ, W. Adenosine and ATP: traffic regulators in the kidney. **The Journal of Clinical Investigation**, v.114, n.5, p.611-613, Sep. 2004.

KRIZ, W.; LEHIR, M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. **Kidney International**, v.67, n.2, p.404-419, Feb. 2005.

KUCHEL, O. Differential catecholamine responses to protein intake in healthy and hypertensive subjects. **The American Journal of Physiology**, v.275, n.4, p.R1164-R1173, Oct. 1998.

LANG, F. et al. Renal hemodynamic response to intravenous and oral amino acids in animals. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.415-418, Sep. 1995.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. Uma introdução às proteínas. In: _____. **Princípios de bioquímica**. São Paulo: Sarvier, 1995. v.1. p.99-117.

LENTINE, K.; WRONE, E. M. New insights into protein intake and progression of renal disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v.13, n.3, p.333-336, May 2004.

LEVEY, A. S. Assessing the effectiveness of therapy to prevent the progression of renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v.22, n.1, p.207-214, Jul. 1993.

LEVEY, A. S. 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**, v.10, n.11, p.2426-2439, Nov. 1999.

LEVEY, A. S.; PERRONE, R. D.; MADIAS, N. E. Serum creatinine and renal function. **Annual Review of Medicine**, v.39, p.465-490, Feb. 1988.

LEVINE, M. M. et al. Effect of protein on glomerular filtration rate and prostanoid synthesis in normal and uremic rats. **The American Journal of Physiology**, v.251, n.4, p.F635-F641, Oct. 1986.

LEVY, M.; STARR, N. L. The mechanism of glucagon-induced natriuresis in dogs. **Kidney International**, v.2, n.2, p.76-84, Aug. 1972.

LEWIS E. J. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v.345, n.12, p.861-869, Sep. 2001.

LI, P. K. et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop of Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. **Kidney International Supplement**, v.94, p.S2-S7, Apr. 2005.

LOCATELLI, F. et al. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. **Lancet**, v.337, n.8753, p.1299-1304, Jun. 1991.

LUYCKX, V. A.; MARDIGAN, T. A. High-protein diets may be hazardous for the kidneys. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.19, n.10, p.2678-2679, Oct. 2005.

MACISAAC, R. J.; JERUMS, G.; COOPER, M. E. New insights into the significance of microalbuminuria. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v.13, n.1, p.83-91, Jan. 2004.

MADDOX, D. A. et al. Protective effects of a soy diet in preventing obesity-linked renal disease. **Kidney International**, v.61, n.1, p.96-106, Jan. 2002.

MAHAN, L. K.; ARLIN, M. T. Proteínas. In: _____. **KRAUSE: alimentos, nutrição e dietoterapia**. 8.ed. São Paulo: Roca, 1995. p.57-70.

MALLICK, N. P. Dietary protein and progression of chronic renal disease. **British Medical Journal**, v.309, n.6962, p.1101-1102, Oct. 1994.

MARTINEZ, R. M. et al. Soy isoflavonoids exhibit in vitro biological activities of loop diuretics. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.68, n.6, p.S1354-S1357, Dec. 1998.

MARTINS, C. et al. **Manual de dietas hospitalares**. Curitiba: Nutroclínica, 2001. 278 p.

MATTHEWS, D. E. Proteínas e aminoácidos. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**, 9.ed. São Paulo: Manole, 2003. v.1. p.13-52.

MATTSON, D. L.; MEISTER, C. J.; MARCELLE, M. L. Dietary protein source determines the degree of hypertension and renal disease in the Dahl salt-sensitive rat. **Hypertension**, v.45, n.4, p.736-741, Apr. 2005.

MEEK, R. L. et al. Amino acids induce indicators of response to injury in glomerular mesangial cells. **American Journal Physiology. Renal Physiology**, v.285, n.1, F79-F86, Jul. 2003.

MESSINA, M.; GARDNER, C.; BARNES, S. Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: commentary on the fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. **The Journal of Nutrition**, v.132, n.3, p.S547-S551, Mar. 2002.

MITCH, W. E. Dietary therapy in uremia: the impact on nutrition and progressive renal failure. **Kidney International Supplement**, v.75, p.S38-S43, Apr. 2000.

MOGENSEN, C. E. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes and late nephropathy. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v.46, n.3, p.201-206, May 1986.

MOLITCH, M. E. et al. Diabetic nephropathy. **Diabetes Care**, v.26, Suppl. 1, p.S94-S98, Jan. 2003.

MOORHEAD, J. F. et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. **Lancet**, v.2, n.8311, p.1309-1311, Dec. 1982.

MORITZ, K. M. et al. Reduced renal reserve and increased cardiac output in adult female sheep uninephrectomized as fetuses. **Kidney International**, v.67, n.3, p.822-828, Mar. 2005.

NAKAMURA, H. et al. Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetic patients. **Diabetes Care**, v.16, n.8, p.1071-1075, Aug. 1993.

NARINS, R. G.; CORTES, P. The role of dietary protein restriction in progressive azotemia. **The New England Journal of Medicine**, v.330, n.13, p.929-930, Mar. 1994.

NAVAR, L. G.; BELL, P. D., BURKE, P. J. Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation. **Kidney International Supplement**, v.12, p.S157-S164, Aug. 1982.

NEVALA, R. et al. Soy based diet attenuates the development of hypertension when compared to casein based diet in spontaneously hypertensive rat. **Life Sciences**, v.66, n.2, p.115-124, 2000.

OKAMURA, T.; MIYAZAKI, M. TODA, N. Response of isolated dog blood vessels to glucagon. **European Journal of Pharmacology**, v.125, n.3, p.395-401, Jun. 1986.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Necessidades de energia e proteína**. São Paulo: Roca, 1998. 225p.

ORITA, Y. et al. Skim soy protein enhances GFR as much as beefsteak protein in healthy human subjects. **Clinical and Experimental Nephrology**, v.8, n.2, p.103-108, Jun. 2004.

ORTH, S. R. et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. **Kidney International**, v.54, n.3, p.926-931, Sep. 1998.

PALMER, B. F. Disturbances in renal autoregulation and the susceptibility to hypertension-induced chronic kidney disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, v.328, n.6, p.330-343, Dec. 2004.

PASSOS, V. M.; BARRETO, S. M.; LIMA-COSTA, M. F. Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in a Brazilian community: the Bambui Health and Ageing Study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.36, n.3, p.393-401, Mar. 2003.

PEDRINI, M. T. et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease: a meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v.124, n.7, p.627-632, Apr. 1996.

PETERSON, J. C. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. **Annals of Internal Medicine**, v.123, n.10, p.754-762, Nov. 1995.

PITTS, R. F. The effects of infusing glycine and of varying protein intake on renal hemodynamics in the dog. **American Journal of Physiology**, v.142, n.3, p.355-365, 1944.

PREMEN, A. J. Splanchnic and renal haemodynamic responses to intraportal infusion of glucagon. **The American Journal of Physiology**, v.253, n.6, p.F1105-F1112, Dec. 1987.

PREMEN, A. J. et al. Renal vascular response to amino acids: effects of pancreatectomy. **The American Journal of Physiology**, v.258, n.5, p.F1154-F1163, May 1990.

RAIJ, L. End-organ susceptibility as a determinant of renal disease in hypertension. **Kidney International**, v.64, n.5, p.1923-1032, Nov. 2003.

REISIN, E. et al. A low-calorie unrestricted protein diet attenuates kidney damage in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. **American Journal of Nephrology**, v.19, n.3, p.433-440, 1999.

REMUZZI, G., RUGGENENTI, P.; PERICO, N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. **Annals of Internal Medicine**, v.136, n.8, p.604-615, Apr. 2002.

REMUZZI, G.; BERTANI, T. Pathophysiology of progressive nephropathies. **The New England Journal of Medicine**, v.339, n.20, p.1448-1456, nov. 1998.

RODRIGUEZ-ITURBE, B.; HERRERA, J.; GARCIA, R. Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. **Lancet**, v.2, n.8453, p.461-464, Aug. 1985.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.26, n.3, supl. 1, p.1-3, ago. 2004.

RUGGENENTI, P. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. **Lancet**, v.365, n.9463, p.939-946, Mar. 2005a.

RUGGENENTI, P. et al. Kidney prevention recipes for your office practice. **Kidney International Supplement**, v.94, p.S136-S141, Apr. 2005b.

RUGIU, C., OLDRIZZI, L.; MASCHIO G. Renal reserve in patients with solitary kidneys. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.468-474, Sep. 1995.

RULE, A. D. et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. **Annals of Internal Medicine**, v.141, n.12, p.929-937, Dec. 2004.

SAKEMI, T. et al. Attenuating effect of a semipurified alcohol extract soy protein on glomerular injury in spontaneous hypercholesterolemic male Imai rats. **American Journal of Kidney Diseases**, v.37, n.4, p.832-837, Apr. 2001.

SCHENA, F. P.; GESUALDO, L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.16, Suppl. 1, p.S30-S33, Mar. 2005.

SCHIEPPATI, A; REMUZZI, G. The June 2003 Barry M. Brenner Comgan lecture. The future of renoprotection: frustration and promises. **Kidney International**, v.64, n.6, p.1947-1955, Dec. 2003.

SEGASOTHY, M.; PHILLIPS, P. A. Vegetarian diet: panacea for modern lifestyle diseases? **QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians**, v.92, n.9, p.531-544, Sep. 1999.

SENEY, F. D; WRIGHT, F. S. Dietary protein suppresses feedback control of glomerular filtration in rats. **The Journal of Clinical Investigation**, v.75, n.2, p.558-568, Feb. 1985.

SGARBIERI, V. C. **Proteínas em alimentos protéicos**: propriedades, degradações e modificações. São Paulo: Varela, 1996. 517 p.

SIMON, A. H. et al. Renal haemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.13, n.9, p.2261-2264, Sep. 1998.

SOROKA, N. et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. **Nephron**, v.79, n.2, p.173-180, 1998.

STRAZZULLO, P.; GALLETI, F; BARBA, G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. **Hypertension**, v.41, n.5, p.1000-1005, May 2003.

TEIXEIRA, S. R.; TAPPENDEN, K. A.; ERDMAN, J. W. Altering dietary protein type and quantity reduces urinary albumin excretion without affecting plasma glucose concentrations in BKS.cg-m +Lepr^{db}/+Lepr^{db} (db/db) mice. **The Journal of Nutrition**, v.133, n.3, p.673-678, Mar. 2003.

TEPLAN, V. et al. Individualized supplemented low-protein diet in patients with chronic kidney failure. **Vnitr Inverted Question Markni Lekar Inverted Question Markstivi**, v.40, n.10, p.623-627, Oct. 1994.

TER WEE, P. M. et al. Testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution. **Nephron**, v.41, n.2, p.193-199, 1985.

TER WEE, P. M. et al. Renal hemodynamics during separate and combined infusion of amino acids and dopamine. **Kidney International**, v.29, n.4, p.870-874, Apr. 1986.

TESCHAN, P. E. et al. Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. **Clinical Nephrology**, v.50, n.5, p.273-283, Nov. 1998.

THOMAS, D. M.; COLES, G. A.; WILLIAMS, J. D. What does the renal reserve mean? **Kidney International**, v.45, n.2, p.411-416, Feb. 1994.

THOMSON, S. C. et al. Temporal adjustment of the juxtaglomerular apparatus during sustained inhibition of proximal reabsorption. **The Journal of Clinical Investigation**, v.104, n.8, p.1149-1158, Oct. 1999.

TUTTLE, K. R. Renal manifestations of the metabolic syndrome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.20, n.5, p.861-864, May 2005.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM - USRDS. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. **Annual Data Report**, 2004. Chap 2 e 13.

VALLON, V.; BLANTZ, R. C.; THOMSON, S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early type I diabetes mellitus: a tubulo-centric view. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.14, n.2, p.530-537, Feb. 2003.

VEELKEN, R. et al. Nitric oxide synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.11, n.1, p.71-79, Jan. 2000.

VELASQUEZ, M. T.; BHATHENA, S. J. Dietary phytoestrogens: a possible role in renal disease protection. **American Journal of Kidney Disease**, v.37, n.5, p.1056-1068, May 2001.

VERVOORT, G. et al. Glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus results from primary changes in proximal tubular sodium handling without changes in volume expansion. **European Journal of Clinical Investigation**, v.35, n.5, p.330-336, May 2005.

VIBERTI, G. et al. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. **The American Journal of Physiology**, v.253, n.3, p.F388-393, Sep. 1987.

WADA, L.; DON, B. R.; SCHAMBELAN, M. Hormonal mediators amino acid-induced glomerular hyperfiltration in humans. **American Journal of Physiology**, v.260, n.6, F787-F792, Jun. 1991.

WAITZBERG, D. L.; LOGULLO, P. Proteínas. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2000. v.1. p.35-54.

WALSER, M.; HILL, S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? **Journal of the American Society of Nephrology**, v.10, n.1, p.110-116, Jan. 1999.

WETZELS, J. F. et al. Renal hemodynamic effects of a short-term high protein and low protein diet in patients with renal disease. **Clinical Nephrology**, v.30, n.1, p.42-47, Jul. 1988.

WILLIAMS, A. J.; WALLS, J. Body composition changes in the subtotaly nephrectomized rat fed differing dietary proteins. **Nephron**, v.51, n.3, p.384-387, 1989.

WILLIAMS, M. et al. Effect of protein intake on urinary dopamine excretion. Evidence for the functional importance of renal decarboxylation of circulating 3,4-dihydroxyphenylalanine in man. **The Journal of Clinical Investigation**, v.78, n.6, p.1687-1693, Dec. 1986.

WINCHESTER, J. F.; CHAPMAN, A. B. Effect of dietary constituents on renal function. **Kidney International Supplement**, v.27, p.S68-S72, Nov. 1989.

WOODS, L. L. Intrarenal mechanisms of renal reserve. **Seminars in Nephrology**, v.15, n.5, p.386-395, Sep. 1995.

YANG, G. et al. Longitudinal study of soy food intake and blood pressure among middle-aged and elderly Chinese women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.81, n.5, p.1012-1017, May 2005.

ZATZ, R. Insuficiência renal crônica. In: _____. **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Atheneu, 2002. p.283-297.

ZIMMERMAN, L.; ALVESTRAND, A.; BERGSTRÖM, J. Elevated concentration the 5-hydroxytryptamine in ultrafiltrate of human liver vein plasma after infusion of amino acids. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.134, n.3, p.339-403, Nov. 1988.

ZUCCALÁ, A. et al. Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. **Clinical Nephrology**, v.32, n.5, p.229-234, Nov. 1989.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- a) Você, que será provável doador renal intervivo ou voluntário da pesquisa, está sendo convidado a participar de um estudo intitulado **"Os efeitos da ingestão de isolado protéico de soja e de caseína na taxa de filtração glomerular, excreção urinária de eletrólitos e de albumina em indivíduos saudáveis"**.
- b) Sua participação é fundamental, pois é por meio das pesquisas clínicas, como esta, que ocorrem os avanços na medicina.
- c) O objetivo desta pesquisa é avaliar os efeitos do isolado protéico de soja e da caseína, comparando seus efeitos na taxa de filtração glomerular, excreções urinárias de eletrólitos e de albumina, em indivíduos saudáveis, após ingestão via oral.
- d) É necessário fazer exames de sangue e de urina, coletar urina em frasco apropriado e ingerir duas formulações dietéticas específicas: um isolado protéico de soja e um de caseína.
- e) Como em qualquer experimento dietético, você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados ao sabor da dieta, algum desconforto gastrointestinal, além de punções venosas para coleta de sangue.
- f) Não há riscos envolvendo a condução dos exames.
- g) Contudo os benefícios esperados são: maiores elucidações sobre o uso de proteína vegetal em lesão renal e menores restrições protéicas para pacientes com diagnóstico de doença renal crônica, bem como conseqüente melhora do estado nutricional destes pacientes.
- h) A nutricionista Vera Lucia Lumiko Furuata é a responsável pelo trabalho e poderá ser contatada sempre que necessário pelo telefone: (41) 9933 0033.
- i) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- j) A sua participação neste estudo é voluntária. Independentemente do seu consentimento, o atendimento está assegurado.
- l) As informações serão utilizadas de forma confidencial por meio de códigos.
- m) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, dietas, etc) não são da responsabilidade do paciente.
- n) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro

Eu, _____ estou consciente da natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. Eu concordo em participar deste estudo voluntariamente.

Assinatura do paciente ou responsável legal: _____

Data ___/___/___

Nome do pesquisador _____

Data ___/___/___

APÊNDICE 2
PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO

PROTOCOLO

"Os efeitos da ingestão de isolado protéico de soja e de caseína na taxa de filtração glomerular, excreção urinária de eletrólitos e de albumina em indivíduos saudáveis"

Paciente: _____ Registro: _____
 Peso (kg): _____ Altura (cm): _____ IMC (kg/m²): _____ Superfície corporal (m²): _____
 Idade (anos): _____ Data: _____
 Sobrecarga: Vegetal () Animal ()

EXAMES	SANGUE	URINA
1. Uréia (mg/dl)		
2. Creatinina (mg/dl)		
3. Glicemia (mg/dl)		
4. Sódio (mEq/l)		
5. Potássio (mEq/l)		
6. Cloreto (mEq/l)		
7. Volume urinário (ml) - total e volume/min		
8. Clearance de creatinina s/ e c/ correção (ml/min)		
9. Volume globular (%)		
10. Hemoglobina (g/dl)		
11. Microalbuminúria (µg/mg.; µg/mg creat.)		
12. Leucócitos (x10e3/UI)		
13. HDL-colesterol (mg/dl)		
14. Colesterol total (mg/dl)		
15. Triglicérides (mg/dl)		

NOTA: Quando o paciente efetuar coleta de urina de 24 horas, preferencialmente internado, para evitar erros, medir o volume de urina eliminado em 24 horas e dele extrair 2 alíquotas, em recipientes apropriados, uma delas para eletrólitos urinários e outra para microalbuminúria (Medicina Nuclear). Os eletrólitos urinários serão dosados no Laboratório de Análises Clínicas do HC/UFPR.

PROTOCOLO: paciente em jejum e em decúbito supino

- 07:00 horas **Início da Fase Basal** (período de 180 minutos, a partir do tempo "0")
- a. Esvaziamento vesical completo, por micção espontânea (tempo "0");
 - b. Administração de 400 ml de água destilada, V.O.;
 - c. Coleta do volume urinário de 180 minutos nas diferentes micções. A cada micção, administrar água, em volume similar.
- 10:00 horas Término da Fase Basal (180 minutos após o esvaziamento vesical inicial).
- a. Esvaziamento vesical completo, por micção espontânea;
 - b. Coleta das amostras de sangue para os diferentes exames;
 - b. Aferição do volume de urina eliminado e volume/minuto;
 - c. Distribuição da urina em 2 alíquotas: 10 ml para exames bioquímicos (creatinina e eletrólitos) e 2 ml para dosagem de microalbuminúria, em recipientes apropriados e identificados;
 - d. Administração, então, do alimento protéico escolhido, com conteúdo protéico ajustado ao peso (60 minutos).
- 11:00 horas **Início da Fase Experimental.** Repetir todas as etapas da fase 1. Durante 180 minutos (Período Experimental), iniciando com esvaziamento vesical completo, por micção espontânea. Administrar água a cada micção.
- 14:00 horas Encerramento do protocolo, coletando as amostras de sangue, medindo o volume urinário e distribuindo amostras de urina em diferentes alíquotas, conforme o período basal.

EXAMES	BASAL	EXPERIMENTAL
1. Creatinina plasmática (mg/dl)		
2. Sódio plasmático (mEq/l)		
3. Potássio plasmático (mEq/Ll)		
4. Cloreto plasmático (mEq/l)		
5. Volume total de urina - ml		
Volume/minuto (total de minutos da fase)		
6. Creatinina urinária (mg/dl)		
7. Sódio urinário (mEq/l e total)		
8. Potássio urinário (mEq/l e total)		
9. Cloreto urinário (mEq/l e total)		
10. Microalbuminúria (µg/mg creat.)		
11. <i>Clearance</i> de creatinina (ml/min)		
12. <i>Clearance</i> de creatinina corrigido		

FASE BASAL E EXPERIMENTAL

RESULTADOS FINAIS DE EXAMES CORRIGIDOS POR UNIDADES ESPECÍFICAS

EXAMES	BASAL	EXPERIMENTAL
Volume urinário (ml)		
Período de duração da coleta (min)		
Creatinina urinária (mg/dl)		
Creatinina urinária (mg/min)		
Creatinina total de 180 min (mg)		
Creatinina sérica (mg/dl)		
Volume urinário/min (ml/min)		
Depuração da creatinina (não corrigida.)		
Varição da depuração de creatinina (%)	% do Basal	
Microalbuminúria (µg/min)		
Microalbuminúria (µg/mg creat.)		
Sódio urinário (mEq/l)		
Sódio urinário (µEq/mg creat.)		
Varição da excreção do Na ⁺ urinário	% do Basal	
Sódio urinário de 180 minutos (mEq)		
Fração excretada de sódio		
Potássio urinário (mEq/l)		
Potássio urinário (µEq/mg creat.)		
Potássio urinário de 180 minutos		
Cloreto urinário (mEq/l)		
Cloreto urinário (µEq/mg creat.)		
Cloreto urinário de 180 minutos		
Colesterol sérico (mg/dl)		
Triglicérides (mg/dl)		
HDL-colesterol (mg/dl)		
VG (%)		
Hemoglobina (mg/dl)		
Leucócitos (x10 ^{e3} /Ul)		

FÓRMULA DA SUPERFÍCIE CORPORAL

$$\text{Log S} = \text{Log P (kg)} \times 0,425 + \text{Log A (cm)} \times 0,725 + 1,8564$$

DuBois & DuBois, Arch Intern Méd 17, 863, 1916

APÊNDICE 3
PERFIL DA AMOSTRA

PERFIL DA AMOSTRA

VOLUNTÁRIO	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	ALTURA (cm)	SUPERFÍCIE CORPORAL	IMC (kg/m ²)
1	M	32	75,6	162,5	1,8	28,63
2	M	36	76,1	175	1,9	24,85
3	F	40	62,7	159	1,6	24,8
4	M	62	76,1	166,5	1,8	27,45
5	M	33	64,8	165	1,7	23,8
6	M	34	66,1	160	1,7	25,82
7	M	26	75,2	176	1,82	24,28
8	M	22	77,4	172	1,9	26,16
9	M	21	58,6	164	1,62	21,79
10	M	27	61,3	166	1,66	22,24
11	F	23	55,7	161	1,58	21,49
12	F	23	62,5	161	1,66	24,11
13	F	22	53,9	158	1,52	21,59
14	F	25	54,7	164	1,58	20,34
15	M	26	84,3	171	1,96	28,83
16	F	34	44,5	152	1,36	19,26
17	F	25	47,8	150	1,41	21,24
18	F	22	48	164	1,49	18,85
19	F	41	55	147	1,46	25,45
20	F	23	49,7	161	1,5	19,17
21	F	30	61,5	159	1,62	24,33

APÊNDICE 4
EXAMES LABORATORIAIS PERÍODO BASAL SOJA

EXAMES LABORATORIAIS PERÍODO BASAL SOJA

VOLUNTÁRIOS	Hb (g/dl)	VG (%)	LEUCÓCITOS (x10e3/UI)	COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	HDL- COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	GLICOSE (mg/dl)	URÉIA (mg/dl)
1	16,5	46,1	8,220	190	33	408	86	27
2	16,1	45	6,180	187	60	112	85	34
3	13,9	39,1	7,060	172	57	73	71	20
4	17,5	49,4	8,750	201	40	179	88	34
5	16,5	46,4	5,200	153	47	141	79	42
6	14,7	42,4	5,020	165	45	235	79	39
7	14,7	43	7020	170	42	65	95	32
8	14,2	43,2	6,060	167	39	82	89	22
9	16,3	46,1	6,260	208	37	90	78	33
10	16	45,8	5,580	180	40	73	76	26
11	14,1	41,4	8,970	150	55	67	80	27
12	9,4	30,0	6,990	177	63	70	71	27
13	13,9	40,6	7,300	196	63	118	86	14
14	14,4	42	5,500	143	49	69	78	15
15	12,9	37	9,300	122	34	67	75	24
16	15,1	43	7,900	146	64	43	77	15
17	14,8	42,3	4,880	156	47	39	93	26
18	14,8	42,5	9,840	163	64	122	86	19
19	11,8	36,4	7,160	169	51	115	81	21
20	12,7	38,5	7,870	135	49	37	94	32
21	13,9	38,5	8,500	190	68	104	83	34

APÊNDICE 5
EXAMES LABORATORIAIS PERÍODO BASAL CASEÍNA

EXAMES LABORATORIAIS PERÍODO BASAL CASEÍNA

VOLUNTÁRIOS	Hb (g/dl)	VG (%)	LEUCÓCITOS (x10e3/Ul)	COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	HDL- COLESTEROL (mg/dl)	TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	GLICOSE (mg/dl)	URÉIA (mg/dl)
1	16,3	45,9	6,930	172	35	321	84	26
2	16,1	46,3	6,180	182	57	60	85	31
3	13,7	39,4	8,130	157	53	72	86	26
4	18	51,5	7,310	192	40	131	94	30
5	16,5	46,9	6,430	150	54	102	80	35
6	15,7	46,2	6,640	175	48	312	77	29
7	14,5	41,9	6,300	170	48	88	95	32
8	14,1	41,6	5,530	168	41	80	83	24
9	15,4	43,8	5,560	182	40	100	83	30
10	15,1	43,1	5,020	177	45	84	81	25
11	13,7	41,4	8,100	141	54	58	75	27
12	10,2	32,8	7,300	211	74	56	87	19
13	15	43,3	7,450	201	72	108	99	16
14	15,3	44,1	6,120	134	55	52	81	17
15	15,2	44,4	7,630	121	34	87	80	23
16	13,8	42,1	10,640	161	69	40	80	18
17	15,8	45,5	4,740	186	55	50	85	19
18	14,9	44,9	10,500	181	66	137	88	21
19	12,6	39,7	7,320	180	57	166	75	21
20	13,7	39,3	10,480	134	43	27	88	23
21	13,8	39,7	5,240	204	71	94	83	26

ANEXO 1
LISTA DE SUBSTITUIÇÃO DA PIRÂMIDE DE ALIMENTOS

LISTA DE SUBSTITUIÇÃO DA PIRÂMIDE DE ALIMENTOS

ALIMENTO	PORÇÃO (medida caseira)	PORÇÃO (g ou ml)
Leite	1 copo	240 ml
Queijo fresco	2 fatias médias	45 g
Queijo processado	3 fatias finas	60 g
Iogurte	¾ de copo	180 ml
Coalhada	½ xícara	45 g
Leite de soja	1 copo	240 ml
Bife	1 unidade média	90 g
Carne moída	4 colheres de sopa	90 g
Picadinho	4 colheres de sopa	90 g
Almôndegas	2 unidades médias	90 g
Costela de porco	1 unidade grande	90 g
Lombo de porco	1 fatia média	90 g
Pernil de porco	1 fatia média	90 g
Peito de frango	½ peito pequeno	90 g
Coxa de frango	2 unidades médias ou 1 grande	90 g
Sobrecoxa	1 unidade grande	90 g
Frango desfiado	4 colheres de sopa	90 g
Filé de peixe	2 unidades finas ou 1 média	90 g
Posta de peixe	2 pedaços médios	90 g
Sardinha enlatada	2 unidades médias	90 g
Atum enlatado	3 colheres de sopa (escorrido)	90 g
Tofu	½ xícara	30 g
Ovo	1 unidade (gema e clara)	
Presunto magro	2 fatias	30 g
Salsicha	1 ½ unidade ou 5 enlatadas	30 g
Lingüiça	1 unidade pequena	30 g

FONTE: Martins et al. (2001, p.210-211)