

# **EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA ALCALINIZANTE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA ESTÁGIOS 3-5 NÃO DIALÍTICOS E ACIDOSE METABÓLICA**

Lucas Santos Azevedo<sup>1</sup>, Flávia Maria Ribeiro Vital<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Afya Centro Universitário Redentor, Itaperuna, RJ, Brasil.

## **Autor Correspondente**

Nome (email): Flávia Maria Ribeiro Vital

(flavia.vital@uniredentor.edu.br) Filiação: Afya Centro Universitário

Redentor, Itaperuna, RJ, Brasil.

Endereço Institucional: Av. Pres. Dutra, 1155- Cidade Nova, Itaperuna- RJ, 28300-000.

## **Conflito de Interesse**

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse no presente estudo.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus, por iluminar meus caminhos, conceder-me sabedoria nas decisões e força para enfrentar os desafios que surgiram durante esta jornada. À minha mãe, Priscila, por seu amor, dedicação e coragem, sua fé e apoio constante. Ao meu irmão, Pedro, pela amizade sincera, companheirismo. À minha avó, Rosângela, por seu carinho, por suas orações. Meu sincero agradecimento à professora Flávia, minha tutora, pela orientação cuidadosa, paciência e por compartilhar seu conhecimento com generosidade, contribuindo de forma

significativa para meu crescimento acadêmico.

## Resumo

A acidose metabólica crônica, definida por bicarbonato sérico  $<22$  mEq/L, é uma complicação comum na Doença Renal Crônica (DRC) estágios 3-5 não-dialíticos, associada à aceleração da progressão da disfunção renal e à piora da qualidade de vida. Embora a terapia alcalinizante seja recomendada, há uma notável heterogeneidade nos resultados de eficácia e segurança, especialmente em relação à preservação da função renal e aos benefícios funcionais em subgrupos específicos, como idosos. A falta de um consenso robusto sobre o agente ideal e o perfil de paciente que mais se beneficia justifica a necessidade de síntese de evidências. Seus objetivos são avaliar a eficácia e segurança da terapia alcalinizante (bicarbonato, citrato ou novos agentes) versus placebo/cuidados habituais em adultos com DRC estágios 3-5 não-dialíticos e acidose metabólica, focando em desfechos renais e funcionais. Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que compararam terapia alcalinizante oral versus placebo/cuidados habituais em pacientes com DRC estágios 3-5 não-dialíticos e  $\text{HCO}_3^- <22$  mEq/L. Os ECRs foram identificados nas bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane Library (CENTRAL), utilizando termos MeSH e palavras livres como "Chronic Kidney Disease" "Metabolic Acidosis" e "Alkalinizing Therapy". A estratégia de busca resultou e identificou 3183 estudos, dos quais 8 foram incluídos na revisão. Os achados indicam que a terapia alcalinizante é consistentemente eficaz na correção do bicarbonato sérico. Em relação aos desfechos renais, a suplementação com bicarbonato de sódio demonstrou potencial para retardar a progressão da DRC em estudos de longo prazo, mas novos agentes como o veverimer não confirmaram esse benefício. Os oito ensaios clínicos incluídos nesta revisão demonstraram que a terapia alcalinizante, independentemente do agente utilizado, é eficaz na elevação dos níveis séricos de bicarbonato e na correção da acidose metabólica em pacientes com DRC estágios 3–5 não dialíticos. Contudo, o veverimer demonstrou melhorias significativas na função física e qualidade de vida, desfechos que o bicarbonato de sódio não conseguiu replicar em populações mais idosas. A terapia alcalinizante é eficaz na correção da acidose, mas a escolha do agente deve ser individualizada. A suplementação com bicarbonato de sódio deve ser considerada para a preservação da

função renal, enquanto novos agentes podem ser preferíveis para melhorar a qualidade de vida e a tolerabilidade, respondendo à dúvida clínica de que não há um único agente ideal para todos os desfechos e populações. Conclusão: A terapia alcalinizante é eficaz na correção da acidose, mas a escolha do agente deve ser individualizada. A suplementação com bicarbonato de sódio deve ser considerada para a preservação da função renal, enquanto novos agentes podem ser preferíveis para melhorar a qualidade de vida e a tolerabilidade, respondendo à dúvida clínica de que não há um único agente ideal para todos os desfechos e populações.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crônica; Acidose Metabólica; Alcalinizantes; Bicarbonato de Sódio; Qualidade de Vida.

## 1 INTRODUÇÃO

A acidose metabólica crônica é uma alteração do equilíbrio ácido-básico observada com frequência em pacientes com doença renal crônica (DRC) estágios 3-5 não-dialíticos, definida por bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3^-$ ) persistentemente menor que 22 mEq/L e resultante da redução da excreção renal de ácidos e da produção insuficiente de bicarbonato pelo rim (DI IORIO *et al.*, 2019). A presença de acidose metabólica na DRC tem sido associada a múltiplos efeitos deletérios sistêmicos, aceleração da perda da função renal, aumento do catabolismo proteico e da perda de massa magra, desmineralização óssea, alterações na atividade do sistema renina-angiotensina e associação com maior mortalidade, o que torna sua correção uma intervenção de elevado interesse clínico (Navaneethan *et al.*, 2019; Melamed; Raphael, 2021).

Fisiologicamente, a incapacidade do rim doente de reabsorver e gerar bicarbonato e de excretar adequadamente os ácidos fixos promove um ambiente interno pró-catabólico e pró-fibrose renal, plausivelmente contribuindo para o alongamento da trajetória de declínio da taxa de filtração glomerular (eGFR) observada em coortes com acidose não tratada (Di iorio *et al.*, 2019; KIM, 2021). Com base nesses mecanismos, a terapia alcalinizante oral,

tradicionalmente com bicarbonato de sódio ou citratos, e mais recentemente com agentes não-sódicos como o polímero veverimer, tem sido testada como estratégia para corrigir a acidose e, hipoteticamente, preservar função renal, massa magra e reduzir eventos adversos a longo prazo (Navaneethan *et al.*, 2019; Mathur *et al.*, 2021; Mathur *et al.*, 2023).

Evidências provenientes de ensaios e meta-análises são heterogêneas, mas importantes. O estudo multicêntrico randomizado UBI (*Use of Bicarbonate in Chronic Renal Insufficiency*) relatou que, em pacientes com DRC estágios 3–5 e acidose leve-moderada, a correção com bicarbonato oral foi associada a menor incidência de duplicação da creatinina, menor necessidade de início de terapia renal substitutiva e redução da mortalidade ao longo de ~30 meses de seguimento (DI IORIO *et al.*, 2019). Revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios randomizados indicam que a suplementação alcalina oral ou a redução da carga ácida dietética aumenta os níveis séricos de bicarbonato e está associada a um declínio mais lento da eGFR e a redução do risco de progressão para doença renal terminal, resultados apontados com grau de certeza variando de baixo a moderado, dependendo do desfecho e da qualidade dos estudos (Navaneethan *et al.*, 2019).

Contudo, achados contrários surgiram em estudos posteriores e em populações específicas. O estudo placebo-controlado BiCARB, em idosos com DRC avançada e acidose leve, mostrou que o tratamento com bicarbonato não melhorou a função física ou a qualidade de vida, não trouxe ganhos claros em função renal e esteve associado a mais eventos adversos e piores resultados de custo-efetividade nesse grupo (Bicarb study group, 2020). Ensaios piloto (BASE Pilot) comparando doses de bicarbonato demonstraram boa tolerabilidade e separação farmacodinâmica de bicarbonato, porém deixaram perguntas sobre doses ótimas e sinais iniciais de alterações urinárias que podem demandar cautela em seguimentos mais longos (Raphael *et al.*, 2020). Além disso, estudos com agentes não-sódicos, como os estudos com veverimer, demonstraram aumento do bicarbonato sérico e melhora em medidas de função física em alguns subgrupos, mas o grande ensaio

VALOR-CKD não confirmou redução da progressão da DRC em 12–24 meses quando avaliado por desfechos renais primários, ressaltando que a separação de bicarbonato entre grupos e a magnitude do efeito são cruciais para detectar benefícios clínicos (Mathur *et al.*, 2023; Mathur *et al.*, 2021).

Há também evidência de que intervenções dietéticas alcalinizantes (frutas e vegetais) podem reproduzir efeitos fisiológicos semelhantes ao bicarbonato oral, preservando a eGFR e reduzindo marcadores urinários de lesão renal em estudos de médio prazo, o que abre espaço a estratégias não farmacológicas para redução da carga ácida e manejo da acidose metabólica em DRC (Goraya *et al.*, 2014). Em contrapartida, a terapia alcalinizante não é isenta de riscos, potencial de retenção de sódio, edema, alterações pressóricas e eventuais aumentos de albuminúria foram descritos em alguns estudos e devem ser monitorados, especialmente em populações com comorbidades cardiovasculares ou sensibilidade ao sódio (Navaneethan *et al.*, 2019; Bicarb study group, 2020).

Dada a contradição de resultados promissores e achados neutros/negativos, variando conforme desenho, população (idade, estágio de DRC), agente estudado (bicarbonato, citrato, veverimer), magnitude da correção de bicarbonato e duração do seguimento, torna-se essencial realizar uma revisão sistemática e meta-análise focada exclusivamente em ensaios clínicos randomizados com seguimento mínimo de 12 meses que comparem terapia alcalinizante oral (bicarbonato, citratos ou novos agentes neutralizantes de ácido) versus placebo/cuidados rotineiros em adultos com DRC estágios 3–5 não-dialíticos e  $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$ . Esse trabalho permitirá estimar com maior precisão o efeito da correção da acidose sobre desfechos primários (mortalidade, declínio da eGFR, duplicação da creatinina, início de terapia renal substitutiva) e secundários relevantes (hospitalizações, eventos adversos, pressão arterial, alterações eletrolíticas e parâmetros funcionais), além de identificar dose ideal, perfil populacional que tende a se beneficiar ou ter mais danos (idosos x muito idosos >80 anos x adultos), consolidando evidência para guiar prática clínica e políticas de saúde (Navaneethan *et al.*, 2019; DI IORIO *et*

*al.*, 2019; Mathur *et al.*, 2023).

## **2. Metodologia**

### **2.1 Tipo de revisão**

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança da terapia alcalinizante em pacientes com doença renal crônica estágios 3–5 não dialíticos e acidose metabólica ( $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$ ), utilizando métodos padronizados, seguindo as diretrizes do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins *et al.*, 2022).

### **2.2 Estratégia de busca**

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline via PubMed, EMBASE e CENTRAL da Cochrane Library, utilizando termos específicos relacionados à temática do estudo. Foram utilizados descritores Medical Subject Headings (MeSH) e palavras livres, combinados por operadores booleanos, de forma a abranger todas as variantes terminológicas pertinentes:

("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Kidney Disease"[Mesh] OR chronic kidney disease OR CKD OR chronic renal failure ) AND ( "Acidosis, Metabolic"[Mesh] OR "Acidosis, Renal Tubular"[Mesh] OR metabolic acidosis ) AND ( "Sodium Bicarbonate"[Mesh] OR "Bicarbonates"[Mesh] OR "Citrates"[Mesh] OR "Citric Acid"[Mesh] OR bicarbonate OR sodium bicarbonate OR citrate therapy OR alkali therapy OR alkalinizing therapy )

### **2.3 Critérios de inclusão**

Foram incluídos nesta revisão apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo adultos diagnosticados com doença renal crônica estágios 3 a 5 não dialíticos, apresentando acidose metabólica definida como bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3^-$ )  $< 22$  mEq/L.

Os estudos elegíveis compararam terapia alcalinizante oral (bicarbonato de sódio, citrato ou novos agentes neutralizantes de ácido) *versus* placebo ou cuidados habituais, independentemente da dose utilizada, desde que em monoterapia.

Os desfechos de interesse incluem:

Primários: mortalidade, declínio da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), duplicação da creatinina sérica, progressão para doença renal terminal ou necessidade de terapia renal substitutiva.

Secundários: eventos cardiovasculares, alterações na massa magra, parâmetros de qualidade de vida, perfil de segurança (eventos adversos, alterações eletrolíticas, pressão arterial, hospitalizações).

### **2.4 Critérios de exclusão**

Serão excluídos estudos com delineamento cross-over, ECRs cluster-randomizados, populações mistas nas quais não seja possível extrair dados isolados para pacientes com DRC estágios 3–5 não dialíticos e acidose metabólica ( $\text{HCO}_3^- < 22$  mEq/L), estudos com co-intervenções não balanceadas entre os grupos, publicações com dados insuficientes para calcular as medidas de efeito, e população em diálise, transplantados renais ou sem acidose metabólica no início do estudo.

## **2.5 Seleção dos estudos para inclusão**

O processo de seleção dos estudos foi conduzido com o auxílio do software RAYYAN e apresentado através do fluxograma PRISMA, com as devidas justificativas para a exclusão, em caso de serem artigos duplicados nas diferentes bases de dados, e após a análise do título, resumo e/ou da leitura do artigo na íntegra para verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão. Uma tabela resumo com as características de cada estudo incluído foi construída contendo autor e ano da publicação, características da população, da intervenção e os desfechos analisados. Um resumo por desfecho proposto nesta revisão também foi conduzido.

## **2.6 Extração e síntese dos dados**

A análise dos dados seguiu uma abordagem qualitativa, estruturada em três etapas principais: organização, síntese temática e identificação de padrões e contradições. Inicialmente, os dados extraídos de cada estudo foram organizados em tabelas, contendo informações sobre: autor e ano de publicação; desenho do estudo (local e país onde foi realizado); características da população (tamanho da amostra, idade, sexo); detalhes da intervenção (tipo de terapia alcalinizante utilizada bicarbonato de sódio, citrato ou novos agentes via de administração, dose inicial e regime de titulação, frequência e duração do uso, tempo de acompanhamento para análise dos desfechos); e, finalmente, os desfechos avaliados, classificados em dicotômicos (como progressão para doença renal terminal e incidência de eventos adversos) e contínuos (como variação da eGFR, pressão arterial, massa magra, marcadores bioquímicos e qualidade de vida).

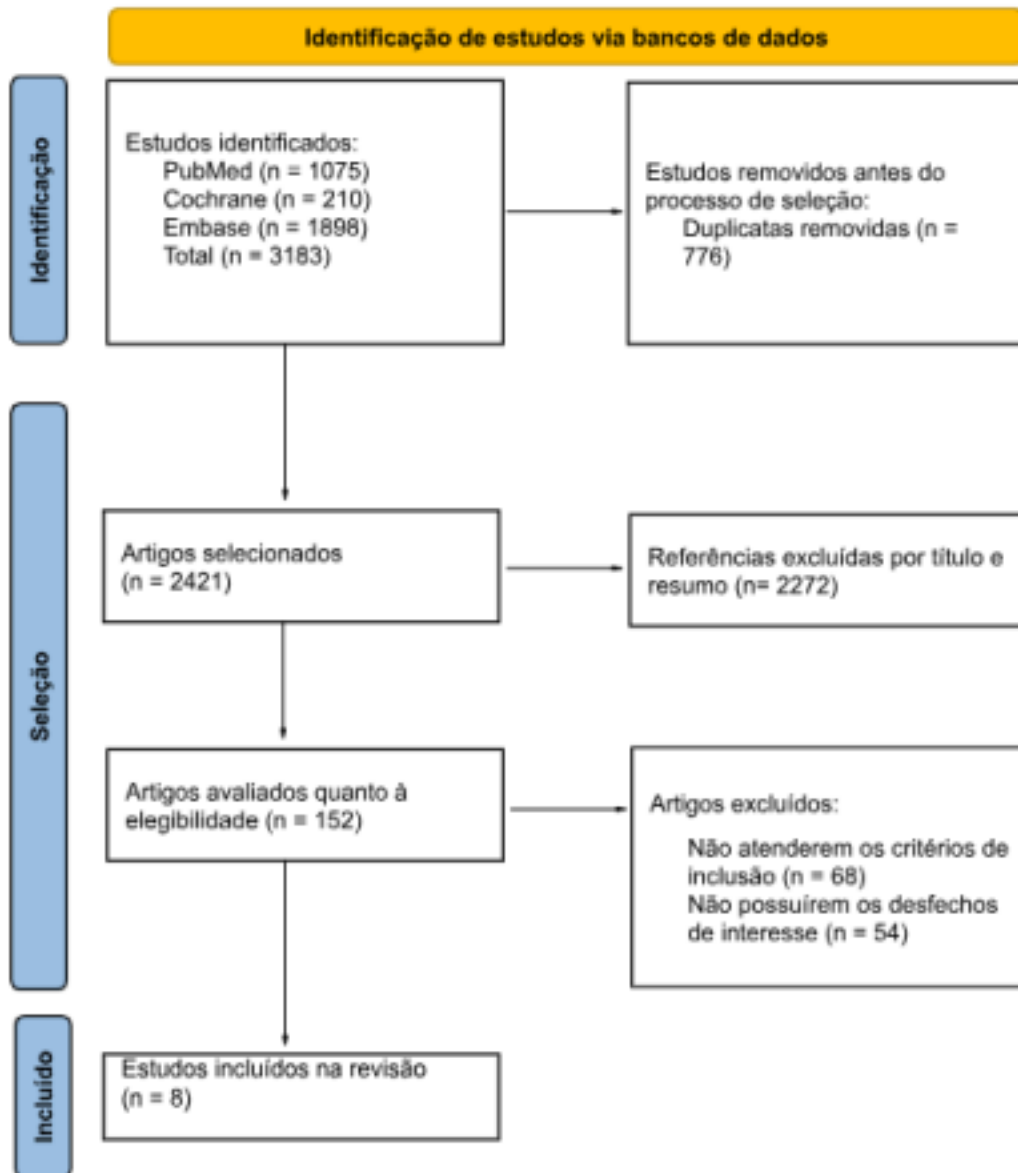
Em seguida, a síntese será conduzida por desfechos específicos. Para

função renal, os resultados foram comparados entre estudos, destacando-se variáveis como tipo e dose da terapia alcalinizante, valores basais de bicarbonato sérico e eGFR, além da metodologia de avaliação. A segurança e tolerabilidade será abordada mediante categorização de eventos adversos por frequência (leves, moderados, graves) e tipo (cardiovasculares, gastrintestinais, edema, alterações eletrolíticas), comparando-se perfis entre diferentes doses, formulações e populações. Por fim, a eficácia em subgrupos será explorada mediante estratificação dos resultados de acordo com variáveis como estágio da DRC, presença de diabetes ou hipertensão, valores mais baixos de bicarbonato na linha de base ou maior risco cardiovascular, buscando identificar potenciais modificadores de efeito.

### **3. Resultados**

A busca nas bases de dados evidenciou um total de 3183 estudos, sendo 1075 do PubMed, 210 da Cochrane e 1898 da Embase. Ao final, 8 estudos foram incluídos na revisão. O processo de seleção dos estudos está detalhado no fluxograma PRISMA (Figura 1).

#### **Figura 1. Fluxograma PRISMA da triagem e seleção dos estudos**



**Fonte: autores**

Os estudos foram conduzidos em diversos países, incluindo Romênia, Reino Unido, Estados Unidos e múltiplos estudos multicêntricos, abrangendo um total de 2813 participantes. As características dos estudos incluídos são apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1. Características da população dos estudos.**

<b>Autor (Ano) e País</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Características da População</b>	<b>Características da Intervenção</b>
Sorohan et al. (2024) Romênia	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico, paralelo, controlado e não cego	124 pacientes	Idade média de 57,66 anos, 56,5% do sexo masculino.	O grupo citrato de sódio recebeu citrato de sódio em pó 1997 mg/dia caso bicarbonato sérico estivesse entre 19 e 22 mmol/L ou 1997 mg duas vezes ao dia se o nível de bicarbonato sérico fosse < 18 mmol/L. Os pacientes do grupo bicarbonato de sódio receberam 1 comprimido de 600 mg de bicarbonato de sódio/dia.
Tangri et al. (2024) Multicêntrico (35 países)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	1480 pacientes	Idade média de 65 anos, 58% do sexo masculino.	A dose inicial do medicamento em estudo foi de 6 g de veverimer uma vez ao dia (dois pacotes por dia) ou placebo uma vez ao dia.
Wesson et al. (2019). Multicêntrico	Extensão de 40 semanas, multicêntrica, randomizada, cega, controlada por placebo de um estudo principal de 12 semanas	196 pacientes	Idade média de 62 anos (desvio padrão ≈12 anos), sendo 51% com 65 anos ou mais. Predomínio do sexo masculino (60–62%). A maioria dos participantes era branca (96–99%), com pequena representação de pessoas negras ou afro-americanas (1–4%). A maior parte era proveniente da Europa (87–95%), com menor proporção dos Estados Unidos (5–13%). O índice de massa corporal médio variou entre 27,9 e 28,6 kg/m <sup>2</sup> .	A dose do medicamento do estudo no estudo principal foi de 6 g de veverimer uma vez ao dia (dois sachês por dia) ou placebo uma vez ao dia.
Witham et al. (2020) Reino Unido	Ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego, controlado por placebo (BiCARB RCT)	300 participantes	Adultos com idade ≥ 60 anos. Idade média de 74 anos, 29% do sexo feminino.	Bicarbonato de sódio oral (500 mg três vezes ao dia, aumentando para 1 g três vezes ao dia se bicarbonato sérico < 22 mmol/L em 3 meses) versus placebo.
Goraya et al. (2013), EUA	Ensaio clínico randomizado	71 pacientes	Idade média de 54,2 ± 5,4 anos no grupo HCO <sub>3</sub> e 54,4 ± 5,3 anos no grupo frutas e vegetais. A proporção de homens foi semelhante entre os grupos, sendo 57/21/14 no grupo HCO <sub>3</sub> e 55/23/14 no grupo frutas e vegetais. O peso corporal médio foi de 84,1 ± 5,0 kg no grupo HCO <sub>3</sub> e 78,0 ± 5,3 kg no grupo frutas e vegetais.	1 ano de NaHCO <sub>3</sub> oral diário a 1.0 mEq/kg por dia (n=35) ou frutas e vegetais dosados para reduzir o ácido dietético pela metade (n=36).
de Brito-Ashurst et al. (2009), Reino Unido	Ensaio clínico randomizado	134 pacientes	Idade média aproximada de 55 anos (54,77 ± 2,34 anos) e bicarbonato (54,78 ± 2,56 anos). A distribuição por sexo foi equilibrada (51–52%). Em relação à raça, 52% dos participantes eram brancos, enquanto 48% foram classificados como negros ou asiáticos.	A suplementação oral de bicarbonato de sódio foi administrada na dosagem de 1,82 ± 0,80 g/dia, enquanto o grupo controle recebeu o tratamento padrão.

Autor (Ano) e País	Tipo de Estudo	Amostra	Características da População	Características da Intervenção
Mathur et al. (2022), Multicêntrico	Subanálise de ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo (Fase 3)	77 mulheres	Idade média de 62,9 (12,1) anos no grupo veverimer e 61,7 (11,9) anos no grupo placebo. O sexo masculino correspondeu a 68 (60%) e 51 (62%). A maioria era branca 113 (99%) no grupo veverimer e 79 (96%) no grupo placebo. Quanto à região, 108 (95%) e 71 (87%) eram da Europa, e 6 (5%) e 11 (13%) dos EUA, respectivamente.	A dose inicial do medicamento em estudo no estudo principal foi de 6 g de veverimer uma vez ao dia (dois pacotes por dia) ou placebo uma vez ao dia (dois pacotes por dia).
Wesson et al. (2020), Multicêntrico	Subanálises de subgrupos de um ensaio clínico randomizado, cego, controlado por placebo (TRCA-301E, Fase 3)	196 pacientes	Idade média foi de 65,1 (11,2) anos, com 51% de homens. No grupo com UACR > 300 mg/g, a idade média foi de 59,3 (12,1) anos, e 71% dos participantes eram do sexo masculino.	Veverimer versus placebo, com titulação da dose para atingir bicarbonato sérico normal.

RCT = Ensaio Clínico Randomizado; NaHCO<sub>3</sub> = Bicarbonato de Sódio; veverimer = Polímero não absorvível, ligante de ácido clorídrico; UACR = Razão Albumina-Creatinina Urinária; ScaRB-RCT = Ensaio Clínico Randomizado ScaRB; TRCA-301E = Ensaio Clínico de Fase 3 TRCA-301E; IMC = Índice de Massa Corporal; mmol/L = milimoles por litro; mg/dia = miligramas por dia; g/dia = gramas por dia; kg/m<sup>2</sup> = quilogramas por metro quadrado; pó = formulação farmacêutica em pó.

Os desfechos analisados nos estudos incluídos e seus respectivos achados principais estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Desfechos e principais achados dos estudos.

Autor (Ano), País do Estudo	Desfechos Analisados (com dados específicos)	Conclusões
Sorohan <i>et al.</i> (2024), Romênia	Varição média da TFG, variação média do nível de citrato de sódio e o bicarbonato de sódio têm efeito de bicarbonato sérico, diminuição da TFG em 30%, diminuição da TFG em 50%, diálise, morte ou hospitalização prolongada e um desfecho combinado. P=,20	O citrato de sódio e o bicarbonato de sódio têm efeito semelhante na diminuição da função renal, ambos melhoram o nível de bicarbonato sérico, mas o bicarbonato de sódio está associado a taxas mais altas de descontinuação da medicação devido a eventos adversos.
Tangri <i>et al.</i> (2024), Multicêntrico (35 países)	Desfecho composto de progressão da DRC (desenvolvimento de DRT, declínio sustentado na DRC. A separação de TFG de ≥40% ou morte por insuficiência renal). P pode ter dificultado o teste da hipótese. = 0.90	O tratamento com veverimer não retardou a progressão da DRC. A separação de bicarbonato menor do que o esperado.
Wesson <i>et al.</i> (2019), Multicêntrico (Bulgária, Geórgia, Hungria, Sérvia,	Segurança; concentrações de bicarbonato sérico; função física (KDQOL-PFD e teste de levantar da cadeira). Aumento do bicarbonato (≥4 mmol/L ou normalização) na semana 52 (63% vs 38%,	O veverimer corrigiu de forma segura e eficaz a acidez metabólica e melhorou as medidas subjetivas e objetivas da função física.

Eslovênia, Ucrânia, EUA)	p=0.0015). Melhora no KDQOL-PFD (diferença de 12.1 pontos, p<0.0001). Melhora no tempo do teste de levantar da cadeira (diferença de 2.9s, p<0.0001).
Witham <i>et al.</i> (2020), Reino Unido	Pontuação da Short Physical Performance Battery O bicarbonato de sódio oral não melhorou uma série de (desfecho primário), qualidade de vida relacionada medidas de saúde em pessoas com idade ≥ 60 anos com DRC à saúde, antropometria, velocidade de caminhada categoria 4 ou 5 e acidose leve, e é improvável que seja de 6 minutos, força de preensão, função renal, custo-efetivo para uso no NHS neste grupo de pacientes. marcadores de remodelação óssea, pressão arterial e peptídeo natriurético cerebral p = 0.29). Eventos adversos. Início da terapia de substituição renal (p = 0.53).
Goraya <i>et al.</i> (2013), EUA	TFGe, melhora da acidose metabólica, índices Um ano de frutas e vegetais ou NaHCO <sub>3</sub> em indivíduos com DRC estágio 4 resultou em TFGe que não foi diferente, foi associado a PTCO <sub>2</sub> maior que o basal e foi associado a índices urinários de lesão renal menores que o basal. Frutas e vegetais melhoram a acidose metabólica e reduzem a lesão renal na DRC estágio 4 sem produzir hipercalcemia.
de Brito-Ashurst <i>et al.</i> (2009), Reino Unido	Taxa de declínio do CrCl, proporção de pacientes A suplementação de bicarbonato retardou a taxa de progressão com declínio rápido do CrCl (>3 ml/min por 1.73 da insuficiência renal para DRET e melhorou o estado m <sup>2</sup> /ano), DRET (CrCl <10 ml/min) P = 0.60, nutricional entre pacientes com DRC. O declínio do CrCl foi ingestão de proteína dietética, aparência de mais lento com a suplementação de bicarbonato (5.93 versus nitrogênio proteico normalizado, albumina sérica 1.88 ml/min 1.73 m <sup>2</sup> ; P < 0.0001). Menos pacientes (P = 0.76) e circunferência muscular do braço suplementados com bicarbonato experimentaram progressão rápida (9 versus 45%; RR 0.15; P < 0.0001) e desenvolveram DRET (6.5 versus 33%; RR 0.13; P < 0.001).
Mathur <i>et al.</i> (2022), Multicêntrico (7 países)	Aumento do bicarbonato sérico (5.4 vs 2.2 O vererimer foi eficaz no tratamento da acidose metabólica em mmol/L, P < 0.0001), melhora da função física mulheres com DRC e melhorou significativamente como elas se relatada pela paciente (KDQoL-PFD: +13.2 vs sentiam e funcionavam. -5.2, P < 0.0031) e objetiva (teste de sentar e levantar: P = 0.0002).
Wesson <i>et al.</i> (2020), Multicêntrico (EUA, Canadá)	Aumento do bicarbonato sérico, melhora da O vererimer tratou eficazmente a acidose metabólica e função física (KDQOL-PFD e teste de sentar e melhorou a função física independentemente da albuminúria. levantar 5 vezes).(p < 0.001).

Os achados dos oito estudos incluídos na revisão narrativa demonstram resultados variados e, em alguns casos, conflitantes, no que tange ao tratamento da acidose metabólica em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC).

A progressão da DRC foi um desfecho primário em diversos estudos, com resultados mistos. O estudo de de Brito-Ashurst e colaboradores. (2009) demonstrou um benefício significativo da suplementação de bicarbonato, retardando a taxa de declínio do Clearance de Creatinina (CrCl) (5.93 vs 1.88 ml/min 1.73 m<sup>2</sup>; P < 0.0001) e reduzindo a proporção de pacientes que progrediram rapidamente ou desenvolveram Doença Renal em Estágio Terminal (DRET). Em contraste, o estudo de fase 3 com vererimer (Tangri e

colaboradores., 2024) não demonstrou que o tratamento retardou a progressão da DRC. O estudo de Sorohan e colaboradores (2024) indicou que tanto o citrato de sódio quanto o bicarbonato de sódio tiveram efeito semelhante na diminuição da função renal.

A correção do nível de bicarbonato sérico foi um desfecho consistentemente positivo com as intervenções. Sorohan e colaboradores. (2024) e Goraya e colaboradores. (2013) observaram melhora no nível de bicarbonato sérico tanto com bicarbonato de sódio quanto com citrato de sódio ou dieta rica em frutas e vegetais, respectivamente. Os estudos que avaliaram o veverimer (Wesson e colaboradores., 2019; Mathur e colaboradores., 2022; Wesson e colaboradores., 2020) também relataram eficácia na correção da acidose metabólica, com Mathur e colaboradores. (2022) reportando um aumento significativo do bicarbonato sérico (5.4 vs 2.2 mmol/L,  $p < 0.0001$ ) em mulheres com DRC.

A melhora na função física e na qualidade de vida foi um achado notável em estudos com o veverimer. Wesson e colaboradores. (2019) e Mathur e colaboradores. (2022) relataram melhorias significativas em medidas subjetivas (KDQOL-PFD) e objetivas (teste de levantar da cadeira) da função física. Wesson e colaboradores. (2020) confirmou que o veverimer melhorou a função física independentemente da albuminúria. Por outro lado, o estudo BiCARB RCT (Witham e colaboradores., 2020) não encontrou melhora em uma série de medidas de saúde, incluindo a pontuação da Short Physical Performance Battery, em idosos com DRC avançada e acidose leve tratados com bicarbonato de sódio oral.

O estudo de Sorohan e colaboradores. (2024) apontou que, embora o bicarbonato de sódio e o citrato de sódio tivessem efeitos renais semelhantes, o bicarbonato de sódio estava associado a taxas mais altas de descontinuação da medicação devido a eventos adversos. A segurança do veverimer foi destacada por Wesson e colaboradores. (2019), que o considerou seguro e eficaz.

Ensaio mais antigos com bicarbonato de sódio, como o de Brito-Ashurst

et al. (2009), relataram benefício significativo na redução do declínio da taxa de filtração glomerular (TFGe) e na melhora do estado nutricional, enquanto estudos mais recentes, como o BiCARB RCT (Witham et al., 2020), não confirmaram esses efeitos em populações idosas, observando inclusive maior taxa de eventos adversos leves.

#### **4. Discussão**

A presente revisão narrativa da literatura, que incluiu oito ensaios clínicos e subanálises e usa 2 autores externos: Leon & Tangri (2020), KDIGO (2012), reforça a importância da correção da acidose metabólica em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), mas revela uma complexidade nos desfechos clínicos. Os achados demonstram que as terapias alcalinas (bicarbonato de sódio, citrato de sódio e o ligante de ácido clorídrico veverimer) são eficazes na correção dos níveis séricos de bicarbonato. No entanto, o impacto na progressão da DRC e na função física se mostrou heterogêneo. Enquanto a suplementação com bicarbonato de sódio demonstrou um efeito significativo no retardo da progressão da insuficiência renal em um estudo de longo prazo (de Brito-Ashurst *et al.*, 2009), a principal evidência de um novo agente (veverimer) não confirmou esse benefício (Tangri *et al.*, 2024). Por outro lado, o veverimer demonstrou melhorias consistentes na função física e na qualidade de vida relacionada à saúde, um desfecho que o bicarbonato de sódio não conseguiu replicar em populações mais idosas (Witham *et al.*, 2020). Tais resultados sublinham que a correção da acidose, por si só, pode não ser o único fator determinante na preservação da função renal, mas que a escolha do agente e as características da população-alvo influenciam diretamente nos benefícios clínicos observados.

Os resultados desta revisão se alinham parcialmente com o consenso clínico estabelecido, que reconhece a acidose metabólica como um fator de risco independente para a progressão da DRC (Leon & Tangri, 2020). As

diretrizes clínicas, como as da KDIGO, recomendam o tratamento da acidose metabólica (bicarbonato sérico  $<22$  mEq/L) com álcalis orais, primariamente para retardar a progressão da doença (KDIGO, 2012).

A divergência observada entre os estudos de de Brito-Ashurst *et al.* (2009) e Tangri *et al.* (2024) no desfecho de progressão da DRC gera uma hipótese crucial: o benefício na progressão renal pode estar mais relacionado ao tempo de intervenção e à severidade da acidose do que apenas ao agente alcalinizante. O estudo de de Brito-Ashurst *et al.* utilizou bicarbonato de sódio por um período de dois anos, em pacientes com acidose mais pronunciada (16 a 20 mmol/L), obtendo sucesso na redução da taxa de declínio do CrCl. Em contraste, o estudo com veverimer, embora tenha corrigido a acidose, pode ter sido insuficiente em termos de duração ou de magnitude de correção para impactar o desfecho renal de forma significativa.

Outra hipótese relevante surge da diferença nos achados de função física. O veverimer consistentemente melhorou a função física e a qualidade de vida (Wesson *et al.*, 2019; Mathur *et al.*, 2022), enquanto o bicarbonato de sódio falhou em fazê-lo no estudo BiCARB RCT (Witham *et al.*, 2020). A literatura externa sugere que a acidose metabólica contribui para o catabolismo proteico e a disfunção muscular em pacientes com DRC (Wesson *et al.*, 2019). O veverimer, como um ligante de ácido clorídrico, pode ter um mecanismo de ação que modula o ambiente gastrointestinal de forma diferente do bicarbonato de sódio, potencialmente minimizando efeitos colaterais gastrointestinais que podem comprometer a adesão e, conseqüentemente, a percepção de bem-estar e a capacidade física do paciente (Liu *et al.*, 2021). Além disso, a falha do bicarbonato no BiCARB RCT pode ser explicada pela população estudada (idosos  $\geq 60$  anos com DRC avançada), um grupo onde a fragilidade e a sarcopenia já são prevalentes e de difícil reversão (Trivellato *et al.*, 2022).

A comparação entre citrato de sódio e bicarbonato de sódio (Sorohan *et al.*, 2024) levanta a questão da segurança. O achado de que o bicarbonato de sódio está associado a taxas mais altas de descontinuação devido a eventos adversos é apoiado por revisões que destacam a tolerabilidade gastrointestinal

como um desafio comum na terapia alcalina oral. O citrato, ao ser metabolizado, pode ser mais bem tolerado, oferecendo uma alternativa válida, embora a preocupação com a carga de sódio permaneça para ambos os agentes.

Esta revisão narrativa de literatura apresenta algumas limitações inerentes à natureza dos estudos incluídos e ao processo de revisão. Primeiramente, a heterogeneidade dos estudos é uma limitação significativa. Os estudos variaram amplamente em termos de desenho (ensaios clínicos, subanálises, estudos de extensão), população (estágios graves de DRC, idades e etnias), e intervenções (bicarbonato de sódio, citrato de sódio, veverimer).

Em segundo lugar, a falta de padronização nos desfechos dificultou a comparação direta. Embora todos abordassem a acidose metabólica, os desfechos renais variaram entre declínio do CrCl, progressão para DRET e desfechos compostos.

## **5. Conclusão**

A correção da acidose metabólica em pacientes com Doença Renal Crônica é uma estratégia terapêutica eficaz na normalização dos níveis séricos de bicarbonato. Contudo, o impacto na progressão da doença renal e na melhoria da função física e qualidade de vida é dependente do agente alcalinizante utilizado e das características da população. Enquanto a suplementação de bicarbonato de sódio demonstra potencial para retardar a progressão da DRC, novos agentes como o veverimer podem oferecer vantagens significativas na melhoria da função física e tolerabilidade. A escolha da intervenção deve, portanto, ser individualizada, considerando a prioridade clínica (preservação renal versus qualidade de vida), efeitos adversos e o perfil de segurança e tolerabilidade do paciente.

## 6. Referências

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; *et al.* **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 6.3 ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2022. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.

DI IORIO, B. R.; BELLASI, A.; RAPHAEL, K. L.; SANTORO, D.; AUCELLA, F.; GAROFANO, L.; *et al.* Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. **Journal of Nephrology**, v. 32, n. 6, p. 989–1001, 2019. DOI: 10.1007/s40620-019-00656-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31598912>

NAVANEETHAN, S. D.; SHAO, J.; BUYASSE, J.; *et al.* Effects of treatment of metabolic acidosis in CKD: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, p. 1011–1020, 2019. DOI: 10.2215/CJN.13091118. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196951>

BiCARB study group. Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **BMC Med**. 2020 Apr 9;18(1):91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268897>

RAPHAEL, K. L.; ISAKOVA, T.; IX, J. H.; RAJ, D. S.; WOLF, M.; FRIED, L. F.; *et al.* A randomized trial comparing the safety, adherence, and pharmacodynamic profiles of two doses of sodium bicarbonate in CKD: the BASE Pilot Trial. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, p. 161–174, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6934992>

GORAYA, N.; KELLENBERGER, S.; WESSON, D. E.; *et al.* Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 CKD with fruits and vegetables or oral bicarbonate preserves eGFR. ***Clinical Journal of the American Society of Nephrology***, v. 9, n. 4, p. 714–721, 2014. DOI: 10.2215/CJN.09430913. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694986>

MATHUR, V. S.; WESSON, D. E.; TANGRI, N.; *et al.* Effects of veverimer on serum bicarbonate and physical function in women with chronic kidney disease and metabolic acidosis: subgroup analyses and RCT data. ***BMC Nephrology***, v. 23, n. 82, 2021. DOI: 10.1186/s12882-022-02690-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216581/>

MATHUR, Vandana S.; BUSHINSKY, David A.; TANGRI, Navdeep; KLÆRNER, Gitte; LI, Eileen; PARSELL, David; STASIV, Yevgen; WALKER, Michael; WESSON, Donald E.; WHEELER, Darren C.; PERKOVIC, Vedran; INKER, Lesley A. *Design and population of the VALOR-CKD study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of veverimer in slowing progression of chronic kidney disease in patients with metabolic acidosis.* ***Nephrology Dialysis Transplantation***, [local de publicação], v. 38, n. 6, p. 1448–1458, 2023. DOI: 10.1093/ndt/gfac289. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36331426/>

MELAMED, M. L.; RAPHAEL, K. L. Metabolic acidosis in CKD: a review of recent findings. ***Kidney Medicine***, v. 3, n. 2, p. 267–277, 2021. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.12.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33851122/>

KIM, Hyo Jin. *Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment.* ***Electrolyte Blood Press***, Seoul, v. 19, n. 2, p. 29–37, dez. 2021. DOI: 10.5049/EBP.2021.19.2.29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003283/>

GROUP, T. Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB):

a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Kidney International**, v. 97, n. 6, p. 1243-1253, Jun. 2020.

WITHAM MD. *et al.* Sodium bicarbonate to improve physical function in patients over 60 years with advanced chronic kidney disease: the BiCARB RCT. **Kidney International**, v. 97, n. 6, p. 1243-1253, Jun. 2020.

DE BRITO-ASHURST I. *et al.* Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 10, p. 2075-2084, Oct. 2009.

GORAYA N. *et al.* A Comparison of Treating Metabolic Acidosis in CKD Stage 4 Hypertensive Kidney Disease with Fruits and Vegetables or Sodium Bicarbonate. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, n. 6, p. 896-903, Jun. 2013.

MATHUR VS. *et al.* Effects of veverimer on serum bicarbonate and physical function in women with chronic kidney disease and metabolic acidosis: a subgroup analysis from a randomised, controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 37, n. 1, p. 110-119, Jan. 2022.

WESSON DE. *et al.* Effects of veverimer on serum bicarbonate and physical function in patients with chronic kidney disease and metabolic acidosis are independent of albuminuria: subgroup analyses from a randomized trial. **Kidney International Reports**, v. 5, n. 1, p. 10-19, Jan. 2020.

TANGRI N. *et al.* VALOR-CKD: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial Evaluating Veverimer in Slowing Progression of CKD in Patients with Metabolic Acidosis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 35, n. 1, p. 167-179, Jan. 2024.

WESSON DE. *et al.* A Blinded, Placebo-Controlled Extension to Study TRCA-301 to Evaluate the Long-term Safety and Durability of Effect of TRC101 in Subjects With Chronic Kidney Disease and Metabolic Acidosis. **Kidney International Reports**, v. 4, n. 1, p. 10-19, Jan. 2019.

PHAN O. *et al.* Sodium citrate versus sodium bicarbonate for metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. **Journal of Nephrology**, v. 31, n. 6, p. 899-905, Dec. 2018.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.

LIU, W. *et al.* Efficacy and safety of veverimer in the treatment of metabolic acidosis caused by chronic kidney disease: a meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.643128. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.643128/pdf>. Acesso em: 26 out. 2025.

TRIVELLATO, P. T. *et al.* Efeito de diferentes tratamentos para acidose metabólica na doença renal crônica não dialítica: uma revisão sistemática e meta-análise. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 17, e63273, 2022. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/demetra/article/view/63273>. Acesso em: 26 out. 2025.