

## **Impacto do uso de probióticos e simbióticos em pessoas com doença renal: uma revisão de literatura**

### **Impact of the use of probiotics and symbiotics in people with kidney disease: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv6n3-253

Recebimento dos originais: 26/05/2023

Aceitação para publicação: 02/06/2023

#### **Andressa de Araujo Rodrigues Neto**

Mestra em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)  
Instituição: Hospital Universitário - Universidade Federal de Juiz de Fora (HU–UFJF)  
Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, S/N, Dom Bosco, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36038-330  
E-mail: andressa.arneto@gmail.com

#### **Fabiana de Faria Ghetti Rodrigues**

Doutora em Saúde pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)  
Instituição: Hospital Universitário - Universidade Federal de Juiz de Fora (HU–UFJF)  
Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, S/N, Dom Bosco, Juiz de Fora - MG,  
CEP: 36038-330  
E-mail: fabiana.ghetti@ebserh.gov.br

#### **RESUMO**

**Introdução:** Alterações na composição da microbiota intestinal, associadas ao crescimento de espécies bacterianas envolvidas na geração de toxinas urêmica tem sido observadas em pessoas com doença renal. Assim, a suplementação de probióticos e simbióticos tem sido sugerida como terapia adjuvante para o equilíbrio da microbiota contribuindo para a integridade da barreira intestinal e controle metabólico desses pacientes. **Objetivo:** Verificar os efeitos da utilização de prebióticos, probióticos ou simbióticos no tratamento de pessoas com doença renal. **Metodologia:** Revisão de literatura realizada durante o período de janeiro de 2023 incluindo estudos dos últimos cinco anos, caracterizada pela pergunta norteadora: “impacto do uso de probióticos e simbióticos na microbiota de pessoas com doença renal”. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, SciELO e LILACS e descritores em português e inglês das palavras: “doença renal”, “probióticos” e “microbiota” combinados através do operador “AND”. **Resultados e discussão:** Foram incluídos sete artigos publicados entre 2018 e 2022. De todos os estudos, seis encontraram benefícios na administração de probióticos ou simbióticos e um não encontrou benefícios. Os estudos que consideraram benefícios, demonstraram redução de marcadores inflamatórios, redução da disbiose intestinal e melhora nos parâmetros renais de um modo geral. **Conclusão:** A suplementação de simbióticos parece viável em determinado tempo e sob supervisão profissional para adultos com doença renal, auxiliando em seu tratamento, de modo a promover uma ação sinérgica e eficaz.

**Palavras-chave:** doença renal, probióticos, microbiota.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Changes in the composition of the intestinal microbiota, associated with the growth of bacterial species involved in the generation of uremic toxins, have been observed in

people with kidney disease. Thus, the supplementation of probiotics and synbiotics has been suggested as an adjuvant therapy for the balance of the microbiota, contributing to the integrity of the intestinal barrier and metabolic control in these patients. Objective: To verify the effects of using prebiotics, probiotics or synbiotics in the treatment of people with kidney disease. Methodology: Literature review carried out during the period of January 2023, including studies from the last five years, characterized by the guiding question: “impact of the use of probiotics and synbiotics on the microbiota of people with kidney disease”. We used the Pubmed, SciELO and LILACS databases and descriptors in Portuguese and English for the words: “renal disease”, “probiotics” and “microbiota” combined using the “AND” operator. Results and discussion: Seven articles published between 2018 and 2022 were included. Of all the studies, six found benefits in the administration of probiotics or synbiotics and one found no benefits. The studies that considered benefits showed a reduction in inflammatory markers, a reduction in intestinal dysbiosis and an improvement in renal parameters in general. Conclusion: Symbiotic supplementation seems feasible at a given time and under professional supervision for adults with kidney disease, helping in their treatment, in order to promote a synergistic and effective action.

**Keywords:** kidney diseases, probiotics, microbiota.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública (BASTOS, 2011), caracterizada pela alteração estrutural ou funcional e consequente redução da função renal. Esta alteração envolve presença de proteinúria, retenção progressiva de compostos orgânicos (AGUIAR et al., 2020) com acúmulo de metabólitos (toxinas urêmicas) (VANHOLDER et al., 2003) e perda da capacidade de filtrar o sangue e manter a homeostase (BASTOS, 2011).

Acompanhando a tendência mundial e de acordo com o Censo Brasileiro de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2020 houve aumento do número total estimado de pacientes em diálise (144.779 pessoas). As taxas estimadas de prevalência e incidência de pacientes por milhão da população foram 684 e 209, respectivamente; onde 92,6% dos pacientes prevalentes estavam em hemodiálise (HD); 7,4% em diálise peritoneal (DP); 23% estavam na lista de espera para transplante (NERBASS et al., 2020).

Entre causas da doença renal, as principais estão relacionadas a hipertensão e ao diabetes (SESSO et al., 2016). De cunho multifatorial, a DRC é relevante (SIMEONI et al., 2017; SIMEONI et al., 2016; SIMEONI & DAMIANO et al., 2017), pois está associada à má qualidade de vida (D’ONOFRIO et al., 2017), altos custos de gerenciamento e aumento do risco de morte (KIM et al., 2013); haja vista que envolve altas taxas de morbidade e mortalidade, gerando grande impacto socioeconômico, tornando-se um desafio para a saúde pública em âmbito mundial (BASTOS, 2011).

Em pessoas com DRC, tem sido observadas alterações na composição da microbiota, associadas ao crescimento de espécies bacterianas envolvidas na geração de toxinas urêmicas (WONG et al., 2014). Indivíduos em estágio terminal em terapia renal substitutiva apresentam alterações mais pronunciadas na microbiota intestinal em comparação com pacientes em estágio pré-diálise. As maiores alterações são encontradas em indivíduos que recebem hemodiálise, devido as mudanças na hemodinâmica do trato digestivo durante o procedimento de diálise, flutuações nas concentrações de toxinas urêmicas devido aos procedimentos de hemodiálise intermitentes, restrições na dieta bem como o efeito de medicamentos (NISTOR et al., 2015; FENG et al., 2021).

Evidências demonstram que os fatores não urêmicos que influenciam no desenvolvimento da disbiose intestinal de pacientes com doença renal em estágio terminal baseiam-se na abordagem dietética e farmacológica (KIM et al., 2013). A restrição do consumo de vegetais e frutas para evitar hipercalemia e sobrecarga hídrica, amplificam os fatores que predis põem a disbiose, tais como: lentidão do trânsito intestinal, edema da parede intestinal, diminuição da motilidade do cólon e aumento da acidose metabólica devido a escassez de fibras (VAZIRI et al., 2013; EVENEPOEL & MEIJERS, 2012; VAZIRI, 2014; AL KHODOR & SHATAT, 2017). Além disso, a doença renal impõe um aumento da ingestão de medicamentos orais (suplementação de ferro e vitamina D, agentes quelantes de potássio e fosfato, diuréticos) que induz a sobrecarga gastrointestinal pró-inflamatória (MAFRA, BARROS, FOUQUE, 2013; PHAM et al., 2009).

A microbiota disbiótica dos pacientes renais promove o supercrescimento de bactérias proteolíticas (actinobactérias, proteobactérias e firmicutes) (VAZIRI et al., 2013; WONG et al., 2014), aumenta a permeabilidade da parede intestinal e induz a translocação de bactérias ou suas frações na corrente sanguínea, aumentando a aterosclerose e a inflamação sistêmica (MAFRA et al., 2014).

Os prebióticos como “ingredientes alimentares não digeríveis”, encontrados principalmente em vegetais e os probióticos como “microrganismos vivos e vitais capazes de beneficiar o hospedeiro” consumidos em quantidade adequada, como parte de um alimento ou suplemento podem afetar benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e/ou a atividade de espécies bacterianas que melhoram sua saúde (GIBSON & ROBERFROID, 1995; CHEN et al., 2017).

O uso de probióticos pode favorecer o enriquecimento da microbiota intestinal, estimulando a melhora imunológica, recuperando da permeabilidade da barreira intestinal e promovendo efeitos anti-inflamatórios (KOPPE et al., 2015), corrigindo a disbiose (FENG et

al., 2021). Estudos de revisão recentes analisando o uso de probióticos em pacientes com DRC evidenciam efeitos favoráveis na redução de biomarcadores de estresse oxidativo, inflamação, ureia, amônia, entre outros benefícios (FAGUNDES et al., 2018; LIU et al., 2022).

Neste contexto, a suplementação de probióticos tem sido sugerida como terapia adjuvante para melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal contribuindo para a integridade da barreira intestinal e controle metabólico desses pacientes (RANGANATHAN et al., 2010; MIRANDA ALATRISTE et al., 2014; NATARAJAN et al., 2014). Considerando a escassez de estudos nesta linha de pesquisa, envolvendo pessoas com doença renal, o presente estudo se dedica a revisar a literatura, através de artigos publicados entre 2018 e 2023, que utilizaram prebióticos, probióticos ou simbióticos no tratamento de pessoas com doença renal e verificar seus efeitos no tratamento.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, caracterizada pela pergunta norteadora: “impacto do uso de probióticos e simbióticos na microbiota de pessoas com doença renal”. Durante a elaboração, foram seguidos os procedimentos metodológicos: 1) formulação da questão e dos objetivos da revisão; 2) estabelecimento de critérios para seleção dos artigos; 3) categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão; 5) análise dos dados e apresentação dos resultados.

A pesquisa do referencial foi realizada durante o período de janeiro de 2023 incluindo estudos dos últimos cinco anos. Para a seleção dos artigos foram utilizadas três bases de dados eletrônicas, a fim de ampliar o âmbito da pesquisa, evitando possíveis vieses nessa etapa do processo de produção, sendo: *Publisher Medline* (Pubmed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS). Para a estratégia de busca foram utilizados os descritores identificados no *Medical Subject Headings* (Mesh), disponível na *U.S. National Library of Medicine*, e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), disponíveis no portal da Biblioteca Virtual em Saúde: em português “doença renal”, “probióticos” e “microbiota” e em inglês “kidney diseases”, “probiotics” e “microbiota”; os quais foram combinados através do operador *AND*.

No intuito de estabelecer claramente a adequação da literatura encontrada para este estudo, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: a) artigos com seres humanos; b) artigos publicados nos últimos cinco anos; c) pacientes adultos; d) ambos os sexos; e) publicações em inglês e português; f) artigos completos disponíveis nas bases de dados, g) artigos de acesso livre. Os critérios de exclusão foram estabelecidos para eliminar artigos que

não utilizassem em sua metodologia os seguintes parâmetros: a) estudos de revisão; b) short communication; c) publicações nos demais idiomas; d) relato de casos; e) estudos com análises clínicas; f) estudos com animais; g) estudos com crianças. Em virtude da natureza da pesquisa não foi necessário submeter o projeto para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

A busca resultou em 102 artigos relacionados ao tema abordado, dos quais foram excluídos 33 pelo título e selecionados 69 para leitura do resumo. Após a leitura do resumo, foram selecionados 25 para leitura na íntegra. Foram ainda excluídos 18 artigos por fuga temática e acesso fechado. Ao final foram eleitos 7 artigos para inclusão neste estudo.

### 3 RESULTADOS

Foram incluídos na presente revisão sete artigos publicados entre os anos de 2018 e 2022. Tais pesquisas foram realizadas nas seguintes localidades: Itália (três estudos), Austrália, Brasil, Estados Unidos e Rússia, com delineamentos metodológicos nos formatos de estudo transversal, coorte e de intervenção. Os estudos analisados foram desenvolvidos com adultos e idosos com idades entre 18 e 81 anos; a maior amostragem continha 62 pacientes e a menor 20 pacientes divididos em grupos.

De maneira geral, os estudos utilizaram em sua metodologia avaliação de exames bioquímicos através de níveis séricos de parâmetros de função renal, avaliação da microbiota intestinal, aplicação de questionários, administração de probióticos ou simbióticos e prescrição de dieta específica. De todos os estudos, seis encontraram benefícios na administração de probióticos ou simbióticos e um não encontrou benefícios. Os seis estudos que consideraram benefícios, demonstraram redução de marcadores inflamatórios, redução da disbiose intestinal e melhora nos parâmetros renais de um modo geral. O quadro 1 apresenta os principais achados da revisão.

Quadro 1 – Descrição dos estudos encontrados.

AUTOR E ANO	OBJETIVO	AMOSTRA E MÉTODOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
DE MAURI et al., 2022	Investigar a associação entre uma dieta reduzida em proteína com uma formulação de probióticos e a eficácia na redução de toxinas urêmicas tradicionais, derivadas da microbiota e pró-aterogênicas em pacientes com DRC avançada.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, unicêntrico, com 57 indivíduos com DRC não dialíticos, suplementados com probiótico ou placebo por três meses, associado a adesão à dieta reduzida em proteínas. Avaliaram-se parâmetros bioquímicos, antropométricos, físicos,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tendência de redução das toxinas da microbiota.</li> <li>• Menor excreção diária de proteína na urina.</li> <li>• Estabilidade nos parâmetros colesterol total e LDL.</li> <li>• Melhora da pressão arterial e sinais de expansão do volume de líquido extracelular (por exemplo, edema), com redução de medicamentos anti-hipertensivos e diuréticos de alça.</li> <li>• Melhora no item emocional do questionário de qualidade de vida.</li> </ul>

		bioimpedância e qualidade de vida.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tendência de redução da progressão para doença renal terminal e início da diálise.</li> </ul>
MCFAR-LANE et al., 2021	Avaliar a viabilidade de suplementação simbiótica de longo prazo em adultos com DRC em estágio 3-4 e explorar o efeito da suplementação simbiótica em marcadores de risco cardiovascular, toxinas urêmicas e microbiota gastrointestinal.	Estudo de viabilidade, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado com 68 adultos (simbiótico $n = 35$ , placebo $n = 33$ ), com DRC, recrutados para terapia simbiótica ou placebo por 12 meses. Os participantes receberam aconselhamento dietético e foram avaliados segundo escalas de sintomas gastrointestinais, ingestão alimentar e a qualidade de vida.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução na eGFR e aumento da concentração sérica de creatinina.</li> <li>• Aumento na abundância de <i>Bifidobacterium animalis</i> e <i>Blautia</i> spp. e diminuição de <i>Bacteroides cellulosilyticus</i> e <i>Ruminiclostridium</i> spp.</li> <li>• Houve efeito sob o aumento na função microbiana da oxidação do metano para metanol.</li> <li>• Aumento de táxons bacterianos com capacidades especializadas em termos de acetato (<i>Bifidobacterium</i> spp.) e formação de butirato (<i>Blautia</i> spp.).</li> <li>• Houve onze eventos adversos graves no grupo simbiótico.</li> </ul>
DIZMAN et al., 2021	Determinar se um suplemento probiótico poderia modular o resultado clínico em pacientes recebendo terapia padrão de VEGF-TKI (via do fator de crescimento endotelial vascular - tirosina quinase).	Estudo prospectivo, randomizado com 20 pacientes com resultados metastáticos do carcinoma de células renais, suplementados ou com restrição de probióticos. Amostras de fezes foram e a composição do microbioma foi avaliada usando o sequenciamento completo do metagenoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificou-se a presença de <i>Akkermansia muciniphila</i>, <i>Bacteroides caccae</i> e <i>Faecalibacterum prausnitzii</i> na maioria dos pacientes suplementados.</li> <li>• <i>Barnesiella intestinihominis</i> esteve presente quase exclusivamente no grupo probióticos.</li> <li>• Identificou-se 25 espécies entre elas: <i>B. intestinihominis</i>, <i>Akkermansia muciniphila</i> (mais abundante) e <i>Bacteroides caccae</i>. Verificou-se a abundância relativa de <i>A. muciniphila</i>, <i>B. caccae</i>, <i>F. prausnitzii</i> e <i>B. intestinihominis</i>.</li> <li>• <i>Bifidobacterium longum</i>, não contribuiu significativamente para nenhum benefício.</li> <li>• As intervenções dietéticas resultaram na modulação do microbioma intestinal em pacientes com carcinoma de células renais metastático recebendo terapia com VEGF-TKI.</li> <li>• <i>A. muciniphila</i> e <i>B. intestinihominis</i>, podem gerar benefícios no grupo estudado.</li> </ul>
COSOLA et al., 2021	Estudar a eficácia de uma formulação simbiótica na modulação dos níveis séricos de toxinas urêmicas derivadas da microbiota e investigar os efeitos do simbiótico na permeabilidade da barreira gastrointestinal e nos sintomas.	Estudo piloto randomizado, simples-cego, controlado por placebo com 23 pacientes com DRC (estágio IIIb-IV) e 27 controles saudáveis, para receber simbiótico (S, $n=13$ DRC, $n=10$ voluntários saudáveis) ou placebo (P, $n=10$ CKD, $n=14$ voluntários saudáveis) por 2 meses. Foram avaliados sintomas gastrointestinais, frequência alimentar, pressão arterial e exames bioquímicos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O subgrupo S apresentou aumento do sódio sérico.</li> <li>• Houve diminuição na azotemia, produto cálcio-fósforo e IS livre.</li> <li>• Redução da recuperação da sucralose (expressão da permeabilidade do cólon), no grupo DRC.</li> <li>• Em pacientes com DRC, a recuperação de manitol e sucralose foi positivamente correlacionada com a eGFR.</li> <li>• No grupo com DRC, a permeabilidade do intestino delgado diminuiu após 2 meses.</li> <li>• O subgrupo tratado com DRC apresentou diminuição dos sintomas gastrointestinais.</li> </ul>
BELOVA et al., 2020	Estudar a composição de espécies da microbiocenose do	Ensaio clínico randomizado controlado, com 62 pacientes em hemodiálise divididos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalização da microbiocenose em 56% dos pacientes.</li> </ul>

	cólon em pacientes com doença renal crônica recebendo tratamento hemodialítico e avaliar a eficácia de sua correção usando um novo simbiótico imobilizado.	em: grupo principal (n=32) e comparação (n=30). Foram coletadas amostras da microbiota do cólon, ambos os grupos seguiram a dieta específica, foram avaliados exames bioquímicos, índice de adequação da diálise, qualidade de vida, estudo da composição de espécies da microbiota intestinal e a avaliação da microbiocenose.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As bifidobactérias foram detectadas em todos os pacientes. Os lactobacilos e bacteróides em 100% dos pacientes do grupo principal.</li> <li>• O componente anaeróbico da microbiocenose do cólon se recuperou em maior extensão.</li> <li>• <i>E. coli</i> foi detectada em todos os casos em ambos os grupos.</li> <li>• Microorganismos oportunistas foram detectados com menor frequência e em menor número.</li> <li>• Disbiose grau III não foi detectada.</li> <li>• Houve melhora nos sintomas gastrointestinais pontuados.</li> <li>• Os níveis de marcadores de inflamação PCR e VHS diminuíram após o tratamento.</li> <li>• Houve melhora na qualidade de vida, com efeito mais pronunciado nos componentes físico, na escala de intensidade da dor e saúde geral.</li> </ul>
SIMEONI et al., 2019	Avaliar e caracterizar a microbiota intestinal e suas modificações em resposta a um novo protocolo de administração de probióticos em uma população de pacientes com DRC no estágio 3a KDIGO.	Estudo de intervenção, prospectivo, randomizado, controlado por placebo, em uma coorte de pacientes com DRC KDIGO estágio 3 (n=28) no início e após um tratamento com probióticos ou placebo. Os indivíduos aderiram a uma dieta específica, foram avaliados diário alimentar, exames clínicos, bioquímicos e agrupamentos de bactérias fecais.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As concentrações fecais médias de Lactobacillales e Bifidobacteria aumentaram e os pacientes exibiram uma redução dos níveis urinários de indican e 3-MI.</li> <li>• Houve melhorias nos resultados de proteína C-reativa, ferro, ferritina, saturação de transferrina, <math>\beta</math>2-microglobulina, iPTH sérico e cálcio sérico.</li> <li>• As variáveis relacionadas à microbiota intestinal melhoraram significativamente.</li> <li>• Colesterol total e triglicerídeos diminuíram; porém, mantiveram-se dentro da faixa normal.</li> <li>• Os níveis médios de <math>\beta</math>2-microglobulina diminuíram.</li> <li>• A correção da disbiose associou-se à melhora da PCR, ferro, iPTH e <math>\beta</math>2-microglobulina.</li> </ul>
BORGES et al, 2018	Avaliar os efeitos da suplementação probiótica na microbiota intestinal e marcadores inflamatórios em pessoas com DRC em hemodiálise.	Foram avaliados 46 pacientes acima de 18 anos, em hemodiálise há mais de 6 meses: 23 receberam probiótico e 23 receberam placebo diariamente por 3 meses. Houve avaliação antropométrica e exames bioquímicos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Houve aumento significativo de uréia pré-HD, potássio e indoxil sulfato.</li> <li>• Ocorreu redução do pH fecal.</li> <li>• Não foram observados benefícios nos parâmetros bioquímicos e marcadores inflamatórios.</li> <li>• Não houve mudança na microbiota intestinal após a suplementação.</li> </ul>

Fonte: autor, 2023.

#### 4 DISCUSSÃO

Os probióticos têm uma longa história na prática clínica como estratégia segura para várias doenças. Organizações como a Organização Mundial da Saúde, atribuem o seu uso a benefícios à saúde (BOYLE et al., 2006; SNYDMAN, 2008). Pesquisadores, nos últimos anos, têm apoiado a hipótese de que os probióticos podem ser uma terapia adjuvante promissora para a doença renal crônica (MIRANDA ALATRISTE et al., 2014; NATARAJAN et al., 2014; RAMEZANI & RAJ 2014) dado seu papel nas alterações da microbiota intestinal, na toxicidade urêmica e na inflamação sistêmica (VAZIRI et al., 2015).

Sabe-se que algumas espécies como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são mais comumente usadas, pois sua administração demonstrou estímulo a resposta imune, efeito anti-inflamatório e restauração intestinal (GAREAU et al., 2010); já espécies de *Enterococcus*, em particular *E. faecium*, têm sido amplamente utilizadas como probióticos ou como culturas iniciadoras; pois as espécies de *Enterococcus* produzem uma variedade de enterocinas, que são ativas contra bactérias patogênicas como *Staphylococcus aureus*, *Listeria* e espécies de *Clostridium* (FOULQUIE MORENO et al., 2005). Isto foi observado na presente revisão, no artigo de Simeoni (2019), onde foram utilizadas espécies de *E. faecium* no protocolo de administração de probióticos, preliminar à colonização intestinal com cepas de *Bifidobacteria* e *Lactobacillales*, para criar um ambiente intestinal favorável ao enxerto dessas bactérias eubióticas (CAMPOS et al., 2006).

Considerando a disbiose intestinal e sua frequente associação com diversas doenças, como hipertensão, aterosclerose, obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal e doenças cardiovasculares (SANDERS, 2008), a doença renal também apresenta um perfil quantitativo e qualitativo da microbiota alterado, conforme estudos realizados com pessoas com insuficiência renal terminal e em hemodiálise crônica (KANG, 1993). Isto ocorre, porque fatores da rotina destes pacientes favorecem a disbiose, como: a diminuição da ingestão de fibras, trânsito colônico lento, acidose metabólica, edema da parede intestinal e ingestão oral de ferro (RAMEZANI et al., 2016; SABATINO et al., 2015). Assim sendo, os prebióticos podem contribuir para a modulação da microbiota intestinal e melhorar a integridade da barreira epitelial intestinal, diminuindo a produção de toxinas urêmicas e atenuando a inflamação local e sistêmica, promovendo um cenário favorável para a introdução de microrganismos probióticos (MORAES et al., 2016).

O estágio inicial da doença renal é o melhor momento para se iniciar intervenções destinadas a bloquear as vias bioquímicas patogênicas relacionadas à microbiota para melhorar a síndrome urêmica (RAMPINO et al., 2005). Essa estratégia poderia contribuir para reduzir a alta taxa de mortalidade e comorbidade observada nos estágios avançados da doença renal.

Em um ensaio clínico controlado randomizado, com 30 pacientes com DRC nos estágios 3 e 4, houve redução das concentrações séricas de uréia utilizando *Lactobacillus casei* durante um período de 2 meses (MIRANDA ALATRISTE et al., 2014). Em um estudo prospectivo de 6 meses, randomizado, duplo-cego, cruzado, controlado por placebo, 46 pacientes com DRC nos estágios 3 e 4 receberam uma formulação probiótica e os níveis de nitrogênio ureico no sangue diminuíram significativamente em 63% da amostra, enquanto a redução dos níveis de



creatinina e ácido úrico não foi significativa (RANGANATHAN et al., 2010). Nesta revisão observou-se a redução de toxinas prejudiciais a função renal em pelo menos três estudos.

Por outro lado, em outro estudo não foi verificado efeito nas toxinas urêmicas e nos níveis de proteína C-reativa em 22 pacientes em hemodiálise após 2 meses de suplementação com de uma formulação probiótica (NATARAJAN et al., 2014). Assim como no estudo de Borges (2018), que inclusive, demonstrou um aumento significativo nos níveis plasmáticos de IS (indoxil sulfato) após a suplementação de probióticos. Segundo Vaziri (2015) isso pode ser explicado pois fatores associados à doença renal (uremia, regimes dietéticos e medicamentosos) criam um ambiente bioquímico desfavorável para a introdução de bactérias probióticas. Especialmente, pacientes em hemodiálise, que apresentam uremia significativa.

Em um estudo publicado, sugeriu-se uma possível relação entre a microbiota intestinal e o risco cardiovascular em pessoas com doença renal crônica (BARROS et al., 2015). Isso foi observado no estudo de De Mauri (2022), que demonstrou redução do uso de medicamentos anti-hipertensivos e diuréticos após a suplementação de pacientes e no estudo de Simeoni (2019) em que o colesterol total e triglicerídeos diminuíram mantendo-se dentro da faixa de normalidade, após a intervenção.

Um estudo não randomizado, controlado por placebo, avaliou a suplementação de *Bifidobacterium longum* por 5 semanas em 11 pacientes em HD e encontrou uma redução significativa nos níveis plasmáticos de IS (TAKAYAMA et al., 2003). Em um estudo posterior, o mesmo grupo avaliou os efeitos da mesma cepa por 12 semanas em 27 pacientes em HD e confirmou os resultados anteriores (TAKI et al., 2005). Assim também foram encontrados benefícios ao avaliar outras bifidobactérias nos estudos de McFarlane (2021) e Belova (2020). Ao contrário do resultado encontrado por Dizman (2021), que expôs que a cepa de *Bifidobacterium longum*, não contribuiu significativamente para nenhum benefício.

As investigações de Simeoni (2019), observaram efeitos de redução significativa dos níveis de PCR no grupo tratado, assim como melhora no ferro sérico, ferritina e TSAT (saturação média de transferrina). Considerando que um estado de inflamação crônica está associado à doença renal e pode influenciar em vários desfechos clínicos de longo prazo (alto risco cardiovascular, anemia e imunodepressão). Segundo Tursi (2005), a melhora no ferro sérico, ferritina e TSAT sugere que pode depender tanto da melhora da reabsorção de ferro no intestino, quanto da redução da inflamação. Surpreendentemente, nenhum efeito dos probióticos foi observado em relação aos níveis de hemoglobina, apesar da melhora do estado de ferro (SIMEONI et al., 2019).

Ainda neste estudo, sobre os níveis de iPTH (paratormônio intacto no plasma) a hipótese é que a reabsorção de cálcio melhorada devido à correção da disbiose intestinal poderia ter ajudado a prevenir o aumento do iPTH no grupo de probióticos. Este resultado parece de grande interesse em pacientes com DRC (SIMEONI et al., 2019).

Sobre a permeabilidade intestinal, o estudo de Cosola (2021) encontrou que, após dois meses o grupo com DRC suplementado com probióticos apresentou redução da permeabilidade do intestino delgado. Este resultado corrobora com a literatura que estabelece que na DRC, como em outras condições disbióticas, existem alterações da integridade da barreira gastrointestinal (VAZIRI et al., 2015).

Embora os probióticos sejam amplamente considerados seguros, existem preocupações plausíveis em populações específicas (BOYLE et al., 2006). Fatores como diversidade de cepas, heterogeneidade das populações estudadas, tamanho amostral limitado, diferentes delineamentos experimentais, diferentes períodos de tratamento, entre outros, tornam complexa a comparação entre os estudos (URBEN et al.; 2014).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos objetivos do tratamento da doença renal é controlar a síndrome urêmica e retardar sua progressão, sobretudo nos estágios iniciais. Sabe-se que o público renal apresenta importantes alterações no metabolismo e que merece atenção, pelo delicado quadro clínico a depender do grau de progressão da doença. É preciso ter cautela quanto ao uso, assim como protocolos bem descritos acerca da utilização, quantidade, tipo e determinação do tempo uma vez que, as variações biológicas e individualidades do sujeito mudam com o passar da progressão da doença.

Apesar das discussões, divergências e limitações do uso dos probióticos, nesta revisão verificou-se que apenas um estudo não encontrou benefícios e os demais verificaram que o uso de probióticos ou simbióticos associados a dietas específicas para pessoas com doença renal foi capaz de aumentar a diversidade de espécies da microbiota intestinal, reduzir a disbiose, reduzir toxinas urêmicas, sintomas gastrointestinais, marcadores inflamatórios, além de alterar o perfil lipídico benéficamente e gerar impactos consideráveis melhorando a qualidade de vida. A suplementação de simbióticos portanto, parece viável em determinado tempo e sob supervisão profissional para adultos com doença renal, auxiliando em seu tratamento, de modo a promover uma ação sinérgica e ser mais eficaz. Sob este aspecto, torna-se evidente a necessidade de otimização dos protocolos de administração a fim de contribuir para a qualidade de vida destas pessoas.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR LK, et al. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2020; 2(2): 1-23.

Al Khodor S., Shatat I.F. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(6):921–931. doi: 10.1007/s00467-016-3392-7.

Barros AF, Borges NA, Ferreira DC, et al. Is there interaction between gut microbial profile and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients? *Future Microbiol*. 2015;10:517-526.

Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol* 2011; 33(1): 93-108.

Belova IV, Khrulev AE, Tochilina AG, Khruleva NS, Lobanova NA, Zhirnov VA, Molodtsova SB, Lobanov VN, Solovieva IV. Colon Microbiocenosis and Its Correction in Patients Receiving Programmed Hemodialysis. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021;12(5):62-68. doi: 10.17691/stm2020.12.5.07. Epub 2020 Oct 28. PMID: 34796006; PMCID: PMC8596268.

BORGES NA, CARMO FL, STOCKLER-PINTO MB, ROSADO A, FOUQUE MD, MAFRA D, , Probiotic Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 28, No 1 (January), 2018: pp 28-36. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.06.010>

Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1256-1264.

Campos CA, Rodriguez O, Calo-Mata P et al (2006) Preliminary characterization of bacteriocins from *Lactococcus lactis*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus mundtii* strains isolated from turbot (*Psetta maxima*). *Food Res Int* 39:356–364.

Chen F, Jiang J, Tian DD, et al. Visando a obesidade para a prevenção de doenças cardiovasculares crônicas por meio de interações entre microbiota intestinal e ervas: uma oportunidade para as ervas tradicionais. *Curr Pharm Des*. 2017; 23 :1142–1152. doi: 10.2174/1381612822666161014115724.

Cosola C, Rocchetti MT, di Bari I, Acquaviva PM, Maranzano V, Corciulo S, Di Ciaula A, Di Palo DM, La Forgia FM, Fontana S, De Angelis M, Portincasa P, Gesualdo L. Sulfato de indoxil sérico, permeabilidade do intestino delgado e melhora os sintomas gastrointestinais em um estudo piloto randomizado em pacientes com DRC em estágio IIIb-IV. *Toxinas* . 2021; 13(5):334. <https://doi.org/10.3390/toxins13050334>.

D’Onofrio G, Simeoni M, Rizza P, et al. Quality of life, clinical outcome, personality and coping in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2017;39:45–53. doi: 10.1080/0886022X.2016.1244077.

De Mauri A, Carrera D, Bagnati M, Rolla R, Vidali M, Chiarinotti D, Pane M, Amoruso A, Del Piano M. Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial. *Nutrients* 2022, 14, 1637. <https://doi.org/10.3390/nu14081637>. <https://doi.org/10.3390/nu14081637>.

- Dizman N, Hsu J, Bergerot PG, e outros. Ensaio randomizado avaliando o impacto desuplementação probiótica no microbioma intestinal e resultado clínico da terapia alvo em metastático carcinoma de células renais. *câncer med.* 2021;10:79–86. <https://doi.org/10.1002/cam4.3569>
- Evenepoel P, Meijers BK. Dietary fiber and protein: nutritional therapy in chronic kidney disease and beyond. *Kidney Int.* 2012;81:227–229. doi: 10.1038/ki.2011.394.
- Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes RH. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol.* 2018;40(3):278-86. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3931>. PubMed PMID: 29958304.
- Feng Z, Wang T, Dong S, Jiang H, Zhang J, Raza HK, et al. Association between gut dysbiosis and chronic kidney disease: a narrative review of the literature. *J Int Med Res.* 2021;49(10):3000605211053276. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211053276>. PubMed PMID: 34704483.
- Foulque Moreno MR, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L (2006) The role and application of Enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol* 106:1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.06.026>.
- Gareau MG, Sherman PM, Walker WA (2010) Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:503–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.117>
- Gibson, GR; Roberfroid, MB Modulação dietética da microbiota colônica humana: Apresentando o conceito de prebióticos. *J. Nutr.* **1995** , 125 , 1401–1412.
- Kang JY (1993) The gastrointestinal tract in uremia. *Dig Dis Sci* 38:257–268 (PMID:8425438)
- Kim M-S, Hwang S-S, Park E-J, Bae J-W. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ Microbiol Rep.* 2013;5:765–775. doi: 10.1111/1758-2229.12090.
- Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(5):958–66. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.255>. PubMed PMID: 26376131.
- Liu J, Zhong JY, Yang HC, Wang DQ, Zhang Y, Yang YM, et al. Biotic supplements in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ren Nutr.* 2022;32(1):10-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2021.08.005>. PubMed PMID: 34666930.
- Mafra D, Barros AF, Fouque D. Dietary protein metabolism by gut microbiota and its consequences for chronic kidney disease patients. *Future Microbiol.* 2013;8:1317–1323. doi: 10.2217/fmb.13.103.
- Mafra, D.; Lobo, JC; Barros, AF; Koppe, L.; Vaziri, ND; Fouque, D. Papel da microbiota intestinal alterada na inflamação sistêmica e doença cardiovascular na doença renal crônica. *Futuro Microbiol.* **2014** , 9 , 399–410.
- McFarlane C, Krishnasamy R, Stanton T, Savill E, Snelson M, Mihala G, Kelly JT, Morrison M, Johnson DW, Campbell KL. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): A Feasibility Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2021, 13, 4481. <https://doi.org/10.3390/nu13124481>.

Miranda Alatraste PV, Urbina Arronte R, Gomez Espinosa CO, Espinosa Cuevas Mde L. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp.* 2014;29:582-590.

Moraes C, Borges NA, Mafra D. Resistant starch for modulation of gut microbiota: promising adjuvant therapy for chronic kidney disease patients? *Eur J Nutr.* 2016;55:1813-1821.

Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:568571.

NERBASS FB, LIMA HN, THOMÉ FS, VIEIRA NETO OM, LUGON JR, SESSO R. Pesquisa Brasileira de Diálise 2020. *Braz. J. Nephrol.*, v. 44, n. 3, pág. 349-357, fev. 2022. <<https://www.scielo.br/j/jbn/a/3Jts9Jdpcy5vc5MFjdMwV3g/?format=pdf&lang=en>>

Nistor I., Palmer S.C., Craig J.C., Saglimbene V., Vecchio M., Covic A., Strippoli G.F.M. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD006258. doi: 10.1002/14651858.CD006258.pub2.

Pham P-CT, Toscano E, Pham P-MT, et al. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus.* 2009;2:111-118.

Ramezani A, Massy ZA, Meijers B et al (2016) Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 67:483-498. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.09.027>.

Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:657-670.

Rampino T, Gregorini M, Camussi G et al (2005) Hepatocyte growth factor and its receptor Met are induced in crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc* 20:1066-1074. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh740>.

Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther.* 2010;27:634-647.

Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I et al (2015) Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc. Eur Ren Assoc* 30:924-933. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu287>.

Sanders ME (2008) Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 46(Suppl 2):S58-S61. <https://doi.org/10.1086/523341>

Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis census 2014. *J Bras Nefrol* 2016; 38(1):54-61.

Simeoni M, Armeni A, Summaria C, et al. Current evidence on the use of anti-RAAS agents in congenital or acquired solitary kidney. *Ren Fail.* 2017;39:660-670. doi: 10.1080/0886022X.2017.1361840.

Simeoni M, Cerantonio A, Pastore I, et al. The correct renal function evaluation in patients with thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:495-507. doi: 10.1007/s40618-015-0402-8.

Simeoni M, Citraro ML, Cerantonio A, Deodato F, Provenzano M, Cianfrone P, Capria M, Corrado S, Libri E, Comi A, Pujia A, Abenavoli L, Andreucci M, Cocchi M, Montalcini T, Fuiano G. An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD). *Eur J Nutr.* 2019 Aug;58(5):2145-2156. doi: 10.1007/s00394-018-1785-z. Epub 2018 Aug 3. Erratum in: *Eur J Nutr.* 2018 Oct 9;: PMID: 30076458; PMCID: PMC6647244.

Simeoni M, Damiano S, Capolongo G, et al. Rare renal diseases can be used as tools to investigate common kidney disorders. *Kidney Dis Basel Switz.* 2017;3:43–49. doi: 10.1159/000475841.

Snydman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008;46:S104- S111.

Takayama F, Taki K, Niwa T. Bifidobacterium in gastro-resistant seamless capsule reduces serum levels of indoxyl sulfate in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:S142-S145.

Taki K, Takayama F, Niwa T. Beneficial effects of Bifidobacteria in a gastro resistant seamless capsule on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005;15:77-80.

Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W (2005) High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 11:662–666.

Urban LM, Wiedmar J, Boettcher E, Cavallazzi R, Martindale RG, McClave SA. Bugs or drugs: are probiotics safe for use in the critically ill? *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:388.

Vanholder, R.; De Smet, R.; Glorieux, G.; Argiles, A.; Baurmeister, U.; Brunet, P.; Clark, W.; Cohen, G.; De Deyn, PP; Deppisch, R.; e outros Trabalho Europeu sobre Toxina Urêmica (EUTox). Revisão sobre toxinas urêmicas: classificação, concentração e variabilidade interindividual. *Rim Int.* 2003, 63 , 1934-1943.

Vaziri N.D, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015, 31, 737–746.

Vaziri N.D. Gut microbial translocation in the pathogenesis of systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. *Dig Dis Sci.* 2014;59(9):2020–2022. doi: 10.1007/s10620-014-3287-z.

Vaziri ND, Wong J, Pahl M, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013;83:308–315. doi: 10.1038/ki.2012.345.

Wong J., Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M., Andersen GL, Vaziri ND. Expansão de urease e contendo uricase, formação de indol e p-cresol e contração de bactérias intestinais produtoras de ácidos graxos de cadeia curta em ESRD. *Am J Nephrol.* 2014; 39 : 230-237.