



Microbioma intestinal e doença renal crônica: uma relação emergente

Gut microbiome and chronic kidney disease: an emerging relation

Microbioma intestinal y enfermedad renal crónica: una relación emergente

Priscila Agustinha Neves de Souza¹, Camila Cinto Lima², Nilson Ferrari Junior³, Guilherme Guimarães Silva⁴, Ana Laura Abreu Oliveira⁴, Ana Caroline de Melo Gella⁵, Paloma Luiza Rezende Novaes⁴, Vinícius Freire Linares⁶, Leonardo Fonseca Gondim⁷, Amanda Carolina Zicatti da Silveira⁸.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre as alterações no microbioma intestinal e a progressão da doença renal crônica (DRC), bem como as complicações associadas e as potenciais intervenções terapêuticas voltadas ao microbioma intestinal que poderiam ser efetivas. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Integrativa, realizada por meio da plataforma de base de dados PubMed, com o intento de localizar fontes relevantes para o estudo. A pesquisa foi realizada através da estratégia de pesquisa (("Gastrointestinal Microbiome"[MeSH]) OR (Gut Microbiome)) AND ("Renal Insufficiency, Chronic"[MeSH]), para a busca dos artigos, resultando em 309 artigos iniciais. Dentre esses, devido aos critérios de inclusão e exclusão, 20 tornaram-se fontes oficiais. **Resultados:** Os estudos apontam que há uma estreita relação entre a microbiota intestinal e a progressão da Doença Renal Crônica, em que a modulação do eixo intestino-rim é um potencial alvo terapêutico. **Considerações finais:** A relação entre a microbiota intestinal e a DRC é evidente, porém, mais pesquisas na área são necessárias para esclarecimento e confirmação das hipóteses.

Palavras-chave: Microbioma Intestinal, Disbiose, Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

Objective: To assess the relationship between changes in the gut microbiome and the progression of chronic kidney disease (CKD), as well as the associated complications and potential therapeutic interventions targeting the gut microbiome that could be effective. **Methods:** This is an Integrative Review, carried out using the PubMed database platform, with the aim of locating relevant sources for the study. The search was carried out using the search strategy (("Gastrointestinal Microbiome"[MeSH]) OR (Gut Microbiome)) AND ("Renal Insufficiency, Chronic"[MeSH]) to find the articles, resulting in 309 initial articles. Of these, due to the inclusion and exclusion criteria, 20 became official sources. **Results:** The studies indicate that there is a close relationship between the intestinal microbiota and the progression of Chronic Kidney Disease, in which modulation of the gut-renal axis is a potential therapeutic target. **Final considerations:** The relationship between gut microbiota and CKD is clear, but more research is needed to clarify and confirm the hypotheses.

Keywords: Intestinal Microbiome, Dysbiosis, Chronic Renal Failure.

¹Faculdade IMEPAC de Itumbiara (IMEPAC Itumbiara), Itumbiara – GO.

²Centro Universitário das Américas (FAM), São Paulo – SP.

³Centro Universitário São Camilo (CUSC), São Paulo – SP.

⁴Centro Universitário de Belo Horizonte (UNI-BH), Belo Horizonte – MG.

⁵Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo – SP.

⁶Universidade Anhanguera-Uniderp (UNIDERP), Campo Grande – MS.

⁷Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador – BA.

⁸Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo – SP.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la relación entre los cambios en el microbioma intestinal y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), así como las complicaciones asociadas y las posibles intervenciones terapéuticas dirigidas al microbioma intestinal que podrían ser eficaces. **Métodos:** Se trata de una Revisión Integrativa, realizada utilizando la plataforma de base de datos PubMed con el fin de localizar fuentes relevantes para el estudio. La búsqueda se realizó utilizando la estrategia de búsqueda ("Gastrointestinal Microbiome"[MeSH]) OR (Gut Microbiome) AND ("Renal Insufficiency, Chronic"[MeSH]) para encontrar los artículos, dando como resultado 309 artículos iniciales. De éstos, debido a los criterios de inclusión y exclusión, 20 se convirtieron en fuentes oficiales. **Resultados:** Los estudios indican que existe una estrecha relación entre la microbiota intestinal y la progresión de la Insuficiencia Renal Crónica, en la que la modulación del eje intestino-riñón es una potencial diana terapéutica. **Consideraciones finales:** La relación entre la microbiota intestinal y la ERC es clara, pero se necesitan más investigaciones para aclarar y confirmar las hipótesis.

Palabras clave: Microbioma Intestinal, Disbiosis, Insuficiencia Renal Crónica.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC), caracterizada pelo acúmulo de toxinas urêmicas e frequentemente associada às perturbações do trato gastrointestinal, apresenta 8% a 16% da população mundial afetada, e um aumento constante a cada ano (KIM SM e SONG IH, 2020).

Devido ao avanço da idade, o que leva ao aparecimento de comorbidades, como, por exemplo: anemia, diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares, entre outras, sendo a DM e a hipertensão arterial as principais causas do aparecimento da doença renal crônica. Outrossim, apesar dos avanços médicos ao longo dos anos, a gestão da DRC permanece desafiadora, com uma compreensão limitada da patogênese e fisiopatologia, e contribui para 120% das mortes anuais causadas pela doença renal terminal (WANG H, et al., 2023).

A microbiota intestinal, composta por uma variedade de microrganismos, desempenha um papel vital na saúde do hospedeiro, regulando funções como fermentação de carboidratos, síntese de vitaminas e proteínas, e imunidade intestinal (LOHIA S, et al., 2022). Desregulações na microbiota, conhecidas como disbiose, podem ter efeitos adversos, incluindo a DRC (HSU CN, et al., 2022).

A relação bidirecional entre a DRC e a disbiose intestinal é complexa. Alterações dietéticas e uso de antibióticos podem influenciar essa relação, com impactos negativos na absorção de nutrientes e fibras (NOCE A, et al., 2022).

As mudanças na microbiota podem acelerar a progressão da DRC, devido a alterações no trânsito intestinal e aumento de toxinas urêmicas (HSU CN, et al., 2022). A disbiose também pode levar a complicações como inflamação sistêmica, alterações cardiovasculares, neuropsíquicas, e interferência no metabolismo mineral e ósseo (CHI M, et al., 2021; HOBBY GP, et al., 2019).

O diagnóstico da doença renal crônica apresenta desafios importantes, já que a baixa sensibilidade e especificidade dos marcadores dessa enfermidade, que podem indicar a condição do indivíduo. Diante disso, uma atualização na busca por esses marcadores se mostra de suma importância para o rastreamento e diagnóstico mais eficiente. Além do mais, mais estudos sobre a influência da microbiota no desenvolvimento da DCR devem ser realizados, com o intuito de aprimorar o conhecimento sobre essa relação (MERTOWSKA P, et al., 2021).

O objetivo do presente estudo foi analisar a relação entre as alterações no microbioma intestinal e a progressão da DRC, bem como as complicações associadas e as potenciais intervenções terapêuticas voltadas ao microbioma intestinal que poderiam ser efetivas.

MÉTODOS

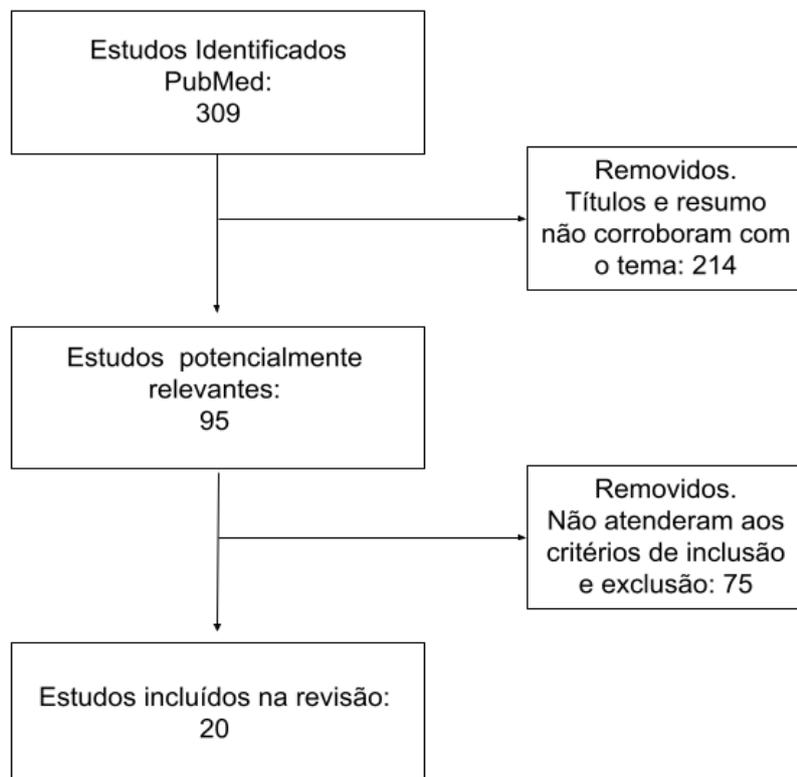
Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Como as alterações no microbioma intestinal influenciam a progressão da doença renal crônica e quais são as possíveis intervenções terapêuticas que podem ser aplicadas?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se a pacientes que tenham alterações no microbioma intestinal para possíveis intervenções terapêuticas para doença renal crônica.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND” e “OR” formando a seguinte estratégia de pesquisa: (“Gastrointestinal Microbiome”[MeSH]) OR (Gut Microbiome)) AND (“Renal Insufficiency, Chronic”[MeSH]). Desta busca foram encontrados 309 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2019 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão sistemática, revisão bibliográfica narrativa, estudo clínico, estudo de coorte, estudo observacional, estudo intervencional, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 20 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 309 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 95 artigos, sendo removidos 75 artigos após a leitura e análise inicial. Isso totalizou 20 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 – Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: De Souza PAN, et al., 2023.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Pflugers Archive - European Journal of Physiology	MIKUSIC NLR, et al. (2020)	A Doença Renal Crônica (DRC) causa alterações na microbiota fecal, diminuindo a Actinobacteria e aumentando a Verrucomicrobia. Gêneros como Lactobacillus, Clostridium IV, Paraprevotella, Clostridium sensu stricto, Desulfovibrio e Alloprevotella são comuns na DRC (doença renal crônica), enquanto Akkermansia e Parasutterella prevalecem em indivíduos saudáveis. Akkermansia, um probiótico chave, é menos abundante na DRC (3,08% vs. 0,67%), correlacionando-se negativamente com a interleucina-10. Isso sugere que a modulação terapêutica da microbiota, especialmente Akkermansia, pode atenuar inflamação e progressão na DRC.
Renal Failure	ZHAO J, et al. (2021)	Estudos com 1.436 pacientes de DRC e 918 controles saudáveis mostram mudanças na abundância de bactérias, incluindo aumento de Proteobacteria, Escherichia, Shigella, Desulfovibrio e Streptococcus, e diminuição de Roseburia, Faecalibacterium, Pyramidobacter, Prevotellaceae_UCG-001 e Prevotella_9. No Estágio Terminal da DRC, houve aumento de Proteobacteria, Streptococcus e Fusobacterium, e diminuição de Prevotella, Coprococcus, Megamonas e Faecalibacterium. Elevação de trimetilamina-N-óxido e p-cresil sulfato, com redução de ácidos graxos de cadeia curta também. Mudanças microbianas evidentes, porém, variações metodológicas limitam a compreensão completa da microbiota em DRC.
Biomedicine & Pharmacothera-py	SARANYA, et al. (2023)	A progressão DRC decorre de sintomas persistentes da Lesão Renal Aguda (LRA) por mais de três meses. Fatores de risco secundários, como diabetes e hipertensão, estão ligados à LRA e sua transição para DRC. A "disbiose intestinal" está associada a problemas em órgãos distantes e contribui indiretamente para a mudança de LRA para DRC. O impacto da disbiose envolve hipóxia, reações de oxigênio mitocondrial, ativação do receptor AhR e toxinas urêmicas da microbiota, influenciando a evolução da LRA para DRC.
Toxins (Basel)	GLORIEUX, et al. (2020)	Neste estudo, exploram-se os efeitos imunomoduladores das toxinas urêmicas no intestino e na circulação de pacientes com DRC. Produtos metabólicos bacterianos como p-cresol, TMA e H ₂ S afetam a barreira intestinal, enquanto toxinas urêmicas na circulação estimulam a resposta imunológica, promovendo inflamação na DRC. A manipulação da geração e absorção dessas toxinas pode reduzir a inflamação e níveis de toxinas na DRC. Produtos de triptofano, como indol e IAA, têm efeitos benéficos. Intervenções dietéticas e o uso de pré, pró e simbióticos podem reduzir a geração de p-cresol, protegendo a barreira intestinal e prevenindo reações inflamatórias.
Postgraduate medicine	HU X, et al. (2020)	Foram coletadas amostras fecais de 95 pacientes em diferentes estágios da DRC e 20 controles saudáveis. O DNA bacteriano foi sequenciado para analisar a microbiota. Pacientes com DRC mostraram diferenças na composição microbiana, com aumento de proteobactérias e redução de sinergistas, especialmente no estágio 5. Níveis mais baixos de bactérias produtoras de butirato e maiores de possíveis patógenos foram detectados. Além disso, nove gêneros microbianos distinguiram com precisão pacientes com DRC e controles saudáveis. A composição da microbiota está ligada à gravidade da DRC, e micróbios intestinais específicos podem ser úteis para diagnóstico precoce e prognóstico.
Toxins	RYSZ J, et al. (2021)	Estudos confirmam mudanças na composição e funções da microbiota intestinal na DRC. Toxinas urêmicas ligadas a proteínas, como indoxil sulfato e p-cresil sulfato, acumulam-se na DRC, levando a inflamação intestinal e danos à barreira epitelial. A translocação de toxinas bacterianas causa estresse oxidativo nos rins e sistemas cardiovascular e endócrino. Isso sugere terapias para gerenciar uremia, inflamação e progressão da DRC, incluindo intervenções dietéticas com prebióticos, probióticos e simbióticos para controlar toxinas urêmicas.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Nutrients	LI N, et al. (2023).	Nesta análise, 211 microbiotas e seis fenótipos clínicos foram avaliados, revelando 36 microfloras intestinais associadas a diversos desfechos. A classe Bacteroides está fortemente relacionada à diminuição da eGFR (OR = -0,005) após correção de Bonferroni, enquanto o filo Actinobacteria tem forte ligação com a diálise (OR = 1,0009). Testes não mostram heterogeneidade entre polimorfismos de nucleotídeo único. Não há pleiotropia significativa segundo testes MR-Egger e MR-PRESSO Global. A análise identifica flora intestinal específica com relação causal com a incidência e progressão da Doença Renal Crônica (DRC) no nível do gene, potencialmente fornecendo biomarcadores para diagnóstico precoce e alvos terapêuticos para DRC.
Microbiome	WANG H, et al.,2023	Foi conduzida uma análise em pacientes com DRC e controles saudáveis, explorando a relação entre microbioma intestinal e metabólitos durante a progressão da doença. Foram identificadas mudanças em espécies microbianas e vias metabólicas relacionadas, com implicações na gravidade da DRC. Modelos mostraram alta precisão na classificação da doença com base nesses elementos. Conclui-se que a disrupção da microbiota e o desequilíbrio metabólico podem acelerar a DRC, indicando possíveis alvos para diagnóstico e intervenção precoces.
Frontiers Immunology	LIU F, et al. (2021)	A análise mostra diferença na comunidade bacteriana entre grupos com Doença Renal Crônica (DRC) e Indivíduos Saudáveis (HC). Índices como Chao 1, espécies observadas e Shannon preveem DRC após ajustes. Actinobacteria, Alistipes, Bifidobacterium e vias de toxinas bacterianas estão associadas à DRC. A redução de Actinobacteria e Bifidobacterium e a degradação de cloroalcanos preveem altos níveis de FLC λ . O estudo confirma disbiose intestinal na DRC, com interação microbioma-imunidade.
Frontiers Cellular and Infection Microbiology	LI F, et al. (2019)	Pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) têm menor riqueza e estrutura fecal que Indivíduos Saudáveis (HC). Actinobacteria diminui e Verrucomicrobia aumenta no filo em DRC. Gêneros como Lactobacillus, Clostridium IV, Paraprevotella, Desulfovibrio e Alloprevotella estão mais presentes em DRC, enquanto Akkermansia e Parasutterella em HC. Akkermansia, um probiótico chave, é menor na DRC, ligado à gravidade da doença e produção de interleucina-10. A disbiose promove inflamação crônica na DRC. Modificar a microbiota, especialmente Akkermansia, pode ser estratégia terapêutica contra progressão e inflamação na DRC.
Toxins (Basel)	TAGUCHI K, et al. (2021)	O acúmulo de toxinas urêmicas na Doença Renal Crônica (DRC) acelerou sua progressão. A disbiose intestinal, desequilíbrio da microbiota, é comorbidade da DRC, gerando mais toxinas urêmicas. O eixo intestino-rim é alvo terapêutico. O N-óxido de trimetilamina (TMAO) da microbiota liga-se à DRC e às doenças cardiovasculares. Produtos finais de glicação avançada (AGEs) exacerbam DRC, causando disbiose e rompendo a barreira. A revisão destaca relação entre disbiose, toxinas urêmicas e DRC, indicando intervenções para tratar disbiose.
Theranostics	WU IW, et al. (2020)	Em estágios variados da DRC, houve alterações em 13 espécies microbianas e 6 metabólitos circulantes. Prevotella sp. 885 (reduzido) ligado à ureia, ácido capróico (diminuído) e p-cresil sulfato (elevado) correlacionaram-se com filtração glomerular. Genes ligados a ácidos biliares predominaram no início, enquanto módulos de metabolismo lipídico e lipopolissacarídeos destacaram-se no avançado, sugerindo contribuições para insuficiência renal e inflamação. Marcadores metagenômicos e metabolômicos, como Bacteroides eggerthii, têm potencial diagnóstico em várias gravidades, indicando possibilidade de diagnóstico baseado na relação microbiota-metabolismo em estágios da DRC.
Cells	YANG C-Y, et al. (2021)	O tratamento simbiótico reduziu a bactéria produtora de indol em ratos com DRC. Microbiota foi restaurada após tratamento. Indoxil sulfato elevado em DRC devido à excreção renal comprometida. Bactérias produtoras de ácidos graxos reduzidas em DRC. Gêneros específicos identificados em pacientes terminais. Tratamento simbiótico eficaz para DRC.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Clinical and Experimental Nephrology	IGUCHI A, et al. (2020)	Os níveis séricos de indoxil sulfato (IS) e p-cresil sulfato (PCS) foram significativamente elevados após a administração de SFO (IS antes de $2,52 \pm 1,60$ mg/dl vs. após $3,13 \pm 1,51$ mg/dl, $P = 0,008$; PCS antes de $2,32 \pm 2,44$ mg/dl vs. após $3,45 \pm 2,11$ mg/dl, $P = 0,002$), enquanto os níveis séricos de IS e PCS não se alteraram no grupo controle. A análise do microbioma no grupo SFO não mostrou mudanças significativas na diversidade e nos principais componentes do filo, classe, ordem, família, gene e espécie. Conclui-se Oxi Hidróxido Sucro Férrico (SFO) está relacionado com o aumento de IS e PCS em pacientes com hemodiálise.
Nutrients	TIAN N, et al. (2022)	Foram analisados 13 estudos em diálise, 10 em hemodiálise (HD) e 3 em diálise peritoneal (DP). As conclusões sobre a redução de toxinas urêmicas, sintomas, inflamação e risco cardiovascular foram divergentes. Três ensaios clínicos randomizados em DP mostraram potenciais benefícios dos probióticos em inflamação, toxinas urêmicas e sintomas gastrointestinais. A dosagem e duração ideais de probióticos em pacientes com DRC ainda não foram padronizadas. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer o uso benéfico de probióticos em DRC.
Advances in Nutrition	SNELSON M, et al. (2019)	Metabólitos microbiota regulam o eixo das incretinas e reduzem a inflamação via células T reguladoras. Em DRC, a suplementação de RS atenua toxinas como indoxil sulfato e p-cresil sulfato. Estudos sugerem que o uso de amido residente pode atrasar a progressão da DRC.
Journal of Nephrology	COSOLA C, et al. (2019)	O metabolismo da microbiota está emergindo como um fator de risco não tradicional modificável em nefrologia. Para aproveitar essa questão, é necessário considerar a manipulação da microbiota como parte do manejo nutricional da DRC. A abordagem nutricional de baixa proteína com suplementação prebiótica, probiótica e simbiótica é uma hipótese de medida de tratamento para a progressão de doenças renais, embora é necessário mais estudos para confirmação.
MicrobiologyOpen	LUN H, et al. (2019)	Este estudo analisou diferenças na microbiota intestinal entre pacientes com doença renal crônica (DRC) e indivíduos saudáveis. Usando sequenciamento do gene 16S rRNA, identificou-se que certos filotipos estavam mais presentes no grupo DRC, enquanto outros predominavam nos controles saudáveis. Os gêneros Lachnospira e Ruminococcus gnavus foram destacados como biomarcadores distintivos. Além disso, gêneros como Holdemanella, Megamonas, Prevotella 2, Dielma e Scardovia estavam associados à progressão da DRC e da hemodiálise. Essas descobertas ressaltam a composição única da microbiota intestinal em pacientes com DRC, com Lachnospira e Ruminococcus_gnavus como biomarcadores relevantes, e sugerem que outros filotipos podem indicar a evolução da doença. No entanto, estudos adicionais são necessários para validar esses biomarcadores.
Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	CHEN H, et al. (2023)	Estudo destaca mudanças da microbiota em DRC e sua associação com progressão. O Microbioma pode ser usado no diagnóstico precoce de doenças renais terminais e fornece novas percepções sobre a relação entre características clínicas e microbiota em DRC.
Toxins	RANGANATHAN N E ANTEYI E (2022)	A ingestão de fibra dietética influencia a composição e o metabolismo do microbioma intestinal com papéis comprovados na redução da produção de toxina urêmica, preservando a função renal e retardando a progressão da DRC por meio de mecanismos de regulação de processos metabólicos, imunológicos e inflamatórios. Desse modo, uma revisão que apresenta todos as evidências da relação das fibras alimentares e microbioma intestinal e sua consequência renal.

Fonte: De Souza PAN, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Alguns dos sintomas da Lesão Renal Aguda (LRA) incluem uma queda repentina na Taxa de Filtração Glomerular (TFG), seguida de um aumento do Azoto Ureico no Sangue (BUN), eletrólitos e creatinina sérica, resultando em perda progressiva da função renal. Se tais sintomas persistirem por sete dias, configura-se a perda temporária da função renal. Aspectos significativos da LRA abrangem inflamação, obstrução renal e lesão tubular renal. Assim, as Células Epiteliais Intersticiais Tubulares Renais (CETR) são afetadas por mecanismos de reparação inadequados ou mal adaptados, levando à transição da LRA para a Doença Renal Crônica (DRC) (SARANYA GR e VISWANATHAN P, 2023).

A ocorrência da DRC acarreta complicações como uremia progressiva, anemia, sobrecarga de volume e anormalidades eletrolíticas, minerais e ósseas, que impactam gravemente o sistema cardiovascular (CHEN H, et al., 2023). Recentemente, observou-se que em pacientes com DRC ocorre uma alteração na ecologia microbiana intestinal, contribuindo para a patogênese da doença e tornando a microbiota intestinal um potencial alvo terapêutico (SNELSON M, et al., 2019).

A relação entre o microbioma intestinal e a doença renal crônica (DRC) é um tópico emergente de pesquisa que está revelando conexões intrigantes entre a saúde gastrointestinal e a função renal. O microbioma intestinal, que consiste em trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase do corpo, incluindo a regulação do sistema imunológico, o metabolismo de nutrientes e a proteção contra patógenos (SNELSON M, et al., 2019).

Segundo Mikusic NLR, et al. (2020), o microbioma intestinal é fundamental para a regulação do equilíbrio fisiológico corporal. No entanto, desequilíbrios neste sistema podem levar a alterações no eixo rim-intestino, no sistema imunológico, e a processos inflamatórios, culminando em doenças crônicas como a DRC. Adicionalmente, a disbiose intestinal apresenta alterações endócrinas e metabólicas que prejudicam o curso da DRC (ZHAO J, et al., 2021).

A microbiota gastrointestinal de pacientes com DRC pode estar desequilibrada qualitativa e quantitativamente em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, acredita-se que nesses pacientes ocorre aumento da produção de toxinas urêmicas, como Indoxil Sulfato (IS) e p-Cresil Sulfato (PCS), contribuindo para a disbiose no microbioma gastrointestinal (IGUCHI A, et al., 2020).

Somado a isso, a disbiose microbiana também pode levar à inflamação sistêmica, um fator conhecido por contribuir para a progressão da DRC. A inflamação crônica pode causar danos aos tecidos renais, levando a uma diminuição progressiva da função renal. Além disso, a inflamação pode afetar adversamente o endotélio vascular, contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, uma comorbidade comum em pacientes com DRC (CHEN H, et al., 2023).

Pacientes com DRC possuem limitações nutricionais que afetam o trânsito intestinal e frequentemente utilizam medicamentos como antibióticos, alterando o microbioma gastrointestinal e aumentando a suscetibilidade a patógenos (MIKUSIC NLR, et al., 2020). Yang C-Y, et al. (2021) relatam que o aumento no número de bactérias produtoras de enzimas formadoras de indol, juntamente com a depleção de bactérias produtoras de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFA), pode levar à disbiose intestinal.

Hu X, et al. (2020) expõem uma relação entre a gravidade da DRC e o aumento de patógenos como Enterobacteriaceae e outros dos gêneros Escherichia, principalmente relacionados à disbiose intestinal nesse grupo de pacientes. Além disso, Mikusic NLR, et al. (2020) indicam que há uma diminuição de Lactobacillus e Prevotella, grupos de bactérias com fermentação sacarolítica, e um aumento de Bacteroides e Clostridium, cuja atividade é fermentação proteolítica, elevando a produção de toxinas urêmicas e provocando um processo inflamatório crônico.

Estudos mostram que pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) frequentemente apresentam alterações na flora intestinal, resultando em disbiose e inflamação da parede intestinal. Isso leva à produção de metabólitos nocivos, como Indoxil Sulfato, p-Cresil Sulfato, Ácido Indol-3 Acético, Trimetilamina N-Óxido (TMAO) e Fenilacetilglutamina, que podem acelerar a progressão da DRC. Foram identificadas microfloras

associadas à DRC e à deterioração da função renal, destacando-se a classe Bacteroidia e o filo Actinobacteria como relacionados ao declínio da função renal. Essas bactérias foram associadas a níveis reduzidos da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) e à necessidade de diálise (LI N, et al., 2023).

O processo inflamatório crônico, decorrente das toxinas urêmicas e da alteração da permeabilidade do trato gastrointestinal, contribui para a translocação bacteriana para a circulação sanguínea, gerando inflamação local ou sistêmica (ZHAO J, et al., 2021).

Segundo Glorieux G, et al. (2020), a ativação do sistema imunológico, incluindo macrófagos e células T, juntamente com a liberação de citocinas pró-inflamatórias e interleucinas, pode acelerar a progressão da DRC. De acordo com Rysz J, et al. (2021), a disbiose intestinal decorrente da disfunção renal é causada pelo metabolismo da ureia, que eleva o pH intestinal e irrita a mucosa, alterando a homeostase do microbioma intestinal e perpetuando esse desequilíbrio.

Liu F, et al. (2021) relatam que o enriquecimento de *Alistipes*, um gênero bacteriano em Bacteroidetes, foi associado à prevalência da DRC e a níveis elevados de toxinas urêmicas séricas. Diversas vias metabólicas, incluindo toxinas bacterianas e infecção por *Staphylococcus aureus*, estavam enriquecidas no grupo com DRC, possivelmente contribuindo para a alta prevalência de infecções. Foi observado que o gênero *Akkermansia* mostrou correlação negativa com os níveis de IL-10, e o gênero *Lactobacillus* apresentou correlações negativas com os níveis de IL-4 e IL-10, sugerindo um possível papel regulatório desses gêneros em processos inflamatórios. A bactéria *A. muciniphila*, conhecida por degradar o muco intestinal e produzir Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), teve sua abundância reduzida em pacientes com DRC. Considerando a inflamação crônica sistêmica na DRC, a análise sugere que a composição da microbiota intestinal pode desempenhar um papel na modulação desses processos inflamatórios.

As espécies bacterianas produtoras de toxinas urêmicas tendem a aumentar, enquanto as produtoras de AGCC, como o butirato, diminuem na DRC. Isso está relacionado a diversos mecanismos: acumulação de toxinas urêmicas que afetam a composição da microbiota; produção de urease e uricase por algumas bactérias resultando em amônia e toxinas urêmicas; e a metabolização de triptofano e tirosina, que leva à produção de toxinas urêmicas (TAGUCHI K, et al., 2021).

A relação entre disbiose, toxinas urêmicas e inflamação subclínica é crucial na DRC. O desequilíbrio na composição do microbioma intestinal, pode ocorrer devido a vários fatores, incluindo dieta inadequada, uso de antibióticos e condições patológicas como a DRC. Este desequilíbrio microbiano pode levar à produção excessiva de toxinas urêmicas, como indoxil sulfato e p-cresil sulfato, que são metabólitos bacterianos tóxicos. As toxinas urêmicas têm efeitos nefrotóxicos diretos, causando danos às células renais e contribuindo para a progressão da doença renal.

Além disso, essas toxinas podem entrar na circulação sistêmica devido à permeabilidade intestinal aumentada, um fenômeno comum em disbiose. Uma vez na circulação, essas toxinas podem induzir inflamação subclínica, ativando células imunológicas e liberando citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-6. Essa inflamação subclínica é um fator de risco conhecido para a progressão da DRC e também está associada a comorbidades como doenças cardiovasculares. A inflamação subclínica, por sua vez, pode exacerbar ainda mais a disbiose intestinal, criando um ciclo vicioso que acelera a progressão da DRC. Além disso, a inflamação pode afetar a função de barreira do intestino, permitindo que ainda mais toxinas urêmicas entrem na circulação, perpetuando assim o estado inflamatório e a deterioração renal. Somado a isso, a diminuição de bactérias produtoras de AGCC benéficos, como o butirato, está relacionada à disbiose (TAGUCHI K, et al., 2021).

A relação entre disbiose, toxinas urêmicas e inflamação subclínica é um mecanismo patogênico chave na DRC que oferece múltiplos alvos potenciais para intervenção terapêutica. A suplementação com AGCC exógenos mostrou melhorar lesões renais e modular respostas imunes, segundo Taguchi K, et al. (2021). Em relação aos ácidos graxos, foi relatado que os metabólitos diferem de acordo com a gravidade da Doença Renal Crônica (DRC), incluindo a redução de ácidos graxos em estágios avançados e o aumento de IS e pCS. Além disso, espécies microbianas específicas, como *Bacteroides eggerthii* e *Prevotella sp. 885*, exibiram

abundância variável em estágios distintos da DRC. A correlação entre essas espécies microbianas e os metabólitos séricos sugere relações mecânicas. Por exemplo, a espécie *Clostridium glycyrrhizinilyticum* foi associada ao ácido biliar secundário GUDCA, e *Bacteroides intestinalis* foi relacionado ao ácido desoxicólico (DCA). Essas descobertas abrem novas possibilidades para o diagnóstico e tratamento da DRC, por meio da compreensão dos cometasbólitos entre o hospedeiro e os micróbios (WU IW, et al., 2020).

Dada a relação entre o microbioma intestinal e a DRC, várias estratégias terapêuticas estão sendo exploradas. Probióticos, que são cepas de bactérias benéficas, e prebióticos, que são fibras que alimentam essas bactérias, têm mostrado algum potencial em restaurar o equilíbrio do microbioma intestinal. Segundo Tian N, et al. (2022), é recomendado que pacientes com DRC restrinjam a ingestão de vegetais e frutas para reduzir o risco de hipercalemia e sobrecarga de líquidos. A razão para essa restrição dietética é minimizar o risco de hipercalemia, uma condição caracterizada por níveis elevados de potássio no sangue, que pode levar a problemas cardíacos sérios. A hipercalemia, que é o aumento dos níveis de potássio no sangue, é uma condição particularmente preocupante em pacientes com doença renal crônica (DRC) devido à incapacidade dos rins de excretar potássio de forma eficaz. O acúmulo de potássio pode levar a arritmias cardíacas e outros problemas cardíacos, como parada cardíaca, que são potencialmente fatais. Além disso, a restrição visa evitar a sobrecarga de líquidos, que pode agravar a função renal já comprometida em pacientes com DRC. Probióticos contendo microorganismos vivos também podem ser utilizados para inibir o crescimento de patógenos no cólon de pacientes com DRC, além de reduzir a inflamação e retardar a progressão da insuficiência renal.

Em contrapartida, Ranganathan N e Anteyi E (2022) afirmam que a alta ingestão de fibras dietéticas modula o microbioma intestinal de pacientes com DRC, exercendo um efeito regulatório complexo nos processos metabólicos e imunológicos do hospedeiro. A fibra dietética geralmente se refere a carboidratos fermentáveis pela microbiota intestinal, proporcionando benefícios à saúde do hospedeiro. Vários mecanismos explicam como a fibra dietética contribui para a saúde geral, incluindo melhora no tempo de trânsito colônico, alteração da composição microbiana e produção de metabólitos.

Foi demonstrado que o amido resistente (RS), um carboidrato polimérico produzido pela maioria das plantas, atua como um potencial prebiótico. Um estudo recente mostrou que, após 8 semanas de suplementação de RS na forma de biscoitos, pacientes em hemodiálise não apresentaram alterações na albuminúria; no entanto, houve reduções nas concentrações séricas de ureia, creatinina, IL-6 e TNF- α . O RS tem o potencial de exercer efeitos benéficos sobre a microbiota intestinal, o que pode ter implicações diretas e indiretas na função renal e nos marcadores inflamatórios. Ao servir como um prebiótico, o RS promove o crescimento de bactérias intestinais benéficas.

Essas bactérias podem desempenhar um papel na metabolização de compostos tóxicos e na redução da carga de ureia e creatinina, que são marcadores de função renal comprometida. Além disso, a microbiota intestinal saudável tem um papel na modulação do sistema imunológico. A presença de bactérias benéficas pode ajudar a reduzir a inflamação sistêmica, o que é evidenciado pela diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α . A inflamação é um fator conhecido que pode contribuir para a deterioração da função renal, portanto, a redução dos marcadores inflamatórios pode ter um efeito protetor sobre os rins. Também é possível que o RS possa influenciar diretamente a permeabilidade intestinal, reduzindo a translocação de toxinas e bactérias patogênicas para a circulação sanguínea. Isso poderia diminuir a carga de trabalho dos rins e, conseqüentemente, os níveis de uréia e creatinina. Embora haja um consenso crescente de que o RS representa uma via terapêutica potencial, a falta de evidências, especialmente em ensaios clínicos, limita sua aplicação no contexto da DRC (SNELSON M, et al., 2019).

Existem diversas dietas que podem ser aplicadas nas várias fases da doença. Durante as fases iniciais da Doença Renal Crônica (DRC), especificamente nos estágios 1 e 2, a ingestão proteica recomendada é de aproximadamente 0,8 gramas por quilograma de peso corporal por dia. Neste período, a função renal permanece relativamente preservada. O objetivo primordial é estabelecer um regime alimentar equilibrado que não exerça uma carga excessiva sobre os nefrônios. As fontes protéicas podem ser diversificadas, abrangendo tanto proteínas de origem animal quanto vegetal, a fim de assegurar uma dieta heterogênea que

seja não apenas mais palatável, mas também nutricionalmente completa. À medida que a patologia avança para os estágios 3 e 4, torna-se imperativo adotar uma dieta mais restritiva em relação à ingestão proteica, limitando-a a uma faixa de 0,6 a 0,7 gramas por quilograma de peso corporal por dia. Nesta etapa, a função renal está notavelmente comprometida, e uma ingestão proteica elevada pode potencialmente acelerar a progressão da insuficiência renal. A restrição proteica visa mitigar a carga de trabalho imposta aos rins, minimizando a acumulação de metabólitos residuais que não podem ser eficazmente filtrados. No estágio mais avançado da DRC, correspondente ao estágio 5 e pré-diálise, a dieta deve ser rigorosamente controlada. Uma dieta muito pobre em proteínas (VLPD, do inglês "Very Low Protein Diet") é prescrita, complementada com a administração de cetos ácidos. Estes compostos atuam como precursores de aminoácidos e podem auxiliar na satisfação das necessidades proteicas do organismo sem sobrecarregar a função renal comprometida. Esta estratégia nutricional pode contribuir para retardar a necessidade de intervenções terapêuticas mais invasivas, como a diálise renal (COSOLA C, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidencia-se a complexa relação bidirecional entre a microbiota intestinal e a Doença Renal Crônica (DRC), enfatizando o eixo intestino-rim na patogênese e progressão da DRC. A disbiose intestinal, marcada pelo desequilíbrio microbiótico, acelera a progressão da DRC e contribui para complicações sistêmicas, como inflamação e comorbidades cardiovasculares. A pesquisa destaca a multifatorialidade da DRC, influenciada por comorbidades como diabetes e hipertensão, e a necessidade de biomarcadores específicos para seu diagnóstico e monitoramento. Intervenções dietéticas e o uso de prebióticos, probióticos e simbióticos surgem como estratégias terapêuticas promissoras, embora a dosagem e duração exatas ainda necessitem de validação por ensaios clínicos. A análise de metabólitos específicos, como toxinas urêmicas produzidas em disbiose, pode abrir caminhos para novas intervenções terapêuticas. Ressalta-se a necessidade de pesquisas adicionais focadas no eixo intestino-rim e na microbiota intestinal, propondo um enfoque multidisciplinar que integre gastroenterologia, nefrologia e nutrição clínica para um tratamento mais eficaz e personalizado da DRC.

REFERÊNCIAS

1. CHEN H, et al. Alterations of gut microbes and their correlation with clinical features in middle and end-stages chronic kidney disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, 2023; 13: 1105366.
2. CHI M, et al. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. *J Immunol Res*. 2021; 1-16.
3. COSOLA C, et al. Microbiota issue in CKD: how promising are gut-targeted approaches?. *J Nephrol*, 2019; 32(1): 27-37.
4. GLORIEUX G, et al. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins*, 2020; 12(4): 245.
5. HOBBY GP, et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2019; 316(6): 1211-1217.
6. HSU CN, et al. Chronic Kidney Disease and Gut Microbiota: What Is Their Connection in Early Life? *Int J Mol Sci*, 2022; 23(7): 3954.
7. HU X, et al. Characterizing the gut microbiota in patients with chronic kidney disease. *Postgraduate medicine*, 2020; 132(6): 495-505.
8. IGUCHI A, et al. Effect of sucroferric oxyhydroxide on gastrointestinal microbiome and uremic toxins in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*, 2020; 24: 725–733.
9. KIM SM, SONG IH. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*, 2020; 35(6): 1305-1316.
10. LI F, et al. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019; 9: 206.

11. LI N, et al. Causal Effects of Specific Gut Microbiota on Chronic Kidney Diseases and Renal Function—A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients*, 2023; 15(2): 360.
12. LIU F, et al. Alteration of the Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease Patients and Its Association With Serum Free Immunoglobulin Light Chains. *Front Immunol*, 2021; 12: 609700.
13. LOHIA S, et al. Microbiome in Chronic Kidney Disease (CKD): An Omics Perspective. *Toxins*, 2022; 14(3): 176.
14. LUN H, et al. Altered gut microbiota and microbial biomarkers associated with chronic kidney disease. *Microbiologyopen*, 2019; 8(4): e00678.
15. MERTOWSKA P, et al. A Link between Chronic Kidney Disease and Gut Microbiota in Immunological and Nutritional Aspects. *Nutrients*, 2021; 13(10): 3637.
16. MIKUSIC NLR, et al. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch*, 2020; 472(3): 303-320.
17. NOCE A, et al. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022; 26(6): 2057-2074.
18. RANGANATHAN N, ANTEYI E. The Role of Dietary Fiber and Gut Microbiome Modulation in Progression of Chronic Kidney Disease. *Toxins*, 2022; 14(3): 183.
19. RYSZ J, et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins*, 2021; 13(4): 252.
20. SARANYA GR, VISWANATHAN P. Gut microbiota dysbiosis in AKI to CKD transition. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023; 161: 114447.
21. SNELSON M, et al. Modulation of the Gut Microbiota by Resistant Starch as a Treatment of Chronic Kidney Diseases: Evidence of Efficacy and Mechanistic Insights. *Adv Nutr*, 2019; 10(2): 303-320.
22. TAGUCHI K, et al. Dysbiosis-Related Advanced Glycation Endproducts and Trimethylamine N-Oxide in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*, 2021; 13(5): 361.
23. TIAN N, et al. The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 2022; 14(19): 4044.
24. WANG H, et al. Perturbed gut microbiome and fecal and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity. *Microbiome*, 2023; 11(1): 3.
25. WU IW, et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal severity-specific signatures of gut microbiota in chronic kidney disease. *Theranostics*, 2020; 10(12): 5398-5411.
26. YANG C-Y, et al. Synbiotics Alleviate the Gut Indole Load and Dysbiosis in Chronic Kidney Disease. *Cells*, 2021; 10(1): 114.
27. ZHAO J, et al. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail*, 2021; 43(1): 102-112.