

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

BRUNA ELLEN GOMES

**TERAPIA NUTRICIONAL NA DISBIOSE INTESTINAL EM
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: uma
investigação dos últimos 10 anos**

Cuité - PB

2022

BRUNA ELLEN GOMES

**TERAPIA NUTRICIONAL NA DISBIOSE INTESTINAL EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA: uma investigação dos últimos 10 anos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Orientadora: Prof.^a Dra. Nilcimelly Rodrigues Donato.

Cuité - PB

2022

G633t Gomes, Bruna Ellen.

Terapia nutricional na Disbiose Intestinal em pacientes com doença renal crônica: uma investigação dos últimos 10 anos. / Bruna Ellen Gomes. -Cuité, 2022.

50 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022. "Orientação: Profa. Dra. Nilcimelly Rodrigues Donato".

Referências.

1. Doença renal crônica. 2. Doença renal. 3. Microbiota intestinal. 4. Disbiose intestinal. 5. Idosos - disbiose intestinal. 6. Idosos - terapia nutricional. 7. Dietoterapia - disbiose intestinal. I. Donato, Nilcimelly Rodrigues. II. Título.

CDU 616.61-008.6(043)

BRUNA ELLEN GOMES

**TERAPIA NUTRICIONAL NA DISBIOSE INTESTINAL EM PACIENTES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA: uma investigação dos últimos 10 anos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Clínica.

Aprovado em 18 de maio de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Nilcimelly Rodrigues Donato
Universidade Federal de Campina Grande
Orientadora

Prof^ª. Dra. Vanessa Bordin Viera
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Prof^ª. Dra. Marília Ferreira Frazão Tavares de Melo
Universidade Federal de Campina Grande
Examinadora

Cuité - PB

2022

À Deus, pais e familiares pelo incentivo e
Apoio prestado. Vocês são a verdadeira
Ascendência em minha vida, referências
De amor, esperança e fortaleza.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

De repente, em abril de 2018 encontrei-me em Cuité-PB, onde tudo era novo: as pessoas, o clima, a vida acadêmica que se iniciara... Um misto de felicidade e incertezas cercaram a minha vida durante o trajeto até aqui, e 4 anos depois, concluo que o percurso não foi fácil, enfrentei obstáculos e renunciei diversos caminhos, para hoje poder desfrutar de um sentimento incabível em mim: a gratidão.

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida, por sempre estar ao meu lado e por me mostrar que o caminho escrito por Ele é lindo e perfeito. Hoje sou capaz de entender que todas as dificuldades enfrentadas foram necessárias para me tornar quem sou. O senhor é minha luz e fortaleza.

Aos meus pais, Álvaro Jandeyr Gomes e Ivonete Ferreira Gomes, que sempre me apoiaram e me impulsionaram a seguir em frente, e que apesar da distância física mantiveram-se presentes em todos os momentos, bons e não tão bons. Obrigada por não medirem esforços para me auxiliar nesse sonho e por isso palavras não são e nem serão suficientes para agradecer, amo vocês.

Aos meus irmãos, Álvaro Miguel, Norton Ibson, Mirelle Vanessa e Raif Ramon, por todo amor, carinho e cuidado. Essa vitória também é de vocês, pois seria impossível não levá-los em meu coração durante toda a minha trajetória, vocês são a minha força, minha família e meu sangue.

Ao meu namorado Alex, que por muitas vezes assistiu a minha ansiedade, mas que também comemorou comigo as minhas pequenas realizações. Agradeço por ter acreditado em mim quando eu mesma desacreditei, você me mostrou o quanto sou capaz e o quanto vale a pena persistir. Você é um dos meus maiores apoiadores desde o início desse sonho, por isso, agradeço pela sua imensa compreensão, ajuda e estímulo. Você é luz na minha vida, esse é apenas o início da nossa incansável história de vitórias.

Às minhas amigas, Ana Júlia, Deborah Emanuelle, Fernanda Costa, Juliana Nóbrega e Maria Alicia. Tenho certeza que Deus não poderia me presentear de forma melhor, conhecer vocês foi a confirmação do quanto Ele me ama e cuida de mim. Vocês foram o meu lar longe de casa, obrigada a cada uma, voem alto, nos encontraremos no topo. Que o nosso “Clube das Gatas” continue vivo por longas datas, agora, com uma nova integrante: Laurinha, nossa Gatinha.

À todos os meus colegas de formação, que em algum momento fizeram com que minha caminhada fosse mais leve, agradeço a vocês por toda ajuda e momentos compartilhados, desejo que sejam muito felizes e realizados no que escolherem ser.

À minha orientadora Prof. Dra. Nilcimelly Rodrigues Donato, agradeço por toda dedicação a esse trabalho, a senhora é uma das minhas inspirações acadêmicas e de vida! Obrigada por todo conhecimento partilhado durante a graduação e com toda certeza mais vitórias virão como fruto de tudo o que vivemos.

À banca examinadora, agradeço por terem aceitado participar desse momento, obrigada por avaliarem esse trabalho e por contribuírem para a otimização do mesmo através das considerações realizadas.

À todos que aqui não foram citados, mas que contribuíram para o meu sucesso e a minha realização profissional, obrigada pela luz emanada, essa é a certeza de que ela resplandeceu.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é
senão uma gota de água no mar. Mas o
mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

(Madre Teresa de Calcuta)

GOMES, B. E. TERAPIA NUTRICIONAL NA DISBIOSE INTESTINAL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: uma investigação dos últimos 10 anos. 2022. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2022.

RESUMO

A doença renal crônica vem ganhando destaque em todo o mundo devido a sua alta prevalência principalmente em pessoas adultas e idosas, além disso, outro ponto importante a se destacar é a disbiose intestinal nas várias patologias, de modo que, quando associadas podem gerar efeitos benéficos ou maléficos a saúde do ser humano, interferindo no prognóstico da doença e posteriormente na qualidade de vida. Com base nas possibilidades, objetivou-se expor neste trabalho a associação entre a doença renal crônica e a disbiose intestinal, bem como avaliar sobre a influência da terapia nutricional nestes casos. Para isso, uma busca bibliográfica foi realizada por meio de bases de dados computadorizados, como Google Acadêmico, Scielo, PubMed, MedLine, Periódicos CAPES e LILACS, com estudos publicados entre os anos de 2012 a 2022. Dessa forma, os estudos utilizados no presente trabalho foram avaliados e selecionados respeitando procedimentos previamente estabelecidos para inclusão nesta revisão. A apresentação dos resultados foi organizada em formato de tabelas, gráficos e em caracteres discursivos, a fim de facilitar a visualização como também a interpretação dos dados. Ao final foram encontrados 14 artigos, considerando a relevância dos estudos que associavam a disbiose intestinal com a doença crônica renal, incorporando a importância da nutrição para o prognóstico positivo. De modo geral, os estudos demonstraram que a dietoterapia pode auxiliar positivamente quadros de disbiose intestinal em pacientes portadores de doença crônica renal, reduzindo consequências desta patologia, como a uremia, inflamações, redução nas concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, ou seja, a regulação da microbiota intestinal por métodos dietéticos proporcionou benefícios além do âmbito gastrointestinal, de modo a aumentar a qualidade de vida do indivíduo.

Palavras-chaves: Microbiota Intestinal; Terapia Nutricional; Doença Renal Crônica.

ABSTRACT

GOMES, B. E. **NUTRITIONAL THERAPY IN INTESTINAL DYSBIOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: an investigation of the last 10 years.** 2022. 51 f. Completion of course work (Graduate in Nutrition) - Federal University of Campina Grande, Cuité, 2022.

Chronic kidney disease has been gaining prominence around the world due to its high prevalence, especially in adults and the elderly, in addition, another important point to highlight is intestinal dysbiosis in various pathologies, so that, when associated, they can generate beneficial effects. or harmful to human health, interfering in the prognosis of the disease and subsequently in the quality of life. Based on the possibilities, the objective of this work was to expose the association between chronic kidney disease and intestinal dysbiosis, as well as to evaluate the influence of nutritional therapy in these cases. For this, a bibliographic search was carried out through computerized databases, such as Google Scholar, Scielo, PubMed, MedLine, CAPES and LILACS Periodicals, with studies published between the years 2012 to 2022. Thus, the studies used in the present work were evaluated and selected respecting previously established procedures for inclusion in this review. The presentation of results was organized in the form of tables, graphs and discursive characters, in order to facilitate the visualization as well as the interpretation of the data. At the end, 14 articles were found, considering the relevance of studies that associated intestinal dysbiosis with chronic kidney disease, incorporating the importance of nutrition for a positive prognosis. In general, studies have shown that diet therapy can positively assist cases of intestinal dysbiosis in patients with chronic kidney disease, reducing consequences of this pathology, such as uremia, inflammation, reduction in serum concentrations of pro-inflammatory cytokines, that is, the Gut microbiota regulation by dietary methods provided benefits beyond the gastrointestinal scope, in order to increase the individual's quality of life.

Keywords: Intestinal Microbiota; Nutritional Therapy; Chronic Kidney Disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de ação dos prebióticos.....	25
Figura 2 – Composição da microbiota intestinal e ações dos probióticos	27
Figura 3 – Associação da DRC, disbiose e suplementação	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Manejo dos sintomas em DRC, baseado em evidência.....	19
Tabela 2 –	Estudos realizados com a suplementação de probióticos em pacientes renais.....	33
Tabela 3 –	Estudos realizados com a suplementação de prebióticos em pacientes renais.....	34
Tabela 4 –	Estudos realizados com a suplementação de simbióticos em pacientes renais.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DI	Disbiose Intestinal
DRC	Doença Renal Crônica
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
HD	Hemodiálise
IL	Interleucina
DP	Diálise Peritoneal
DRT	Doença Renal Terminal
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TX Renal	Transplante Renal
PC	P-Cresol
PCS	P-Cresil sulfato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVO.....	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3 REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	17
3.1.1 Definição da Doença Renal Crônica.....	17
3.1.2 Epidemiologia da DRC.....	17
3.1.3 Etiologia e Classificação da DRC.....	18
3.1.4 Tratamento da DRC.....	19
3.2 MICROBIOTA INTESTINAL.....	21
3.2.1 Disbiose Intestinal e seu impacto no organismo.....	22
3.2.2 Relação da disbiose com a DRC.....	22
3.3 TERAPIA NUTRICIONAL NA DRC.....	23
3.4 TERAPIA NUTRICIONAL NA DISBIOSE INTESTINAL.....	24
3.4.1 Prebióticos.....	24
3.4.2 Probióticos.....	25
3.5 DIETOTERAPIA NA DISBIOSE INTESTINAL ASSOCIADA A DRC.....	27
3.5.1 Associação da modulação intestinal e o prognóstico de DRC.....	29
4 METODOLOGIA.....	31
4.1 TIPO DA PESQUISA.....	31
4.2 LOCAL DE EXECUÇÃO.....	31
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	31
4.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	31
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÕES.....	36
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano é um sistema complexo formado por vários órgãos, dentre eles estão os rins, que são responsáveis por manter a homeostase corporal através de diversas maneiras, tais como: regular a pressão arterial, “filtrar” o sangue, eliminar as toxinas do corpo, equilíbrio hidroeletrólítico, produção de hormônios, entre outras (LOPES; DAMBROS, 2021). Porém, os rins manifestam o processo de envelhecimento por perda constante de néfrons e uma diminuição correspondente na taxa de filtração glomerular (TFG) a partir dos 30 anos, podendo intensificar o desenvolvimento de doenças renais (GLASSOCK; DENIC; RULE, 2017).

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública, segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2013) a prevalência da doença renal crônica no mundo é de 7,2% para indivíduos acima de 30 anos e até 46% para indivíduos acima de 64 anos, já no Brasil é essa incidência também é alta e sua estimativa é de que mais de dez milhões de pessoas tenham a doença. Dessa forma, percebe-se que esta situação está se tornando cada vez mais frequente, principalmente em indivíduos adultos e idosos, desse modo, é definida por uma condição patológica na qual pode ser decorrente de agravos na saúde do indivíduo, como por exemplo: a presença de outras patologias, apresentando-se com maior frequência em pessoas portadoras de diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial (FAGUNDES *et al.*, 2018).

Tendo em vista as causas multifatoriais da DRC, algumas condições podem agravar a progressão da doença, além disso, alguns fatores podem auxiliar na instalação da disbiose intestinal (DI) nesses pacientes, que é um importante marcador de prognósticos, uma vez que pacientes portadores desta patologia podem apresentar uremia, necessitando posteriormente de acompanhamento dietoterápico de acordo com a homeostase da taxa de filtração glomerular, com isso, a intervenção nutricional pode levar a restrição ou diminuição no consumo de alimentos importantes para o funcionamento íntegro da microbiota intestinal, resultando em possível situação de desequilíbrio da microbiota, afetando também no funcionamento intestinal como um todo (ALVES, 2017).

Ao mesmo tempo, a microbiota intestinal é definida como o conjunto de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, de modo que a constituição celular assume papel fundamental na influência em sua atividade metabólica. Dessa maneira, quando há um desequilíbrio na microbiota intestinal acompanhado de alterações na quantidade dos microrganismos que a habitam, tal como diversidade irregular na variedade deles, constitui-se uma desordem identificada por disbiose intestinal (ALVES, 2017).

A DRC está comumente associada ao estado inflamatório crônico, semelhante ao que ocorre na doença do diabetes, sendo assim, esse estado é considerado um fator de risco não tradicional para o desenvolvimento de outras doenças, como a aterosclerose. Essa inflamação é decorrente de múltiplos fatores, relacionados à diálise ou não, porém, estudos recentes demonstram efeitos à microbiota intestinal na patogênese da inflamação crônica, de modo que, ao modular a microbiota intestinal de um paciente portador de DRC, pode ocorrer efeitos benéficos, auxiliando na manutenção/melhora da doença, como também na prevenção do desenvolvimento de aterosclerose decorrente da doença renal crônica (SABATINO *et al.* 2017).

Diante do exposto, este estudo justifica-se por meio da necessidade de explorar na literatura a influência da terapia nutricional na modulação da microbiota intestinal relacionada à disbiose em pacientes portadores de DRC. Esclarecendo, desse modo, a importância da terapia nutricional como método auxiliar no processo de cura e melhora do quadro clínico destes pacientes, porém, atualmente existem diversos métodos de terapia nutricional na DRC, por isso, pretende-se analisar diferentes métodos e seus benefícios, com eficácia já comprovada cientificamente, a fim de verificar quais métodos são os mais viáveis no tratamento da disbiose intestinal associada a doença renal crônica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar na literatura os efeitos da terapia nutricional na disbiose intestinal em pacientes com doença renal crônica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar trabalhos com ensaios clínicos/randomizados em humanos;
- ✓ Elencar os métodos dietéticos para DI e DRC mais eficazes comprovadas por estudos em humanos citados em artigos;
- ✓ Pontuar os achados de métodos diferentes em humanos para Terapia Nutricional na DI;
- ✓ Expor os resultados encontrados e verificar a influência no prognóstico da DRC e DI.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

3.1.1 Definição da Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) pode ser definida como uma síndrome decorrente da redução progressiva das funções renais, podendo afetar os sistemas responsáveis pela homeostase dos rins, causando alterações bioquímicas, fisiológicas e estruturais (FAGUNDES *et al.*, 2018).

Essa doença consiste em lesão renal e perda progressiva da função renal, principalmente as funções glomerular, tubular e endócrina, de modo irreversível. Ainda, a definição de DRC está baseada em uma tríade: em primeiro, um componente anatômico ou estrutural como marcadores de lesão renal; em segundo, o componente funcional renal, baseado na taxa de filtração glomerular (TFG); em terceiro, um componente temporal, por um período de pelo menos três meses (PEREIRA *et al.*, 2016).

Quando a DRC atinge um nível grave de disfunção renal é definida como insuficiência renal crônica (IRC), consistindo na deterioração das funções químicas e fisiológicas de todos os sistemas do organismo, de modo que, encontra-se secundária ao acúmulo de catabólitos (toxinas urêmicas), alterações do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico resultando em acidose metabólica, hipovolemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, anemia e distúrbio hormonal, hiperparatireoidismo, infertilidade, retardo no crescimento, entre outros (RIBEIRO *et al.*, 2020).

3.1.2 Epidemiologia da DRC

Tendo em vista a gravidade desta patologia, a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2013, estimou que cerca de 10 milhões de pessoas no Brasil tenham alguma disfunção renal, além disso, a prevalência de doença renal crônica vem aumentando em torno de 8% ao ano, provavelmente devido a obtenção tardia de diagnóstico, na maioria das vezes.

Assim, a doença renal crônica é um importante problema de saúde pública no Brasil, estando associada aos quadros de hipertensão arterial e diabetes mellitus (PEREIRA *et al.*, 2016). Além do que, essa patologia pode resultar em alterações ao longo de todo sistema do

corpo humano, e refletir em gastos públicos com doenças decorrentes desta, que poderiam ter sido evitadas por meio de diagnóstico e tratamento precoces.

De acordo com os estudos de Neves *et al.* (2020), no qual foi realizado o censo brasileiro de diálise, no inquérito de 2018 em comparação com 2013 e 2009 demonstrou aumento crescente na taxa de incidência e prevalência de pacientes em diálise. De modo que, no Brasil em 2015, os gastos com terapia renal substitutiva, ou seja, tratamento da DRC no estágio 5, situa-se em torno de 2 bilhões de reais ao ano, além disso, foram gastos em torno de 13,8 bilhões de reais para todas as internações acerca da patologia (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

Portanto, os estudos de Marinho *et al.* (2017) apontam que as estimativas de prevalência da DRC no Brasil ainda são incertas. Por isso, o conhecimento da prevalência dessa doença entre os brasileiros subsidiaria melhor com o enfoque em planejamentos de ações preventivas e assistências, com a finalidade de reduzir serviços e custos voltados para a recuperação da saúde e de doenças secundárias à patologia.

3.1.3 Etiologia e Classificação da DRC

A classificação da DRC de acordo com a causa, baseia-se na presença ou ausência de doenças como: diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças autoimunes. Além disso, pode ser definida de acordo com a localização anatomopatológica das anormalidades renais que podem acometer alguns locais vitais dos rins, são eles: glomérulos, túbulo-interstício ou a vasculatura renal (PORTO *et al.*, 2017).

Dessa forma, a DRC é classificada em estágios dependendo do dano renal que pode evoluir do estágio 1 ao 5, no estágio 5 o paciente necessita de terapia renal de substituição (TRS), sendo hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) (PEREIRA *et al.*, 2016). De modo que, a doença inicia em uma fase que há a ausência de lesão renal, porém, por compreender um estágio inicial da doença, necessita de atenção especial principalmente em pessoas com risco ao desenvolvimento da doença; compreendendo um grande valor epidemiológico.

Em concordância com Pereira *et al.* (2016), Porto *et al.* (2017) determinam como os principais grupos de risco para o desenvolvimento de DRC: portadores de hipertensão arterial, diabetes mellitus, idosos, pacientes com doenças cardiovasculares, familiares de pacientes portadores de DRC, pacientes em uso de medicamentos nefrotóxicos. Dessa forma, todo paciente em grupo de risco necessita realizar periodicamente exames laboratoriais e

acompanhamento médico, ao menos uma vez ao ano, para que seja verificado e averiguado a presença de lesão renal, bem como a conferência das funções renais com precisão.

3.1.4 Tratamento da DRC

A DRC implica em restrições alimentares, polifarmácia e dependência de acompanhamento especializado, seja ambulatorial em seus estágios iniciais, seja na terapia renal substitutiva (TRS): hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. Sendo assim, com o avanço da patologia, as pessoas tendem a apresentar declínio em sua saúde, incluindo suas funções físicas e psicossociais (ALMEIDA *et al.*, 2019). De tal modo, Lopes (2013) aponta que o tratamento da DRC objetiva retardar a progressão da lesão renal, com isso, reduzir complicações associadas; porém, com o avanço da perda funcional renal, torna-se necessária a adoção de medidas mais invasivas para viabilizar o tratamento, além da Terapia Renal Substitutiva, pode ser necessário o transplante renal (TX Renal).

Ainda, nos dias atuais, métodos de tratamento convencionais são utilizados para essa patologia, tanto em associação as medidas mais invasivas citadas anteriormente, quanto como tratamento primordial para casos mais leves da doença, utilizando-se as intervenções medicamentosas (tabela 1) e nutricionais para manejo dos sintomas, alguns métodos nutricionais podem auxiliar na melhora dos sintomas decorrentes da DRC, dessa forma, uma das estratégias nutricionais é a dieta hipoproteica, esta é indicada com o intuito de reduzir sinais e sintomas da uremia, retardando o tratamento dialítico (VASCONCELOS *et. al.*, 2021).

Sendo assim, os medicamentos utilizados bem como os hábitos alimentos, muitas vezes podem resultar ou agravar quadros de disbiose intestinal no paciente, que é o desequilíbrio entre os microrganismos benéficos e maléficos presentes na microbiota intestinal, com isso, a dietoterapia incorpora papel fundamental na modulação intestinal e desenvolvimento de prognóstico positivo no paciente.

Tabela 1 – Manejo dos sintomas em DRC, baseado em evidência (TAVARES *et al.*, 2020).

Sintoma	Medicação	Comentários
Dor	<p>1. Dor discreta (1-3) – Dipirona ou Paracetamol (max. 3g/dia)</p> <p>2. Dor moderada (4-6) - Tramadol com dose reduzida. Sob diálise 50-100mg 2x/d (dose máxima). Em conservador 5-50mg 2x/d (dose máxima). Alguns autores recomendam pular o passo 2 na DRC.</p> <p>3. Dor severa (7-10) - Fentanil, Buprenorfina, Hidromorfona e Metadona são consideradas seguras. Começar com doses menores.</p>	<p>Avaliar a causa da dor. Redução de 20-30% na intensidade da dor é suficiente para melhorar a QVRS.</p> <p>Administrar medicação analgésica segundo os princípios WHO: via oral, no horário, para o indivíduo, na escala e com atenção aos detalhes.</p> <p>Dor neuropática ou mista exige outras classes de medicação, como ISRS, TCAs e Gabapentinóides.</p>
Prurido urêmico	<p>Gabapentina</p> <p>DRC estágios 3 e 4 – começar com 50-100 mg 1 – 2 h antes de dormir</p> <p>DRC estágio 5 – começar com 100mg em noites alternadas</p> <p>Diálise – começar com 100mg após cada sessão e acompanhar para checar eficácia e efeitos colaterais</p>	<p>Remover outras causas de prurido.</p> <p>Hidratante é aconselhável.</p>
Síndrome das pernas inquietas	<p>Gabapentina – como acima</p> <p>Agonista dopaminérgico - ropinirol 0.5mg à noite ou pramipexol 0.25mg à noite. Se o paciente tiver prurido urêmico e câimbra, preferir gabapentina.</p>	<p>Se o paciente tiver prurido urêmico e câimbra, preferir gabapentina.</p>
Náusea e vômito	<p>Primeira linha: ondansetrona 4 – 8 mg a cada 8h se necessário.</p> <p>Segunda linha: Metoclopramida 2.5 a cada 8h se necessário e antes das refeições.</p> <p>Terceira linha: olanzapina 2.5 mg a cada 8h se necessário ou haloperidol 0.5mg a cada 8h se necessário.</p>	<p>Multifatorial na origem. A metoclopramida age como antiemético central e periférico (gastroparesia diabética e urêmica).</p>
Constipação	Bisacodil ou Senna	<p>Acrescentar fibras à dieta.</p> <p>Verificar medicações que causem constipação.</p>

Dispneia	Hidromorfona – começar com 0,5mg 4x/d e aumentar, se tolerado Morfina 2.5mg 4x/dia por 2 a 3 dias	Descartar causas reversíveis
Anorexia	Remover precipitantes Revisar a dieta Suplementos	Multifatorial
Fadiga	Tratar as causas reversíveis	Multifatorial
Ansiedade	Aconselhamento Avaliação por Psicólogo/Psiquiatra Se houver ataques de pânico, considere Benzodiazepínicos - Lorazepam 0,5mg a 1mg.	Multifatorial
Depressão	Alguns ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina), tais como o Citalopram, Fluoxetina e a Sertralina são seguros para uso na DRC	Multifatorial
Distúrbio do sono	Avaliar a causa cuidadosamente tratar a causa Temazepam 10-20 mg à noite	Na suspeita da apnéia do sono - polissonografia

2. MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal é constituída nos primeiros anos de vida, porém, a formação da microbiota do ser humano pode sofrer influência na sua composição, desde o contato com a placenta até o ambiente em que o indivíduo convive. Ela é composta por um conjunto de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, sendo que essa constituição celular pode influenciar na atividade metabólica do corpo humano, em especial a nível intestinal (ALVES, 2017).

Ademais, a microbiota intestinal compreende em um aglomerado de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal humano, de modo que, agrupa mais de 100 trilhões de microrganismos, sendo em sua grande maioria anaeróbios, ou seja, que não necessita de oxigênio para o seu desenvolvimento (TEIXEIRA, 2019). Neste meio manifestam-se inúmeras espécies de bactérias, que chegam a ser em torno de dez vezes maior do que o número de células de todo o corpo humano (MITREVA *et al.*, 2012).

Visto isso, a microbiota intestinal é constituída por cinco principais filos e habitam em sua maioria o intestino grosso, que segundo Tremaroli e Backhed (2012) dois desses cinco filos estão em maior proporção, são eles: Firmicutes e Bacteroidetes. Entretanto, ao decorrer dos anos, alguns fatores podem interferir na composição da microbiota intestinal, tanto quantitativamente como qualitativamente, são exemplos desses fatores: dietas, antibióticos, obesidade, tabagismo, genética do hospedeiro, etc, acarretando quadro de disbiose (LEVY *et al.*, 2017).

3.2.1 Disbiose Intestinal e seu impacto no organismo

A Disbiose Intestinal (DI) pode ser desencadeada por meio do estresse oxidativo, da indução de bacteriófagos e da secreção de toxinas bacterianas que podem resultar em mudanças entre os grupos microbianos intestinais. Dessa forma, várias doenças estão correlacionadas à disbiose intestinal, de modo a progredir no desenvolvimento da doença ou em sua gravidade, sendo um marcador conhecido nas doenças inflamatórias intestinais (DII), como a colite ulcerosa e a Doença de Crohn, além disso, está associada a distúrbios metabólicos, doenças auto imunes e distúrbios neurológicos (WEISS *et al.*, 2017).

Desse modo, a disbiose intestinal pode estar presente no desenvolvimento de doenças durante todos os ciclos de vida do ser humano, como por exemplo nos primeiros anos de vida, como verificado na enterocolite necrosante, como também durante a idade adulta, uma vez que está diretamente associada ao desenvolvimento de câncer colorretal, ou até mesmo em idosos, por meio da presença de diarreia associada ao *Clostridium difficile* (GAGNIÈRE *et al.* 2016).

Por isso, dentre as principais consequências da disbiose intestinal, destacam-se a produção de toxinas pelas bactérias patogênicas; alterações na absorção de nutrientes resultado da destruição da mucosa intestinal, além disso, a aniquilação de vitaminas, resultando em inativação das enzimas e conseqüentemente perda de função (FERREIRA *et al.*, 2014).

3.2.2 Relação da disbiose com a DRC

O desequilíbrio da microbiota intestinal resulta na alteração da quantidade e qualidade de microrganismos, e pode estar associada ao aumento de bactérias maléficas a saúde, como no caso das bactérias patogênicas, essa condição também é conhecida como disbiose intestinal, que pode acarretar o desenvolvimento de inflamação, desordens metabólicas e comprometimento do sistema imunológico (MOREIRA, 2018).

Muitos fatores podem alterar a microbiota intestinal, resultando em um quadro de disbiose intestinal, entre eles a idade, aporte nutricional, imunidade, medicamentos, patologias presentes no trato gastrointestinal (CONRADO *et al.*, 2018). Tendo em vista isso, Teixeira (2019) aponta que o desequilíbrio intestinal em pacientes com DRC está associado a várias complicações.

Alguns estudos apresentam resultados promissores quanto às alterações na microbiota intestinal de indivíduos portadores de doença renal crônica. Segundo as análises de Hida *et al.* (1996) foram detectadas alterações quantitativas ao verificar as bactérias aeróbicas, em especial as espécies *Enterobacter* e *Enterococci*, assim como o microrganismo anaeróbio *Clostridium perfringens*, no qual encontravam-se com quantidades elevadas em comparação a microbiota de pacientes não submetidos a procedimento de hemodiálise.

Desse modo, os estudos de Alves (2017) demonstram que na doença renal crônica, as alterações na microbiota intestinal ocorrem ao longo do trato gastrointestinal, uma vez que a proporção de microrganismos sofrem variações de acordo com a localização no intestino, como por exemplo, no intestino delgado pode-se observar maior concentração dos microrganismos já presentes naturalmente, entretanto no cólon verifica-se uma diminuição em algumas famílias de espécies, são elas: Lactobacillaceae e Bifidobacteriaceae.

Sendo assim, a DRC é apontada como uma das causas ou até mesmo um dos agravantes da DI, podendo ser resultante de vários mecanismos presentes no corpo humano. Isto posto, consoante a Alves (2017) que aponta que a uremia é um dos fatores que pode explicar o desenvolvimento da DI nesses pacientes, pois, essa condição proporciona a redução na metabolização protéica, resultando em altas concentrações de partículas maiores de proteínas no cólon, acarretando o aumento de microrganismos proteolíticos, assim, a redução da excreção de uréia pelos rins promove aumento dos níveis plasmáticos e influxo no lúmen, favorecendo a proliferação de microrganismos produtores de urease e conseqüentemente amônia, estimulando o alargamento dessa condição.

3. TERAPIA NUTRICIONAL NA DRC

Quando o paciente é portador de doença renal crônica, o rim está com suas funções comprometidas, e por isso, não consegue eliminar adequadamente as substâncias resultantes da digestão alimentar, dessa maneira, estes pacientes necessitam de orientação nutricional individualizada para garantir ingestão adequada de proteína, ao mesmo tempo em que mantém

o controle do fósforo, e posteriormente auxilia no tratamento da doença (SBN, 2019). Pois, o alto teor protéico fornecido na dieta pode gerar aumento de ureia no organismo, que em um paciente sadio não resultaria em grandes consequências, sendo normalmente filtrada e eliminada pelos rins, porém, em um paciente com DRC com funções renais debilitadas o mesmo não acontece, ocorrendo prejuízos na eliminação da ureia e conseqüentemente o seu acúmulo no organismo. (BARBOSA; SALOMON, 2013).

Os pacientes portadores de doença renal crônica, são instruídos a não ingerir frutas e hortaliças, pois essa restrição proporcionará o controle da hipercalemia, ou seja, a elevada concentração sérica de potássio, que está recorrentemente presente nos indivíduos portadores desta doença, como também a redução de sódio (ALVES, 2017). Entretanto, a ausência no consumo de frutas e hortaliças minimizam a ingestão de fibras dietéticas, elementos importantes para a modulação da microbiota intestinal, pois, as fibras alimentares apresentam propriedades físico químicas diversas, com efeitos variando de acordo com sua viscosidade, capacidade de absorção e ligação de componentes, retenção de água e fermentação (MINATEL, 2020).

Outro método dietoterápico utilizado em pacientes com DRC, principalmente naqueles em hemodiálises, é ofertar uma dieta hipossódica, ou seja, com teor reduzido de sódio, isso porque esse composto é o principal responsável pela sede osmométrica, uma vez que em indivíduos saudáveis o aumento no volume extracelular é compensado pela excreção renal de sódio para reidratação, porém o mesmo costuma não ocorrer em pacientes em hemodiálise, visto que apresentam diurese residual mínima ou anúria (NERBASS *et al.*, 2013).

3. 4 TERAPIA NUTRICIONAL NA DISBIOSE INTESTINAL

3.4.1 Prebióticos

De acordo com Martín *et al.* (2019), a origem do termo prebiótico se deu no início da década de 1950 com a descoberta do crescimento de substâncias promotoras no leite humano com capacidade de beneficiar grupos de microrganismos como as bifidobactérias. Logo após, por volta de 1995, Gibson e Roberfroid, determinaram o termo “prebiótico” como ingredientes alimentares não digeríveis que promovem efeitos benéficos à saúde, essa definição ainda é aceita até os dias atuais, porém incluindo muitas substâncias de fibras dietéticas (FLOCH, 2018).

Ainda, diante das mudanças tecnológicas e descobertas modernas, em 2017 houve a necessidade de revisar o termo e para isso, Gibson *et al.* (2017) passaram a identificar como

substância prebiótica “um substrato utilizado seletivamente por microrganismos hospedeiros, conferindo benefícios à saúde”.

Tendo em vista isso, os prebióticos são definidos em sua maioria como carboidratos, mais especificamente oligossacarídeos, porém, algumas substâncias como polifenóis e ácidos graxos poliinsaturados também podem desempenhar o mesmo papel de ação prebiótica (Gibson *et al.*, 2017). Ademais, os produtos resultantes da fermentação bacteriana dos prebióticos são denominados de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), abarcando acetato, butirato e propionato (DAVANI-DAVARI *et al.*, 2019).

Dessa forma, mais tarde, de acordo com os Davani-Davari *et al.*, 2019, determinou-se os seguintes critérios para classificar um composto como prebiótico: 1. Deve ser resistente ao pH ácido do estômago, não pode ser hidrolisado por enzimas do corpo ou absorvido pelo trato gastrointestinal; 2. Pode ser fermentado pela microbiota intestinal; e 3. O crescimento/atividade das bactérias intestinais podem ser estimuladas por esse composto e o processo possui influência na melhora da saúde do hospedeiro.

Portanto, os prebióticos podem atuar na saúde do hospedeiro através de dois mecanismos: direto e indireto. De modo que, no mecanismo direto ocorre a interação dos prebióticos com a mucosa intestinal, já no mecanismo indireto os prebióticos afetam o epitélio intestinal e o sistema imune através da atuação dos AGCC (MARQUES *et al.*, 2020).

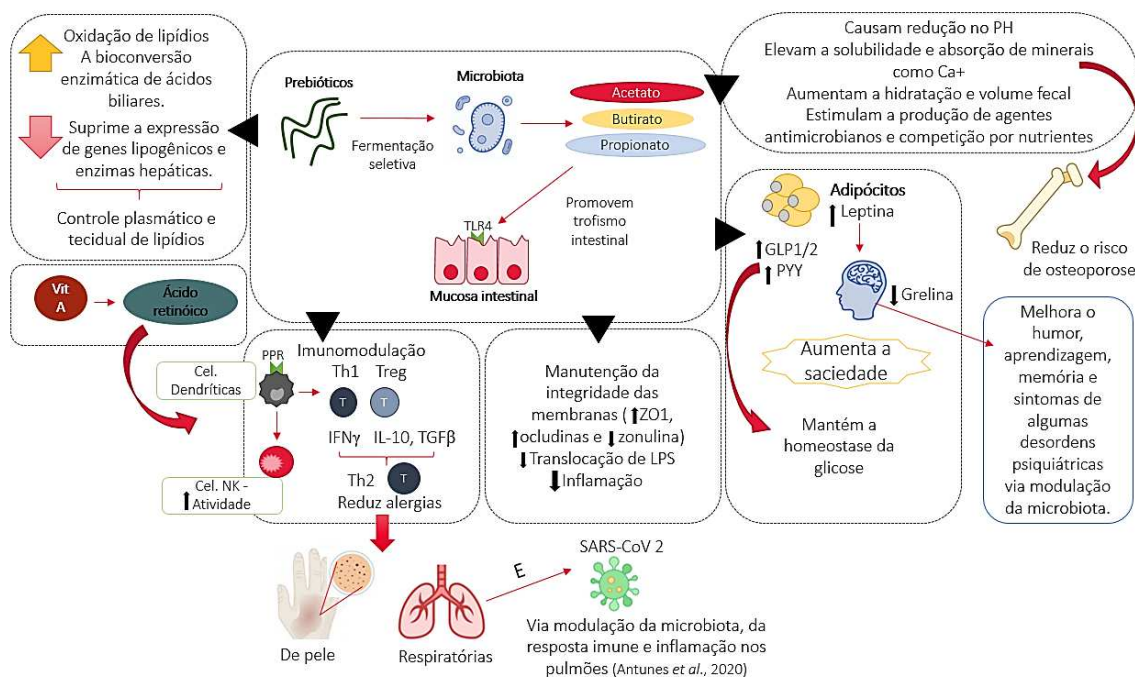


Figura 1 - Mecanismo de ação dos prebióticos (Antunes *et al.*, 2020).

3.4.2 Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2017). Em concordância, Fagundes *et al.* (2018) verificam que os probióticos precisam de utilização viável para conferir benefícios reais ao organismo, ou seja, os microrganismos neles contidos precisam sobreviver ao contato com o suco gástrico e a bile, para então se fixar no revestimento intestinal para competir com os microrganismos patogênicos e modular satisfatoriamente inflamação e imunidade.

Tendo em vista essa importância, os probióticos podem fazer parte da composição de alguns alimentos ou de suplementos dietéticos com a finalidade de auxiliar na saúde do indivíduo (ALVES, 2017). Ainda, os probióticos incluem leveduras e bactérias, destacando-se as espécies *bifidobacterium sp.* que são microrganismos gram positivos e os *lactobacillus sp.* que são encontrados em todo epitélio do trato gastrointestinal e genito-urinário (VISGUEIRO, 2019).

Sendo assim, por competirem por sítios adsorptivos e nutrientes com os microrganismos patogênicos, contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal, dessa forma, resultando melhora nesse ambiente, reforçando a barreira intestinal (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2017). Ademais, de acordo com Pereira e Ramos (2019) alimentos que são fontes em probióticos possuem alto valor nutricional, são exemplos: derivados de lácteos como coalhada, iogurte e leite fermentado.

Portanto, alguns estudos sugerem que o uso de probióticos pode estar associado a melhoria na qualidade de vida por meio da manutenção e restauração da microbiota intestinal, evidenciado nos estudos de Moreira (2018) no qual aponta que suplementação dietética com probióticos em pacientes com DRC mostraram uma diminuição no acúmulo de toxinas urêmicas, de marcadores de inflamação e do risco de dislipidemia, entretanto em o estudo foi essas informações foram em contrapartida com os estudos de Borges (2016) no qual foi identificado que não houve associação entre os marcadores inflamatórios ou toxinas urêmicas com o perfil da microbiota intestinal, no entanto esta variável correlacionou-se com os níveis plasmáticos de uréia e com 'pH fecal, em pacientes com DRC em hemodiálise submetidos a suplementação com probióticos.

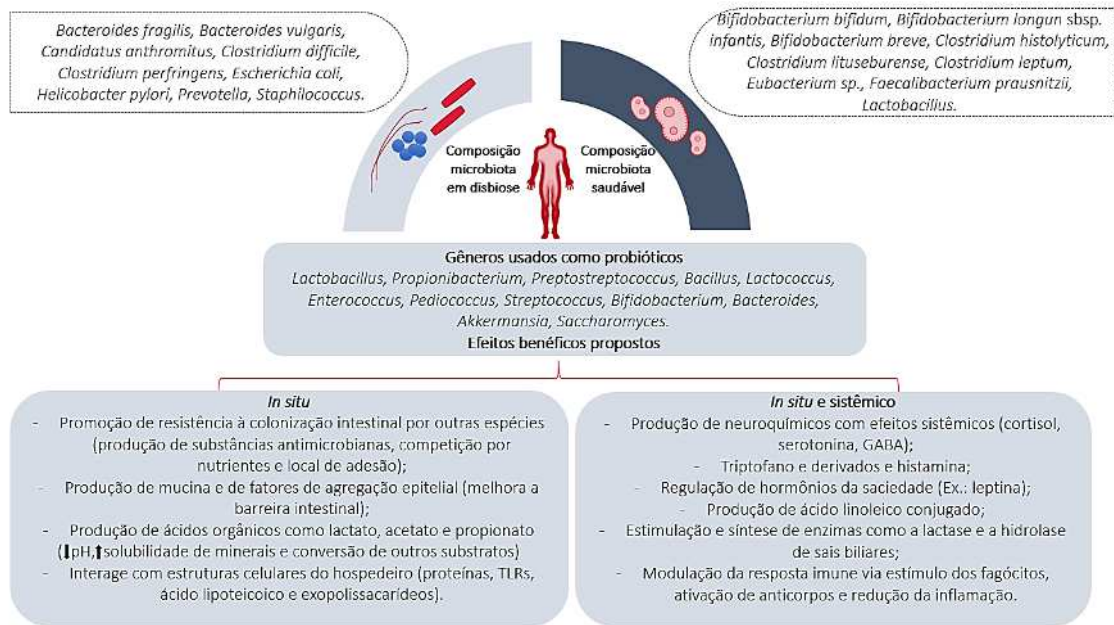


Figura 2 - Composição da microbiota intestinal e ações dos probióticos (MARQUES, *et al.* 2020).

3.5 DIETOTERAPIA NA DISBIOSE INTESTINAL ASSOCIADA A DRC

A dietoterapia assume papel de grande importância na prevenção, manutenção e recuperação da saúde. Por isso, os principais objetivos da dietoterapia na DRC são: manutenção ou recuperação do estado nutricional, controlar o acúmulo de metabólitos tóxicos, minimizar os sintomas urêmicos, retardar a necessidade de uma TRS, melhorar a qualidade de vida e controlar HAS e DM, quando necessário (BRUNORI, 2012).

Nesse contexto, é importante ressaltar que o metabolismo de aminoácidos provenientes da dieta resulta na formação de toxinas urêmicas pela microbiota intestinal e podem ser excretados normalmente na urina de seres humanos saudáveis (BRISKEY *et al.*, 2016). Porém, em pacientes portadores de DRC, que estão com funções renais comprometidas, há o acúmulo dessas substâncias, agravando sintomas da uremia comumente presente nesses pacientes, com isso, nota-se que esse é o grande elo entre a DI e a DRC (DREUX, 2017).

Sendo assim, conforme os estudos de Borges (2016) o uso de probióticos, ou seja, microrganismos que atuam facilitando a absorção de nutrientes, têm demonstrado efeitos benéficos na prevenção e no tratamento de várias doenças, no entanto, cada doença tem suas particularidades, por isso, o uso de probióticos de modo isolado para a disbiose intestinal apresentou resultados satisfatório, porém para a doença renal crônica não obteve resultados significativos, sendo que, a melhora na disbiose intestinal pode auxiliar indiretamente no tratamento dessa doença, através da progressão positiva no sistema imunológico do paciente.

Dessa forma, a terapia nutricional na doença renal crônica associada a disbiose intestinal, pode resultar em efeitos satisfatórios para a progressão da doença renal crônica em estágios mais severos, uma vez que a alimentação pode modular a microbiota intestinal e beneficiar o paciente de diferentes formas, através do bom funcionamento do trato gastrointestinal, diminuição do quadro de inflamação, aumento da imunidade e auxiliando positivamente nas funções metabólicas. Assim, uma efetiva intervenção para a disbiose intestinal é a administração oral de probióticos que atuam como reconstituintes da microbiota intestinal (MOREIRA, 2018).

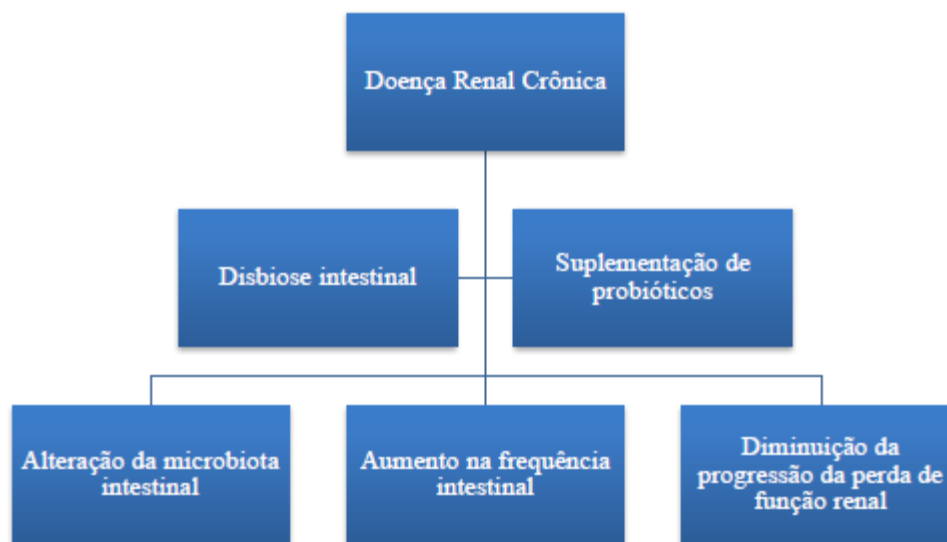


Figura 3 - Associação da DRC, disbiose e suplementação (MOREIRA, 2018).

O uso de probióticos com dosagens de *Lactobacillus casei Shirota* maiores pode resultar em melhores prognósticos, pois, os estudos de Alatraste *et al.* (2014) verificaram que o uso de probióticos por oito semanas com a dosagem de 16×10^9 UFC, proporcionou a redução na concentração de ureia no sangue de pacientes com estágio 3 e 4 de Insuficiência Renal Crônica, sendo essa dosagem associada a dieta e ao consumo de proteína.

Ademais, a suplementação de probiótico pode estar associada à redução nas concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias de TNF- α , IL-5 e IL-6 e de endotoxinas em pacientes em diálise peritoneal, além do aumento de citocinas anti-inflamatórias IL-10, ainda, pode ocorrer a preservação da função renal residual após seis meses de suplementação oral com probióticos (FAGUNDES *et al.*, 2018).

Nesse contexto, é provável que o aumento de proteína dietética em indivíduos saudáveis pode resultar em maior produção de toxinas que são eliminadas pelos rins, pois pacientes com DRC parecem ter funções de metabolização protéica prejudicadas, de modo que, alterações na estrutura/função da barreira intestinal podem resultar na produção e absorção de toxinas, contribuindo para complicações na DRC. Assim, uma dieta hipoproteica pode ser uma alternativa para incentivar a redução de toxinas urêmicas em pacientes com DRC em tratamento conservador (MAFRA *et al.*, 2013).

Outra suplementação válida na DRC é a de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), pois a fermentação de prebióticos pela microbiota intestinal dão origem à esses AGCC, que possuem função essencial na manutenção da barreira intestinal, como também modulam o metabolismo da glicose e dos lipídeos, além de auxiliar na resposta inflamatória e no sistema imunológico. Portanto, o uso de AGCC pode ser utilizado como uma alternativa útil e eficaz, de modo que, um tratamento prebiótico parece reduzir a progressão da insuficiência renal crônica e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ESGALHADO *et al.*, 2017).

Sendo assim, os probióticos e prebióticos possuem papel terapêutico na manutenção de um trato gastrointestinal metabolicamente equilibrado e na redução da progressão da DRC e da uremia associada. Por fim, a administração de um probiótico multi estirpe formulado, em associação ou não com prebióticos, apresenta-se como um método plausível para a terapia nutricional da DRC (VITETTA *et al.*, 2013).

3.5.1 Associação da modulação intestinal e o prognóstico de DRC

A alimentação é tida como um fator modulador direto da microbiota gastrointestinal, possuindo potencial para causar modificações fisiológicas no ambiente intestinal, de tal modo que, diferente do genoma humano, a microbiota apresenta-se com plasticidade variada, sendo facilmente ajustada a estímulos do hospedeiro ou do ambiente, sendo a dieta um destes estímulos (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Pacientes portadores de DRC com níveis plasmáticos aumentados de solutos urêmicos com necessidade de transplante renal ou diálise crônica têm nos probióticos uma alternativa terapêutica para tratar a DRT e atenuar a uremia (FAGUNDES *et al.* 2018). Além disso, aplicações dos lactobacilos incluem benefícios ao suporte renal para insuficiência renal, saúde do pâncreas, gestão do desequilíbrio metabólico e tratamento e prevenção do câncer (CERBO *et al.*, 2016).

Além do mais, os estudos de Felizardo (2017), demonstraram resultados nos quais o uso de butirato, um ácido graxo de cadeia curta capaz de regular processos epigenéticos, exerce efeitos importantes na homeostase dos podócitos, que são células especializadas envolvidas nos processos de filtração, esses efeitos se deram principalmente durante a nefropatia experimental, resultando em prognóstico positivo em pacientes portadores de DRC.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DA PESQUISA

Refere-se a um trabalho de caráter retrospectivo de pesquisa exploratória bibliográfica. Para Proetti (2017), pesquisa bibliográfica é de suma importância nas pesquisas qualitativas, pois sugerem conhecimentos prévios que servem de base para o entendimento do assunto, e ajuda a entender os fatos abordados.

4.2 LOCAL DE EXECUÇÃO

Realizou-se a pesquisa por meio de acesso aos sítios eletrônicos especializados na temática, como: GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO, PUBMED, PERIÓDICO CAPES, MEDLINE e LILACS.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Dessa forma, foi realizada uma seleção de estudos a partir de achados humanos para abordar os elementos de resultados e discussões, além disso, como critério de exclusão, não foram avaliados estudos de revisão bibliográfica voltados à pesquisa em humanos ou animais, como também não foram considerados aqueles estudos que não apresentaram coerência com o título ou que não foram relacionados com a temática de nutrição em pacientes renais crônicos e disbiose intestinal.

Tendo em vista isso, utilizou-se como critérios de inclusão para essa revisão aqueles estudos que obtiveram correlação com a temática, além de apresentarem resultados relevantes para a pesquisa, como também estudos com Qualis Capes classificados entre A e B. Ademais, priorizou-se estudos em humanos, com período de tempo significativo para obtenção de resultados eficientes.

4.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

O protocolo da pesquisa seguiu alguns critérios de elaboração, descritos pelos autores Sampaio e Mancini (2007), seguindo a ordem: 1. Definição da pergunta norteadora; 2. Busca

de evidências; 3. Revisão e seleção dos estudos; 4. Avaliação da qualidade dos estudos; 5. Apresentação dos resultados.

Após definir a pergunta norteadora (A terapia nutricional na modulação da disbiose intestinal pode melhorar o estado clínico e nutricional de pacientes portadores de doenças crônicas renais?), realizou-se a pesquisa por meio de bases virtuais de dados, para artigos científicos e monografias, com foco na investigação da influência da dietoterapia na modulação intestinal, associando a doença renal crônica e a microbiota intestinal, sendo estes estudos publicados entre os anos de 2012 a 2022, selecionados em idiomas português, inglês e espanhol. Sendo assim, foram utilizadas as palavras chaves: “Microbiota Intestinal”, “Terapia Nutricional”, “Doença Renal Crônica”.

Tendo em vista essa sequência, para a apresentação dos resultados, os dados foram elencados em tabelas, apresentando as informações: estudos realizados com a suplementação de probióticos em pacientes renais e estudos realizados com a suplementação de prebióticos em pacientes renais, além dos estudos realizados com simbióticos nestes pacientes. Por fim, as demais informações dos resultados foram apresentadas de forma discursiva.

5 RESULTADOS

A presente revisão sistemática da literatura possibilitou conhecer os principais microrganismos estudados para auxiliar no tratamento da DRC associada a DI, entre os quais se destacam os dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que proporcionam efeitos benéficos principalmente na redução da uréia, do nitrogênio ureico e da amônia, bem como nas concentrações plasmáticas de p-cresol plasmático e sulfato de indoxil. (FAGUNDES *et al.*, 2018).

Sendo assim, é importante salientar que a ureia, o nitrogênio ureico e a amônia, são marcadores essenciais para avaliar a homeostase das funções renais, de modo que, a síntese da uréia ocorre no fígado, através do catabolismo protéico, e por isso, é necessário a realização da sua dosagem quando houver suspeita da redução das funções renais (RIBEIRO *et al.*, 2015). Além disso, os estudos de Fagundes *et al.*, 2018, ressaltam a importância desses marcadores, uma vez que os que pacientes com DRC e doença renal terminal (DRT) apresentam alterações quantitativas e qualitativas na microbiota intestinal, como aumento da concentração de uréia e amônia no intestino, comprometimento da integridade da barreira intestinal e aumento dos níveis de inflamação.

Ainda, o p-cresol (PC) e p-cresil sulfato (PCS) são responsáveis por muitas das consequências clínicas urêmicas, tais como a aterosclerose em pacientes com DRC (MACIEL *et al.*, 2016). Além de que, os estudos de Barreto *et al.* (2016) sugerem que na DRC pré-dialítica, o sulfato de indoxil(SI) correlaciona-se positivamente com a formação óssea, de tal forma que, o sulfato de indoxil encontra-se na forma de toxina urêmica ligada à proteína derivada do metabolismo do triptofano presente na dieta, e durante a sua metabolização é excretado pelos rins através de secreção tubular proximal, conseqüentemente, o SI se acumula no sangue de pacientes com insuficiência renal.

Alguns estudos selecionados e realizados nos últimos 10 anos (2012-2022), demonstram a associação entre a DRC e a DI, ainda, apresentaram a influência dos probióticos, prebióticos e simbióticos no manejo dietético da disbiose intestinal (tabela 2, tabela 3 e tabela 4) relacionado aos sinais e sintomas da DRC, com isso, apontam que, a terapia nutricional pode modular positivamente a microbiota intestinal, a fim de reduzir sinais/sintomas, e proporcionar benefícios à evolução patológica, bem como o retardo no início do tratamento intensivo com diálise.

Tabela 2 – Estudos realizados com a suplementação de probióticos em pacientes renais.

Referência	QUALIS	ANO DE PUBLICAÇÃO	Tipo de estudo	Amostra (duração)	Probióticos	Resultados
Mauri <i>et al.</i> , 2020	A1	2020	Estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo.	n=22, DRC avançada não-dialise, (5 meses)	<i>Bifidobacteriu m longum</i> (mistura DLBL) <i>Lactobacillus reuteri</i> LRE02 (DMS 23878).	Redução na geração de toxinas urêmicas, sem efeitos colaterais.
Barros <i>et al.</i> , 2018	A1	2018	Estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo.	n= 30, DRC não-dialise(3 meses)	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacteriu m longum</i>	Aumento nos níveis de IL-6, correlação positiva entre os níveis de p-cresil sulfato e ureia

Alatraste <i>et al.</i> , 2014	B1	2014	Estudo randomizado, controlado por placebo	n=30, DRC estágios 3-4 (2 meses)	<i>Lactobacillus casei shirota</i>	Redução nos níveis de ureia sérica, redução nos níveis de creatinina sérica, redução na TFG (Taxa de Filtração Glomerular) estimada.
Borges <i>et al.</i> , 2018	A3	2018	Estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo.	n= 46, DRC em hemodiálise e (3 meses)	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacterium Longum</i>	Aumento de ureia sérica e sulfato de indoxil, além de redução no pH fecal.
Wang <i>et al.</i> , 2015	A3	2015	Estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo.	n= 39, diálise peritoneal (6 meses)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> A218, <i>Bifidobacterium catenulatum</i> A302, <i>Bifidobacterium longum</i> A101, <i>Lactobacillus plantarum</i>	Redução no fator de necrose tumoral alfa, redução nos níveis de IL-5 e IL-6, preservação da função renal residual.

Tabela 3 – Estudos realizados com a suplementação de prebióticos em pacientes renais.

Referência	QUALIS	ANO DE PUBLICAÇÃO	Tipo de estudo	Amostra (duração)	Prebióticos	Resultados
Ramos <i>et al.</i> , 2019	A1	2019	Duplo-cego, controlado por placebo, randomizado.	n=50, DRC e não diabéticos (3 meses)	frutooligossacarídeos;	Redução p-cresil sulfato sérica e livre,

Pavan, 2014	B3	2014	Randomizado, observação prospectivo.	n= 24, DRC estágios 3 à 5 (12 meses)	frutooligossacarídeos;	Aumento na qualidade de vida
Salmean <i>et al.</i> , 2015	A3	2015	Estudo simples-cego	n= 13, DRC estágios 3 à 5 (3 meses)	ervilha, fibra de casca de ervilha, inulina	redução de p-cresol plasmático, aumento da frequência de defecação
Sirich <i>et al.</i> , 2014	A1	2014	Duplo-cego, controlado por placebo, randomizado.	n= 40, DRC em hemodiálise, (6 semanas)	Amido resistente, fibra dietética;	Redução de sulfato de indoxil sérico livre e total, e possível redução nos níveis de p-cresol sulfato

Tabela 4 – Estudos realizados com a suplementação de simbióticos em pacientes renais.

Referência	QUALIS	ANO DE PUBLICAÇÃO	Tipo de estudo	Amostra (duração)	Simbiótico	Resultados
Cosola <i>et al.</i> , 2021	A2	2021	Estudo piloto randomizado	n= 50, DRC estágios 3 à 4 (23 indivíduos) e pessoas saudáveis (27 indivíduos)	Naturen G ®, um composto formado por <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium species</i> , frutooligossacarídeo (FOS) e inulina, além de antioxidantes naturais.	Redução de indoxil sulfato sérica apenas em pacientes com DRC, melhora nos sintomas gastrointestinais no grupo DRC, eficaz na permeabilidade do intestino delgado, dor abdominal e síndrome de constipação, sulfato total e livre se correlacionam diretamente com azotemia em pacientes DRC,
Rossi <i>et al.</i> , 2015	A2	2015	Estudo transversal, randomizado	n=40, DRC (6 semanas)	inulina, frutooligossacarídeo, galactooligossacarídeo, lactobacillus,	Possível redução no indoxil sulfato, e p-cresil sulfato

					bifidobacterium, streptococcus	
McFarlane <i>et al.</i> , 2021.	A1	2021	Controlado por placebo, randomizado, duplo-cego	n= 68, DRC estágio 3-4 (12 meses)	Fibra de amido de alta resistência e <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Streptococcus</i> .	12 meses de suplementação simbiótica não tiveram efeito sobre as concentrações séricas das toxinas urêmicas, indoxil sulfato e p-cresil sulfato. Porém obteve-se alteração notável no microbioma intestinal.
Viramontes- Hörner <i>et al.</i> , 2015	A3	2015	Controlado por placebo, randomizado, duplo-cego	n=42, DRC em hemodiálise (2 meses)	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis e Inulina	Melhora dos sintomas gastrointestinais com redução de episódios de vômitos, azia e dor no estômago. Indícios de redução de proteína c reativa e fator de necrose tumoral alfa.
Cruz-Mora <i>et al.</i> 2014	A3	2014	Controlado por placebo, randomizado, duplo-cego	n=18, DRC em hemodiálise (2 meses)	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, inulina, ácidos graxos ômega-3 e vitaminas	Redução de sintomas gastrointestinais, aumento da contagem de bifidobactérias.

6 DISCUSSÕES

Tendo em vista a importância da terapia nutricional através da oferta de probióticos para pacientes com DRC, Mauri *et al.* (2020), realizaram um estudo com portadores de DRC avançada, porém os mesmos encontravam-se em não-diálise, durante um período de 5 meses, ofertando probióticos do tipo *Bifidobacterium longum* (mistura DLBL) e *Lactobacillus reuteri* LRE02 (DMS 23878), ao final do estudo foi identificado que, houve redução significativa na geração de toxinas urêmicas, sem efeitos colaterais. Em concordância com isso, Barros *et al.* (2018), também realizaram um experimento com pacientes em DRC não-diálise, ofertando igualmente o *Bifidobacterium longum*, entretanto foi incluído *Streptococcus thermophilus* e

Lactobacillus acidophilus, realizado em menor tempo (3 meses), mas, apesar disso, foi possível detectar aumento nos níveis de IL-6 (medidor de resposta inflamatória), como também correlação positiva entre os níveis de p-cresil sulfato e ureia.

No entanto, os estudos de Alatraste *et al.* (2014), após 2 meses de testes utilizando *Lactobacillus casei shirota* em pacientes DRC estágios 3-4, demonstram que houve redução nos níveis de ureia sérica, o que encontra-se antagônico aos resultados de Borges *et al.* (2018), uma vez que neste último, com a utilização de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium Longum* obteve-se aumento de ureia sérica e sulfato de indoxil, porém esse último foi realizado com pacientes em DRC em hemodiálise, o que pode ter interferido nos resultados finais.

Ainda de acordo com a utilização de probióticos, Wang *et al.* (2015), realizam experimentos utilizando os determinados microrganismos: *Bifidobacterium bifidum* A218, *Bifidobacterium catenulatum* A302, *Bifidobacterium longum* A101, *Lactobacillus plantarum*, em pacientes com diálise peritoneal, ou seja, pacientes com falência de determinadas funções renais, com isso, observou-se que houve redução de marcadores pró-inflamatórios, resultando em preservação de funções residuais dos rins.

Além do uso de probióticos como suplementação na DRC, prebióticos também são utilizados, dessa maneira, Ramos *et al.* (2019), utilizaram o prebiótico frutooligossacarídeo como forma de verificar a sua utilidade para pacientes portadores de DRC que não apresentavam diabetes associada, ao final do estudo, verificou-se a redução sérica e livre de p-cresil sulfato, em concordância, os estudos de Salmean *et al.* (2015), mesmo utilizando a suplementação em pacientes portadores de DRC estágios 3 à 5, demonstraram decréscimo de p-cresol plasmático, que semelhantemente ao p-cresil sulfato e que também é uma toxina plasmática, mesmo sendo utilizado ervilha, fibra de casca de ervilha e inulina como prebióticos, ainda, observou-se aumento na frequência de defecação, o que instiga ter efeito benéfico ao paciente.

Dessa forma, Sirich *et al.* (2014), efetuaram seus estudos com pacientes que apresentavam DRC em estado de hemodiálise, para isso, foram utilizados prebióticos do tipo amido resistente e fibra dietética, após 6 semanas de utilização, observou-se a redução de sulfato de indoxil, indicando melhora na qualidade de vida do paciente, uma vez que o aumento dos níveis desta toxina pode ser correlacionado a disfunção endotelial na DRC, além disso, Pavan (2014) realizou um estudo no mesmo ano, com frutooligossacarídeos, em pacientes com DRC em estágios 3 à 5, porém apesar de ocorrer em tempo maior (12 meses), seu estudo não demonstrou mudanças significativas os níveis de toxinas urêmicas ou outros fatores

interferentes na DRC, entretanto, mas o estudo afirma que o consumo resultou em melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Tendo em vista a diversidade de efeitos benéficos com a utilização de probióticos e prebióticos na DRC, alguns estudos compilaram os dois compostos em formato de simbióticos, com a finalidade de verificar se a junção aumentaria ainda mais os efeitos propostos. Para isso, os experimentos de Cosola *et al.* (2021), realizados com pacientes com DRC em estágios 3 à 4, utilizando um composto de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium species*, frutooligossacarídeo (FOS) e inulina, além de antioxidantes naturais, demonstraram que houve redução de indoxil sulfato sérica, além melhora nos sintomas gastrointestinais no grupo DRC, como também mostrou que o suplemento foi eficaz na permeabilidade do intestino delgado, na melhora da dor abdominal e síndrome de constipação.

Em concordância com isso, Rossi *et al.* (2015), realizaram estudos com os mesmos compostos: inulina, frutooligossacarídeos, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*. Porém, adicionou-se ainda ao composto simbiótico o galactooligossacarídeo e *Streptococcus*, que são respectivamente: um grupo de oligossacarídeos não digeríveis e um gênero de bactérias geralmente inofensivas. Dessa forma, ao concluir o experimento, obteve-se como resultado uma possível redução no indoxil sulfato e no p-cresil sulfato, comprovado posteriormente através dos estudos de Cosola *et al.* (2021).

Entretanto, as análises de MCFarlane *et al.* (2021) realizadas com pacientes renais em estágios 3 e 4, suplementados com fibra de amido de alta resistência, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* e *Streptococcus*, demonstraram que não ocorram efeitos significativos sobre as concentrações séricas de indoxil sulfato e p-cresil sulfato (toxinas sérias), apesar disso obteve-se resultados satisfatórios na microbiota intestinal.

Ademais, os resultados dos estudos de Cruz-Mora *et al.* (2014) e Viramontes-Hörner *et al.* (2015), ambos realizados a partir de pacientes com DRC em hemodiálise, utilizando *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e inulina, demonstram que a suplementação proporcionou melhora significativa nos sintomas gastrointestinais, além da redução dos níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios e aumento na contagem de bifidobactérias, que são importantes contribuintes para saúde do hospedeiro.

Ainda, Dreux *et al.* (2017) apontam que o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares associadas a DRC é maior em pacientes que possuam elevadas concentrações de p-cresil sulfato e indoxil sulfato, por isso a grande importância de reduzir estas concentrações, como foram resultantes nos estudos de Mauri *et al.* (2020) utilizando probióticos, nas pesquisas de Ramos *et al.* (2019), Salmean *et al.* (2015) e Sirich *et al.* (2014)

com a suplementação de prebióticos, como também nos achados de Cosola *et al.* (2021) e Rossi *et al.* (2015) com a oferta de simbióticos, melhorando de fato o quadro clínico da doença.

Tendo em vista este cenário, Briskey *et al.* (2016) afirma que pessoas com DRC tem disbiose intestinal decorrente do aumento de bactérias patogênicas e pró-inflamatórias que produzem toxinas urêmicas auxiliando no avanço do quadro de DRC e seus sintomas, portanto, os resultados encontrados nesta revisão acerca da suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos apontam redução na produção de toxinas urêmicas, com isso, proporcionando redução dos sintomas gastrointestinais e atenuação da disbiose presente.

Entretanto, é importante verificar que, apesar de vários estudos demonstrarem efeitos benéficos do uso de probióticos e prebióticos isolados e utilizados separadamente, faz-se necessário mais experimentos para comprovar a sua eficácia na redução de sinais e sintomas da DRC associada a DI, ainda, por meio da análise dos estudos que utilizaram esses compostos em conjuntos, denominados simbióticos, foi possível entender que a junção deles para o tratamento da DI é eficiente e importante, uma vez que reduz os sintomas gastrointestinais presentes com frequência em pacientes renais independente do estágio da doença.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, considerando os resultados obtidos, este trabalho possibilitou identificar estudos com ensaios clínicos/randomizados em humanos e através dessa verificação elencar os métodos de manejo dietéticos para DRC e para a DI, além disso, viabilizou-se analisar os efeitos diversos dos diferentes métodos na microbiota intestinal e na saúde do ser humano. Com isso, foi possível identificar a eficácia do uso de suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos, um vez que apresentaram-se como métodos efetivos no tratamento da disbiose intestinal, de modo que, resultaram melhora significativa nos sintomas gastrointestinais presentes em pacientes com DRC, ainda, favoreceram a redução da uréia, do nitrogênio ureico e da amônia, bem como a diminuição na concentrações plasmáticas de p-cresol plasmático e sulfato de indoxil, além disso, ainda proporcionaram maior diversidade de microrganismos benéficos na microbiota intestinal.

Sendo assim, faz-se importante salientar a importância de um acompanhamento dietético, dado que todos os estudos, até mesmo aqueles com resultados não significativos, demonstraram otimização na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, é notável que os estudos ainda são escassos, por isso é necessário o desenvolvimento de novas pesquisas abordando a temática e correlacionando-a com os métodos dietoterápicos existentes, ademais, é imperioso que os próximos estudos obtenham maior período de duração em suas experiências e com maior quantidade de indivíduos participantes, para que os dados resultantes sejam tão fidedignos quanto os disponíveis atualmente.

REFERÊNCIAS

ALATRISTE, Paola Vanessa Miranda et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. **Nutricion Hospitalaria**, Xochimilco, v. 29, n. 3, p. 582-590, 2014.

ALCALDE, Paulo Roberto; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 122-129, 4 jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3918>.

ALMEIDA, O. A. E. *et al.* Envolvimento da pessoa com doença renal crônica em seus cuidados: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 1689-1698, maio, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018245.04332019>.

ALVES, Carina Filipa Barros. **Microbiota Intestinal e Doença Renal Crônica**. 2017. 40 f. Monografia (Especialização) - Curso de Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, 2017.

ANTUNES, Adriane *et al.* Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. **Food Research International**, [S.L.], v. 136, p. 109577, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109577>.

BARBOSA, Ana Carolina da Silveira Calado Siqueira; SALOMON, Ana Lúcia Ribeiro. Resposta inflamatória de pacientes com doença renal crônica em fase pré-dialítica e sua relação com a ingestão proteica. **Revista Escs**, [S.I.], v. 4, n. 22, p. 111-125, 2013.

BARRETO, Fellype Carvalho *et al.* Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 289-296. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140042>.

BARROS, Amanda de Faria *et al.* Effects of probiotic supplementation on inflammatory biomarkers and uremic toxins in non-dialysis chronic kidney patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Journal Of Functional Foods**, [S.L.], v. 46, p. 378-383, jul. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2018.05.018>.

BORGES, Natália A. *et al.* Suplementação de probióticos na doença renal crônica: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. **Journal of Renal Nutrition**, v. 28, n. 1, pág. 28-36, 2018.

BORGES, Natália Alvarenga. **Efeitos Da Suplementação Com Probióticos Sobre O Perfil Da Microbiota Intestinal E Inflamação De Pacientes Renais Crônicos Em Hemodiálise**. 2016. 112 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

BRISKEY, David. *et al.* Microbiota and the nitrogen cycle: implications in the development and progression of cvd and ckd. **Nitric Oxide**, [S.L.], v. 57, p. 64-70, jul. 2016. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2016.05.002>.

BRUNORI G. Nutritional status of patients with chronic kidney disease. **G Ital Nefrol.** 2012 Nov-Dec;29 Suppl 58:S68-71.

CAMPOS, Pedro; PIRES, Ana. **Doença renal crônica Relação com a flora intestinal e impacto da alimentação**. [S.I]: Serviço de Nefrologia, 2016. Color.

CERBO, A. di. *et al.* Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. **Journal Of Clinical Pathology**, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 187-203, 17 nov. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202976>.

CONRADO, Bruna Ágata *et al.* Disbiose intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, n. 36, p. 71-78, abr. 2018.

COSOLA, Carmela *et al.* An Innovative Synbiotic Formulation Decreases Free Serum Indoxyl Sulfate, Small Intestine Permeability and Ameliorates Gastrointestinal Symptoms in a Randomized Pilot Trial in Stage IIIb-IV CKD Patients. **Toxins**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 334, 5 maio 2021. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/toxins13050334>.

CRUZ-MORA, José *et al.* Effects of a Symbiotic on Gut Microbiota in Mexican Patients With End-Stage Renal Disease. **Journal Of Renal Nutrition**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 330-335, set. 2014. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2014.05.006>.

DAVANI-DAVARI, Dorna *et al.* Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. **Foods**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 92, 9 mar. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/foods8030092>.

DREUX, Ana Paula Black. **EFEITOS DA DIETA HIPOPROTEICA NOS NÍVEIS DE TOXINAS URÊMICAS DE PACIENTES RENAI CRÔNICOS EM TRATAMENTO CONSERVADOR: O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL**. 2017. 84 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2017.

ESGALHADO, M. *et al.* Short-chain fatty acids: a link between prebiotics and microbiota in chronic kidney disease. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 12, n. 15, p. 1413-1425, nov. 2017. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2017-0059>.

FAGUNDES, Raquel Aparecida Bandeira *et al.* Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 278-286, 21 jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3931>

FELIZARDO, Raphael Jose Ferreira. **Butirato, Produto Da Microbiota Intestinal, Previne Dano Aos Podócitos Via Mecanismos Epigenéticos E Dependentes De Receptores Acoplados A Proteína G**. 2017. Dissertação (Mestrado) - Medicina (Nefrologia), Universidade Federal de São Paulo. 2017.

FERREIRA, Geysa Souza. **Disbiose intestinal: Aplicabilidade do probiótico e dos prebióticos na recuperação e manutenção da microbiota intestinal**. 2014. 33 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, 2014.

FERREIRA, Priscila de Ataídes. **Atualização das orientações nutricionais para doença inflamatória intestinal, doença renal crônica e hipertensão arterial: Ambulatório de Nutrição e Gastroenterologia do HUB**. 2016. 51 f., il. Monografia (Bacharelado em Nutrição)—Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

FLOCH, Martin H. The Role of Prebiotics and Probiotics in Gastrointestinal Disease. **Gastroenterology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 179-191, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.011>.

FONTES, Bruna Carvalho *et al.* Effects of Low-Protein Diet on lipid and anthropometric profiles of patients with chronic kidney disease on conservative management. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 225-232, 25 jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3842>.

GAGNIÈRE, Johan. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 501, 2016. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.501>.

GIBSON, Glenn R. *et al.* Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (isapp) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 491-502, 14 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.

GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 125, n. 6, p. 1401-1412, 1 jun. 1995. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.

GLASSOCK, Richard; DENIC, Aleksandar; RULE, Andrew D. When kidneys get old: an essay on nephrogeriatrics. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 59-64, 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20170010>.

HIDA, Miho *et al.* Inhibition of the Accumulation of Uremic Toxins in the Blood and Their Precursors in the Feces after Oral Administration of Lebenin®, a Lactic Acid Bacteria Preparation, to Uremic Patients Undergoing Hemodialysis. **Nephron**, [S.L.], v. 74, n. 2, p. 349-355, 1996. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000189334>.

LEVY, Maayan; KOLODZIEJCZYK, Aleksandra A.; THAISS, Christoph A.; ELINAV, Eran. Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 219-232, 6 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.7>.

LOPES, Henrique Scaramussa; DAMBROS, Marcos Paulo. **PERFIL NUTRICIONAL DOS PACIENTES EM UM SERVIÇO DE DIÁLISE EM CURITIBA**. 2021. 39 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, 2021.

LOPES, Marcos Aparecido Thomazin. **Avaliação da qualidade de vida em saúde de crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica estágio 4 (pré-dialítica) ou estágio 5 (dialítica) e de seus cuidadores primários**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MACIEL, Rayana Ariane Pereira *et al.* P-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF- κ B p65 in human vascular smooth muscle cells. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S.L.], v. 38, n. 2, p. 153-160, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160024>.

MAFRA, Denise; BARROS, Amanda F; FOUQUE, Denis. Dietary protein metabolism by gut microbiota and its consequences for chronic kidney disease patients. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 8, n. 10, p. 1317-1323, out. 2013. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.13.103>.

MARINHO, Ana Wanda Guerra Barreto *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 379-388, 9 out. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>.

MARQUES, Chayane Gomes *et al.* Prebióticos e probióticos na saúde e no tratamento de doenças intestinais: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 1-42, 12 out. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i10.9071>.

MARTÍN, Rebeca; LANGELLA, Philippe. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: streamlining the definitions. **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-5, 21 maio 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.01047>.

MAURI, Andreana de. *et al.* Probiotics-addicted low-protein diet for microbiota modulation in patients with advanced chronic kidney disease (ProLowCKD): a protocol of placebo-controlled randomized trial. **Journal Of Functional Foods**, [S.L.], v. 74, p. 104133, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2020.104133>.

MCFARLANE, Catherine *et al.* Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): a feasibility randomized controlled trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 12, p. 4481, 15 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13124481>.

MINATEL, Rosana de Fátima. **EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM FIBRA ALIMENTAR NA INFLAMAÇÃO E DISLIPIDEMIA DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**. 2020. 42 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Fisiopatologia em Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2020.

Mitreva, M. *et al.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, [S.L.], v. 486, n. 7402, p. 207-214, jun. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11234>.

MOREIRA, Thaís Rodrigues. **EFEITO DO CONSUMO DE PROBIÓTICOS EM FATORES ASSOCIADOS COM PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E RISCO CARDIOVASCULAR**. 2018. 51 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

NERBASS, Fabiana Baggio; MORAIS, Jyana Gomes; SANTOS, Rafaela Gonzaga dos; KRUGER, Tatiana Stela; SCZIP, Andrea Carolina; LUZ FILHO, Hercilio Alexandre da. Factors associated to salt intake in chronic hemodialysis patients. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 87-92, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130015>.

NEVES, Precil Diego Miranda de Menezes *et al.* Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 191-200, jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234>.

OLIVEIRA, Natália Chagas de. *et al.* ALIMENTAÇÃO E MODULAÇÃO INTESTINAL / INTESTINAL FEEDING AND MODULATION. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 6, n. 9, p. 66488-66498, 2020. Brazilian Journal of Development. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n9-183>.

PAVAN, Malleshappa. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. **Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology**, v. 68, n. 2, p. 222-226, 2014.

PEREIRA, Aglaube Ferreira Bonfim *et al.* Perfil Epidemiológico de Pacientes Portadores de Doença Renal Crônica Terminal em Programa de Hemodiálise em Clínica de Santa Cruz do Sul - RS. **Anais 13º Congresso Gaúcho de Clínica Médica**, [S.L.], p. 193-198, ago. 2016. Editora Edgard Blücher. <http://dx.doi.org/10.5151/medpro-xiiicgcm-1457313166>.

PEREIRA, Edna Regina Silva *et al.* Prevalence of chronic renal disease in adults attended by the family health strategy. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 22-30, jan. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160005>.

PEREIRA, Sueli Essado; RAMOS, Kelry Alves. Probióticos, terceira idade e Saúde Pública. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 21, n. 1, p. 4-6, 2019.

PORTO, Janaína Rodrigues *et al.* Evaluation of Renal Function in Chronic Kidney Disease. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 26-35, 2017. Revista Brasileira de Analises Clinicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201500320>.

PROETTI, Sidney. AS PESQUISAS QUALITATIVA E QUANTITATIVA COMO MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA: um estudo comparativo e objetivo. **Revista Lumen - Issn: 2447-8717**, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 1-23, 1 jun. 2018. Centro Universitario Assuncao - Unifai. <http://dx.doi.org/10.32459/revistalumen.v2i4.60>.

RAMOS, Christiane Ishikawa *et al.* Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 1876-1884, 22 jun. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy171>.

RIBEIRO, João Antônio Machado. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE UREIA E CREATININA NO MUNICÍPIO DE FIRMINÓPOLIS-GOÍÁS. **Revista Faculdade Montes Belos**, Firminópolis, v. 8, n. 1, p. 1-16, jan. 2015.

RIBEIRO, Wanderson Alves *et al.* Encadeamentos da Doença Renal Crônica e o impacto na qualidade de vida de pacientes em hemodiálise. **Revista Pró-Universus**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 111-120, 16 dez. 2020. Universidade Severino Sombra. <http://dx.doi.org/10.21727/rpu.v11i2.2306>.

ROSSI, M. *et al.* Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. **Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases**, [S.L.], v. 25, n. 9, p. 860-865, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2015.03.015>.

SABATINO, Alice *et al.* Intestinal Microbiota in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. **Current Diabetes Reports**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 1-9, mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-017-0841-z>.

SALMEAN, Younis *et al.* Fiber Supplementation Lowers Plasma p-Cresol in Chronic Kidney Disease Patients. **Journal Of Renal Nutrition**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 316-320, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2014.09.002>

SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M.C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista brasileira de fisioterapia**. São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007.

SILVA, Heloisa Alves da; PEREIRA, Claudia Cristina Alves. **MICROBIOTA INTESTINAL, INFLAMAÇÃO E AÇÃO DOS PROBIÓTICOS: o estado da arte**. 2021. 27 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de São Paulo, Santos, 2021.

SIRICH, Tammy L. *et al.* Effect of Increasing Dietary Fiber on Plasma Levels of Colon-Derived Solutes in Hemodialysis Patients. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1603-1610, 21 ago. 2014. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.00490114>.

Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). **Dia Mundial do Rim 2013**. SBN Informa - Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Nefrologia. São Paulo: SBN; 2013. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/pdf/release.pdf>

Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). **Dia Mundial do Rim 2019**. <https://sbn.org.br/dia-mundial-do-rim/ano-2020/#fndtn-sobre> (Acessado em 26 de setembro de 2021).

SOUZA, Cecília Santa Cruz de. *et al.* A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 1-10, 8 jun. 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16086>.

TAVARES, Alze Pereira dos Santos *et al.* Kidney supportive care: an update of the current state of the art of palliative care in ckd patients. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 74-87, mar. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0017>.

TEIXEIRA, Karla Thaís Resende. **EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE EXTRATO SECO DE CRANBERRY (VACCINIUM MACROCARPON) SOBRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DOS LIPOPOLISSACARÍDEOS PROVENIENTES DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**. 2019. 56 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2019.

TREMAROLI, Valentina; BÄCKHED, Fredrik. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, [S.L.], v. 489, n. 7415, p. 242-249, set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11552>.

VASCONCELOS, Moisés Iasley Lima *et al.* Nutrição e doença renal crônica (DRC): apresentação das novas recomendações e padrões alimentares conforme as últimas evidências científicas. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 1-12, 30 maio 2021. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15891>.

VIRAMONTES-HÖRNER, Daniela *et al.* Effect of a Symbiotic Gel (Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium lactis + Inulin) on Presence and Severity of Gastrointestinal Symptoms in Hemodialysis Patients. **Journal Of Renal Nutrition**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 284-291, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2014.09.008>.

VISGUEIRO, Hélder Farias de Oliveira. **EFEITO DO USO DOS PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NO MICROBIOMA INTESTINAL**. 2019. 20 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição Clínica Avançada e Fitoterapia, Centro Universitário Cesmac, Maceió, 2019.

VITETTA, Luis; GOBE, Glenda. Uremia and chronic kidney disease: the role of the gut microflora and therapies with pro- and prebiotics. **Molecular Nutrition & Food Research**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 824-832, 1 mar. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200714>.

WANG, I.-K. *et al.* The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Beneficial Microbes**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 423-430, ago. 2015. Wageningen Academic Publishers. <http://dx.doi.org/10.3920/bm2014.0088>.

WEISS, G. Adrienne; HENNET, Thierry. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [S.L.], v. 74, n. 16, p. 2959-2977, 28 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>.

World Gastroenterology Organisation. **World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics**

and prebiotics. Fev. 2017. Disponível em:< <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>
>. Acesso em: 18 de janeiro de 2022.