

## INFLUÊNCIA DE SIMBIÓTICOS NA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES COM DRC

\*Nathália Aline Pereira de Souza  
Emanuele Barros Domingos Vasconcelos  
Luana Oliveira da Silva  
Fernanda Gomes Barbosa  
Cristhyane Costa de Aquino  
\*nathalia.souza@aluno.unifametro.edu.br

Área Temática: Alimentos, nutrição e saúde

Encontro Científico: VIII Encontro de Monitoria e Iniciação Científica

### RESUMO

**Introdução:** Estudos apontam uma relação entre microbiota intestinal disbiótica e pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), essa alteração é presente devido ao aumento excessivo de cepas que produzem toxinas urêmicas (UT, do inglês “uremic toxins”). As UT está estabelecida com progressão da DRC e complicações cardiovasculares. Dessa forma o simbióticos pode intervir de forma terapêutica na redução das UT e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com DRC.

**Objetivo:** Investigar, por meio de revisão de literatura, a influência dos simbióticos na microbiota de pacientes com DRC.

**Métodos:** Foram analisados artigos nas bases de dados "PubMed" e “SciELO”, com delineamento de estudos de ensaio clínico, com corte temporal de 2010 a 2020 para avaliar os efeitos da suplementação de simbióticos na DRC.

**Resultados:** O artigo observou que diversos estudos demonstraram os efeitos benéficos que a suplementação de probióticos, prebióticos, assim como, os simbióticos trazem para o tratamento da DRC.

**Conclusão/Considerações finais:** Conclui-se que a suplementação de probióticos, prebióticos e simbióticos possui um papel importante e promissor no tratamento da composição de marcadores da função renal, podendo ser eficaz em retardar a progressão da DRC.

**Palavras-chave:** Doença Renal Crônica; Simbióticos; Microbiota Intestinal.

### INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), define a Doença Renal Crônica (DRC) como uma lesão nos rins que persiste por três meses ou mais, geralmente é pouco conhecida pela população, mas são frequentes e graves. Seu último estágio é denominado de “Insuficiência Renal Crônica”, onde é necessário realizar diálise ou transplante renal. O declínio

da taxa de filtração glomerular (TFG) ou proteinúria, caracterizam a DRC, em que os maiores fatores de riscos são diabetes e hipertensão (GIRNDT, 2017).

Considerada um problema de saúde a nível mundial, a DRC é uma das doenças metabólicas mais comum. E observa que a DRC, nos últimos anos, tornou-se de extrema importância, devido a diversos fatores, como o crescimento de casos e os altos custos gerados, que estão cada vez mais associados com uma mortalidade prematura, implicando economicamente e socialmente. (PANIAGUA-SIERRA; GALVÁN-PLATA; 2017). Geralmente, esses pacientes são acometidos também por outras enfermidades, como hipertensão, dislipidemias, problemas cardiovasculares, hepáticos e gastrointestinais. (PLATA *et al*, 2019).

Quando ocorre mudanças tanto na composição e na estruturação do microbioma intestinal, acontece a chamada disbiose, que interfere no fenótipo fisiológico, podendo ocasionar diversas doenças (CHEN *et al*, 2019). Evidências apontam que a microbiota intestinal disbiótica está estabelecida em pacientes com DRC, com produção de UT nefrovasculares, indoxil-sulfato (IS) e p-cresil sulfato (PCS), promovendo risco de progressão da DRC e complicações cardiovasculares (MIKUSIC *et al*, 2020; RAMEZANI *et al*, 2016).

A microbiota intestinal é moldada pela alimentação e estudos demonstram que a recomendação dietética para DRC, com restrição de oxalato e potássio, pode favorecer a disbiose intestinal (ROSSI *et al*, 2014). Os componentes da dieta não digerido são fermentados pelas bactérias no intestino grosso, sendo a fermentação sacarolítica (carboidrato), que é benéfica, com propriedades anti-inflamatórias e a fermentação proteolítica (proteína) - que é fonte das UT, particularmente, IS e PCS, sendo relacionados com a proporção ingerida de macronutrientes da dieta (ROSSI, JOHNSON, CAMPBELL, 2015).

Na DRC há uma anormalidade na assimilação de proteínas, levando ao aumento excessivo de bactérias no cólon, além de que o aumento de tempo colônico é um sintoma presente da patologia, oriundo do tratamento médico (RAMEZANI *et al*, 2016).

Percebe que os precursores das UT são a fermentação de aminoácidos, como fenilalanina, tirosina e triptofano, gerando p-cresol, fenol e indol, onde são conjugados na passagem da parede intestinal ou fígado e resulta em toxinas circulantes, resultando em respostas pro-inflamatórias, estimulação de leucócitos e disfunção endotelial (VITETTA, LINNANE, GOBE, 2013).

Plata *et al* (2019) observa que altas concentrações de ureia alteram a microbiota, oportunizando a diminuição das cepas bacterianas benéficas e o aumento das cepas bacterianas que metabolizam ureia, como também aumento da produção de UT. Sabe-se que a UT propicia vários processos celulares, como estresse oxidativo, inflamação, desenvolvimento de fibrose e apoptose em órgãos, a exemplo do intestino, coração e rins.

Assim, percebe-se a importância da dieta na manutenção do equilíbrio na microbiota intestinal de indivíduos com DRC, esse pensamento vem de 2.000 anos atrás, idealizado pelo médico romano, Pedanius Dioscorides, que almejava combater doença renal por meio do trato gastrointestinal, visando eliminar acúmulo de toxinas (ROSSI, JOHNSON, CAMPBELL, 2015).

Dessa forma, os simbióticos são alvos terapêuticos para inserir na alimentação, com intuito de reduzir as UT e retardar a progressão da DRC. Os probióticos são microrganismos vivos que promovem competição e diminuição das bactérias formadoras das UT; já os prebióticos são componente para fermentação que favorecem no aumento dos probióticos, promove o aumento da fermentação sacarolítica, comparada a proteolítica, diminui o Ph do cólon e aumenta o trânsito colônico, reduzindo o substrato e o tempo para produção das UT (ROSSI, JOHNSON, CAMPBELL, 2015).

Com isso, o objetivo desse estudo é averiguar, por meio de revisão de literatura, a influência dos simbióticos na microbiota de pacientes com DRC.

## METODOLOGIA

O artigo em questão trata-se de uma revisão de literatura em que foi estudado 16 artigos nas bases de dados "PubMed" e "SciELO", pesquisado em inglês e português. Cada artigo foi, criteriosamente, analisado e formulado com corte temporal entre 2010 a 2020, sendo incluídos 7 para o objeto deste estudo. Como critério de inclusão, selecionou-se artigos de estudo randomizados, controlados, duplo-cego que avaliassem a ingestão de simbióticos, prebióticos ou probióticos em pacientes com DRC, fazendo uso de hemodiálise. Excluídos estudos de revisão e estudos fora dos critérios citados. Os descritores utilizados foram "Simbióticos", "doença renal", "microbiota intestinal", "simbióticos e doença renal", "synbiotics", "kidney" e "synbiotics and kidney". O período da pesquisa foi realizado em setembro e outubro de 2020.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos apontam que as UT, em indivíduos em tratamento de hemodiálise (HD), podem estar relacionadas à microbiota intestinal. Assim, Lopes *et al* (2016) analisaram o efeito da

refeição simbiótica nas UT em pacientes em HD. O estudo foi duplo-cego, controlado por placebo, realizado com 58 pacientes divididos aleatoriamente em um grupo que recebeu a refeição simbiótica e um grupo-controle, durante 7 semanas. Foram avaliados os marcadores metabólicos e as UT, em que se concluiu ser o consumo da refeição simbiótica fator de diminuição das UT, do Ph fecal e da concentração de ureia, comparado ao grupo-controle.

Em outra pesquisa, realizada por Guida *et al* (2014), avaliou-se, por meio de estudo duplo-cego controlado por placebo, com 30 pacientes com DRC (estágio 3 e 4), durante um período de 4 semanas, o efeito de simbiótico na microbiota intestinal, visando reduzir as concentrações plasmáticas de UT p-cresol. Concluiu-se que o simbiótico reduziu as concentrações plasmáticas de p-cresil total, contudo, não melhorou os sintomas gastrointestinais presente em pacientes com DRC.

Corroborando, Mora-Cruz *et al* (2015) investigaram, por meio de um estudo controlado randomizado, se a suplementação simbiótica modificou a microbiota intestinal de 18 pacientes com DRC em estágio terminal, divididos em grupo-teste e grupo-controle. No grupo-teste foi suplementado um gel com probióticos (*Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum*), prebióticos (inulina), ácidos graxos e vitaminas, durante 2 meses. A análise da microbiota foi feita pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) de amostras fecais. Concluiu-se que a suplementação favoreceu o aumento da população de *Bifidobacterium* e a preservação do número de *Lactobacillus*. Sabe-se que estas cepas têm um potencial no tratamento da DRC, pois estão relacionadas a diminuição da UT.

De acordo com Pavan (2016), a suplementação de pacientes com prebióticos e probióticos, em conjunto com uma dieta pobre em proteínas, mostrou-se capaz de atrasar a progressão da DRC, foi o que se observou em estudo com 24 pacientes com DRC estável em estágios III a V, sem terapia renal substitutiva durante 12 meses, com o intuito de examinar seus efeitos na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) na DRC. Divididos em 2 grupos, metade dos pacientes receberam 3 comprimidos de prebióticos, suplementando com probióticos todos os dias, com duração de 6 meses e o outro grupo recebeu uma dieta hipoproteica. Constatou-se que a diminuição da TFG foi menor quando suplementados com prebióticos e probióticos, em comparação com aqueles que receberam apenas uma dieta pobre em proteína.

Um outro estudo analisou o efeito dos simbióticos na azotemia em pacientes com DRC. A pesquisa partiu de um ensaio clínico randomizado, com o objetivo de avaliar a função renal e os parâmetros sanguíneos de 66 pacientes com DRC que foram, aleatoriamente, divididos em

2 grupos, em que foram administrados suplementos simbióticos (1000mg/d) e 2 cápsulas de placebo por dia com duração de 6 semanas, em que se concluiu ser a suplementação de simbióticos capaz de reduzir o nível de nitrogênio ureico no sangue (de  $40,80 \pm 22,11$  mg / dL para  $36,14 \pm 20,52$  mg / dL,  $P = 0,01$ ), em pacientes com DRC em estágio III e IV, porém, não obteve efeitos em outros indicadores da função renal (DEHGHANI *et al*, 2016).

Para Meijers *et al* (2010), a ingestão do prebiótico denominado Oligofrutose-inulina é capaz de reduzir as taxas de PCS, assim como as concentrações séricas de pacientes em HD. O estudo de fase I/ II aberto, não randomizado e de centro único, propôs a administração de dose crescente de inulina enriquecida com oligofrutose, durante 4 semanas, tendo sido observadas alterações em níveis séricos de PCS e IS. A análise demonstrou uma redução de 20% nas concentrações séricas de PCS e uma redução também nas taxas de geração de PCS, porém as taxas de geração de IS e as concentrações séricas não foram alteradas de forma significativa.

De acordo com Firouzi *et al* (2015), o efeito da suplementação de células microbianas de múltiplas cepas no perfil renal e hepático em pacientes diabéticos tipo 2 possui um potencial para melhorar os níveis de ureia, principalmente em pacientes com sobrepeso ou obesidade. A investigação partiu de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em que 136 pacientes foram divididos, aleatoriamente, para receber os probióticos ou um placebo durante 12 semanas, porém, a investigação demonstrou que não houve mudanças pela ação dos probióticos em outros marcadores da função renal, como os níveis de sódio e potássio no sangue. Houve um aumento nas concentrações de creatinina em cada grupo, mas podem estar associados pela ingestão de inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (inibidor da ECA).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

Como a disbiose do perfil microbiano intestinal é constantemente associada ao aumento da inflamação na DRC, o presente estudo demonstra que a suplementação de probióticos, prebióticos e simbióticos tem um papel importante como estratégia de tratamento na composição de marcadores da função renal. Além disso, pode ser eficaz em retardar a progressão da DRC, juntamente com recomendações dietéticas apropriadas para cada caso.

Por fim, verificou-se que o uso desses compostos é eficaz em controlar UT e retardar o declínio da TFG na DRC. Porém, a administração desses compostos, por mais promissor que se demonstre em estudos, ainda traz a necessidade de que haja mais pesquisas a

fim de investigar a composição e o potencial da microbiota intestinal em relação a DRC, para elucidar mais claramente o perfil da microbiota intestinal na saúde dos rins.

## REFERÊNCIAS

- CHEN, Yuan-Yuan *et al.* “Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease.” **Journal of translational medicine** v.17, e.1, p.5. 2019. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30602367/>>. Acesso em: 05 out 2020.
- DEGHANI, Hamideh *et al.* “Synbiotic Supplementations for Azotemia in Patients With Chronic Kidney Disease: a Randomized Controlled Trial.” **Iranian journal of kidney diseases**. v.10, n.6, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903994/>>. Acesso em: 05 out 2020.
- FIROUZI, Somayyeh *et al.* “Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial.” **BMC complementary and alternative medicine**. vol.15 e.433. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654906/>>. Acesso em: 06 out 2020.
- GIRNDT, M. “Diagnostik und Therapie der chronischen Nierenerkrankung”. **Internist**, vol. 58, e.3, p. 243–256, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194476/>>. Acesso em: 05 out 2020.
- GUIDA, B. *et al.* Effect of short-term symbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v.24, e.9, p.1043-9, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24929795/>>. Acesso em: 04 out 2020.
- LOPES, Rita de Cássia Stampini Oliveira *et al.* A symbiotic meal included as uremic toxins in hemodialysis: a placebo-controlled trial. **Food Research International**. v.116, p.241-248, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30716942/>>. Acesso em: 04 out 2020.
- KIRSZTAJN, Gianna M. **Doença renal crônica: diagnóstico e prevenção**. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2020. Disponível em: <<https://www.sbn.org.br/noticias/single/news/doenca-renal-cronica-diagnostico-e-prevencao/>>. Acesso em: 06 out 2020.
- MORA-CRUZ, José *et al.* Effects of a symbiotic on the intestinal microbiota in Mexican patients with end-stage kidney disease. **J Ren Nutr**. v.24, e.5, p.330-5, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066654/>>. Acesso em: 05 out 2020.
- MEIJERS, Björn K.I. *et al.* “p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin.” **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association** v. 25, e.1, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692415/>>. Acesso em 04 out 2020.
- MIKUSIC, Natalia Lucía Rukavina; KOUYOUMDZIAN, Nicolás Martín; CHOI, Marcelo Roberto. “Intestinal microbiota and chronic kidney disease: evidence and mechanisms that mediate new communication in the gastrointestinal-renal axis.” **Pflugers Arch - Eur J Physiol**. v.472, p.303–320, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00424-020-02352-x>>. Acesso em: 05 out 2020.
- PANIAGUA-SIERRA, José Ramón; GALVÁN-PLATA, María Eugenia. “Enfermedad renal crónica” [Chronic kidney disease]. **Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social**. v.55, e.2 p.116-7, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697216/>>. Acesso em: 06 out 2020.
- PAVAN, Malleshappa. “Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease.” **Minerva Urol Nefrol**. v.68, e.2, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990390/>>. Acesso em: 03 out 2020.
- PLATA, Consuelo *et al.* The intestinal microbiota and its relationship with chronic kidney disease. **Int Urol Nephrol**. v.51, p.2209–2226, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11255-019-02291-2>>. Acesso em:



CONEXÃO UNIFAMETRO 2020

XVI SEMANA ACADÊMICA

ISSN: 2357-8645

05 out 2020.

RAMEZANI, Ali *et al.* “Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target.” **Jornal americano de doenças renais: o jornal oficial da National Kidney Foundation**. v67, e.3, p.483-98, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408507/>>. Acesso em: 05 out 2020.

ROSSI, Megan *et al.* SYNbiotics facilitating kidney failure by improving intestinal microbiology (SYNERGY): a randomized, placebo-controlled crossover protocol. **BMC nephrology**, v.15, p.106, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-106>>. Acesso em: 04 out 2020.

ROSSI, Megan; JOHNSON, David W.; CAMPBELL, Katrina L. The kidney-intestine axis: implications for nutritional care. **J Ren Nutr**. v.25, e.5, p.399-403, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25812908/>>. Acesso em: 04 out 2020.

VITETTA, Luis; LINNANE, Anthony W.; GOBE, Glenda C. Do trato gastrointestinal (GIT) aos rins: culturas de bactérias vivas (probióticos) mediando reduções dos níveis de toxina urêmica via sinalização de radicais livres. **Toxin**, v.5, n.11, p.2042–2057, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/toxins5112042>>. Acesso em: 04 out 2020.