



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Karina Cristina Frederico Garcia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Impacto dos Moduladores da Microbiota Intestinal na Doença Renal Crónica” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação do Dr. Hugo Costa, da Professora Doutora Sofia Viana e da Professora Doutora Ana Cabral apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Karina Cristina Frederico Garcia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Impacto dos Moduladores da Microbiota Intestinal na Doença Renal Crónica” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação do Dr. Hugo Costa, da Professora Doutora Sofia Viana e da Professora Doutora Ana Cabral apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Karina Cristina Frederico Garcia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018254022, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Impacto dos Moduladores da Microbiota Intestinal na Doença Renal Crónica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2022.

Karina Garcia

(Karina Cristina Frederico Garcia)

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento gostaria de dirigi-lo à minha mãe, sem ela esta jornada não teria sentido, obrigada por me apoiares em todas as minhas aventuras e sonhos.

À minha família, especialmente aos meus tios, por me ensinarem os “i’s” e por estarem sempre disponíveis para ouvir todos os meus desabafos. À minha sobrinha amiga, um beijinho especial.

Ao meu anjo da guarda, esteja eu onde estiver, sei que vais sempre guiar-me nesta aventura a que chamamos vida.

Ao Guillermo, creí que ya no existía todo eso que tú tienes.

Aos meus amigos, por todos os momentos e memórias.

Ao Dr. Hugo Costa, à Dra. Catarina Félix e a toda a equipa da Farmácia Central do Cartaxo, profissionais incríveis que merecem o melhor reconhecimento.

À Professora Sofia, um agradecimento especial, obrigada é pouco pela oportunidade de presenciar e aprender com a Professora, que para além de ser uma profissional de excelência é também uma pessoa extremamente dedicada e disponível que terei sempre como exemplo. A toda a equipa do grupo, que tiveram a paciência de receber-me e ensinar-me. E ao meu colega e amigo Pedro Viera, que teve muito presente nesta etapa, respondendo a todas as minhas dúvidas independentemente da hora e do dia.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cabral, obrigada por todas as correções, opiniões e dicas.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por proporcionar a oportunidade de concretização deste sonho.

*A Coimbra, por estes anos incríveis,
“Uma vez Coimbra, para sempre saudade”.*

Índice

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE SWOT	9
2.1 PONTOS FORTES (STRENGTHS)	9
2.1.1 Equipa Técnica e Sentimento de Integração.....	9
2.1.2 Preparação de Manipulados.....	10
2.1.3 Serviços Farmacêuticos.....	10
2.1.4 Preparação de Medicação Individualizada (PIM).....	11
2.1.5 VALORMED.....	12
2.2 PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)	12
2.2.1 Número Reduzido de Formações.....	12
2.2.2 Gestão de Stocks.....	13
2.2.3 Novo Módulo Sifarma 2000®.....	13
2.3 OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)	13
2.3.1 Dispensa de Medicamentos Hospitalares.....	13
2.3.2 Entrega ao Domicílio.....	14
2.4 AMEAÇAS (THREATS)	14
2.4.1 COVID-19.....	14
2.4.2 Espaços de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).....	15
2.4.3 Automedicação.....	15
3. CASOS PRÁTICOS	16
4. CONCLUSÃO	20
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
6. ANEXO	22

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INVESTIGAÇÃO

LISTA DE ABREVIATURAS	24
1. INTRODUÇÃO	25
2. ANÁLISE SWOT	26
2.1. PONTOS FORTES (STRENGTHS)	26
2.1.1. Equipa e Sentido de Autonomia.....	26
2.1.2. Contacto com Diversas Técnicas e Equipamentos.....	27
2.1.3. Formação Adequada do MICF.....	27
2.2. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)	28
2.2.1. Duração do Estágio.....	28
2.3. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)	28
2.3.1. Participação em Projetos Ongoing.....	28
2.3.2. Integração na Elaboração de um Artigo Científico.....	28
2.4. AMEAÇAS (THREATS)	29
2.4.1. Reduzida Informação sobre a Área.....	29
2.4.2. Precariedade na Investigação.....	29
3. CONCLUSÃO	30
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

PARTE III - MONOGRAFIA “O IMPACTO DOS MODULADORES DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DOENÇA RENAL CRÓNICA”

RESUMO	33
ABSTRACT	34
LISTA DE ABREVIATURAS	35
1. INTRODUÇÃO	36

2. MICROBIOTA INTESTINAL.....	36
2.1. CLASSIFICAÇÃO.....	36
2.2. COMPOSIÇÃO NAS DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS	37
2.3. FUNÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL	38
2.3.1 A nível metabólico.....	39
2.3.2 A nível de proteção.....	40
2.3.3 A nível estrutural.....	40
2.3.4 A nível neurológico.....	41
2.3.5 A nível imunomodulador.....	41
3. DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	43
3.1. CLASSIFICAÇÃO.....	43
3.2. EPIDEMIOLOGIA.....	44
3.3. CAUSAS E FISIOPATOLOGIA	45
3.4. COMPLICAÇÕES	46
3.5. TRATAMENTO E MANUTENÇÃO DA DOENÇA	47
3.5.1 Alterações na alimentação e estilo de vida.....	47
3.5.2 Tratamento da hipertensão e proteinúria.....	48
3.5.3 Controlo glicémico.....	48
4. EFEITO DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	48
4.1. EIXO MICROBIOTA INTESTINAL-RIM.....	48
4.2. MODULADORES DA MICROBIOTA INTESTINAL	51
4.2.1 Prebióticos	51
4.2.2 Probióticos	51
4.2.3 Simbióticos.....	52
4.3. POTENCIAL TERAPÊUTICO: EVIDÊNCIA PRÉ-CLÍNICA.....	52
4.4. POTENCIAL TERAPÊUTICO: EVIDÊNCIA CLÍNICA	54
5. PERSPETIVAS FUTURAS E CONCLUSÕES.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

Parte I - Relatório de Estágio em

Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

FCC	Farmácia Central do Cartaxo
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MM	Medicamento Manipulado
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
PCHC	Produtos de Cosmética e Higiene Corporal
PIM	Preparação Individualizada da Medicação

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui uma componente obrigatória denominada Estágio Curricular. Nesta vertente mais prática, é condição *sine quo non*, a passagem do estudante pela área da farmácia comunitária.

O farmacêutico é um especialista do medicamento e um agente de saúde pública, sendo a farmácia comunitária um dos setores de maior relevância e atuação deste⁽¹⁾. As farmácias comunitárias são o serviço de saúde mais próximo do utente, trabalhando diariamente em áreas-chaves que visam a promoção e educação em saúde.

São exemplo de algumas áreas em que o farmacêutico tem papel ativo, o aconselhamento farmacêutico, na promoção da adesão à terapêutica, na vacinação, na identificação de doentes de risco com o intuito de obter intervenções mais eficazes, na indicação terapêutica e consequentemente na prevenção de doenças⁽²⁾.

No contexto da prática profissional, esta é a oportunidade de pôr em prática toda a aprendizagem teórica adquirida ao longo do MICF, num contexto real da prática profissional.

Este estágio curricular foi realizado na Farmácia Central do Cartaxo (FCC) e teve a duração de quatro meses, de 10 de janeiro 2022 a 10 de maio de 2022, perfazendo assim as 810 horas obrigatórias. Decorreu sob orientação do Dr. Hugo Costa, diretor técnico e proprietário da FCC.

A FCC localiza-se na cidade do Cartaxo, tendo um horário de funcionamento das 09:00 às 21:00 horas, de segunda-feira a domingo.

A elaboração deste relatório tem como objetivo, relatar as experiências vividas durante este período, expondo os pontos fortes e os pontos fracos sentidos, assim como as oportunidades e ameaças reveladas ao longo do estágio, e apresentar sob a forma de casos práticos, situações de aconselhamentos reais efetuadas neste contexto da prática profissional.

2. Análise SWOT

Em seguimento das normas orientadoras, este relatório apresenta-se sob a forma de análise SWOT. A análise SWOT é acrónimo para *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*, sendo traduzido a pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

Ao longo do relatório será feita uma análise crítica das forças e fraquezas sentidas e das oportunidades e ameaças que se apresentaram ao longo deste trajeto.

TABELA 1: ANÁLISE SWOT

			
PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS	OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">- Equipa Técnica e Sentimento de Integração- Preparação de Manipulados- Serviços Farmacêuticos- Preparação de Medicação Individualizada (PIM)- VALORMED	<ul style="list-style-type: none">- Número Reduzido de Formações- Gestão de <i>Stocks</i>- Novo Módulo Sifarma 2000®	<ul style="list-style-type: none">- Dispensa de Medicamentos Hospitalares- Entrega ao Domicílio	<ul style="list-style-type: none">- COVID-19- Espaços de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)- Automedicação

2.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1 Equipa Técnica e Sentimento de Integração

A FCC, encontra-se localizada numa área privilegiada à saída da cidade do Cartaxo, sendo uma zona movimentada, com lojas de comércio, clínicas de saúde e amplo espaço de estacionamento. É composta por uma equipa numerosa e diversificada, incluindo farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia.

Devido a estas características, é frequentada por pessoas de diferentes faixas etárias e estados socioeconómicos, o que proporciona um dia a dia constantemente desafiador.

Ao integrar esta equipa, foi nítido o forte sentimento de empatia, profissionalismo e competência desta, em todas as áreas que dizem respeito ao medicamento e ao papel do profissional de saúde no contexto da farmácia comunitária.

O sentimento de fácil integração, permitiu uma aprendizagem mais rápida e uma maior segurança nos momentos mais difíceis.

2.1.2 Preparação de Manipulados

Um dos maiores pontos fortes da FCC é a elevada requisição de medicamentos manipulados (MM), tendo-me sido permitido durante o estágio participar na preparação destes.

A preparação e dispensa de MM consiste assim numa das funções do farmacêutico, tendo esta que obedecer a condições específicas que estão devidamente citadas e regulamentadas no Decreto-Lei n.º 95/2004.

Uma vez cumpridas as especificidades a nível do laboratório - área mínima de 8m², superfícies e equipamentos facilmente laváveis, ventilação/extração de ar, iluminação adequada, segregação de áreas por fórmula farmacêutica ou substância ativa - a nível da calibração do material, da temperatura e humidade (15-25°C e 2-8°C frigorífico; 55-60% HR, podendo esta ser entre 30-35% para matérias-primas higroscópicas), procede-se então à preparação da ficha do manipulado com respetivo rótulo.

Na ficha de preparação do MM, é atribuído um número de lote de modo a haver um registo de movimento das matérias-primas. No caso do rótulo, este também possui normas especificadas na Portaria n.º 594/2004, tais como, nome do medicamento (referência monografia para fórmula oficial, tendo os excipientes menção obrigatória e respetiva concentração em percentagem, ou descrição da fórmula magistral), informações sobre a farmácia e diretor técnico, nome do utente, nome do médico prescriptor, quantidade dispensada, posologia, via de administração, lote, data de preparação, condições de conservação e advertências.

Durante o estágio, foram exemplos de preparações realizadas e dispensadas, formas farmacêuticas sólidas – papéis medicamentosos e cápsulas; formas farmacêuticas semissólidas – cremes; formas farmacêuticas líquidas não estéreis – soluções e suspensões.

2.1.3 Serviços Farmacêuticos

Pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril, prevê que as farmácias possam prestar serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção de saúde e bem-estar aos utentes. Entre os serviços, a determinação de parâmetros enquadra-se nos meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica.

Devido a uma população cada vez mais consciente e alerta do papel fundamental da educação e prevenção em saúde, a farmácia encontrou uma forma de responder a este pedido, fornecendo serviços, tais como, medição da tensão arterial, medição dos níveis de glicémia, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico e INR, que visam ajudar à educação e prevenção em saúde da população.

Nesta área, também a FCC se destaca, tendo um espaço próprio para a realização destes serviços com elevada requisição destes por parte dos utentes. Durante o estágio, tive oportunidade de realizar estes serviços, aproveitando para esclarecer possíveis dúvidas, explicar resultados, dar recomendações no sentido não farmacológico e farmacológico, e consequentemente aproximar-me do utente.

Para além destes serviços farmacêuticos, são disponibilizados ao utente, em parceria com outros profissionais de saúde, a possibilidade de frequentar consultas de nutrição e dietética, de podologia e do pé diabético.

2.1.4 Preparação de Medicação Individualizada (PIM)

A FCC possui uma unidade de PIM automatizada que está principalmente dirigida a lares e unidades de saúde de grande dimensão, no entanto, qualquer pessoa pode requerer este serviço.

A PIM caracteriza-se por ser um serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização⁽³⁾.

Na FCC, esta unidade caracteriza-se por usufruir de três fases principais, uma primeira fase em que são recebidas as requisições de medicação para duas semanas, esta é verificada duplamente pelo farmacêutico e colocada no sistema informático. Uma segunda fase, que consiste na preparação da unidade JVM ATDPS[®], sendo este um sistema automatizado de dispensa e embalamento de comprimidos. Nesta fase, de forma automatizada é realizada a PIM (Anexo I). Por último, existe uma terceira fase, que se denomina controlo da PIM, sendo nesta fase realizada uma análise de controlo da fita, de modo a corrigir possíveis erros de embalamento.

Durante o estágio, fiz uma breve visita a esta unidade podendo assim, visualizar e participar deste processo. É facilmente perceptível a importância desta preparação para o utente e para

serviços como lares. Ao ser dispensada a medicação neste formato – identificação do utente, dia da semana, nome da medicação e posologia – acaba por facilitar a adesão à terapêutica e evita possíveis erros na toma da medicação.

2.1.5 VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos destinada à gestão dos resíduos de medicação doméstica, estando assim intrinsecamente ligada à farmácia. A consciencialização para o impacto e segurança ambiental está cada vez mais presente nas nossas vidas, sendo importante salientar o papel ativo que a farmácia exerce também nesta área.

Ao longo do estágio, observei utentes conscientes que se dirigiam à farmácia com estes resíduos, sendo estes depois recolhidos por nós e depositados nos contentores apropriados, onde posteriormente são retirados.

Para além desta recolha, a FCC facilitava aos lares da zona, a entrega destes resíduos promovendo campanhas e facilidade de acesso a um maior número de contentores. Sendo estes estabelecimentos, locais de grande afluxo de resíduos de medicamentos, esta é uma aposta que visa melhorar a reciclagem destes, promovendo assim a gestão e segurança ambiental.

2.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1 Número Reduzido de Formações

As formações são meios essenciais para o crescimento e desenvolvimento profissional. Sendo a farmácia comunitária, um espaço com produtos em constante rotação e mudança, destaca-se aqui a importância de sessões de formação e especialização nos diversos produtos e serviços.

Ao longo do meu período de estágio, contei com a oportunidade de assistir a uma formação sobre produtos capilares. Toda a área dos Produtos de Cosmética e Higiene Corporal (PCHC), devido ao seu variado leque de gamas e produtos, possuidores de objetivos e alcances distintos, mostra-se desafiante de aconselhar com confiança e conhecimento.

Neste sentido, foi para mim uma oportunidade incrível aprender e aprofundar os meus conhecimentos durante a formação disponibilizada, sentindo que enquanto profissionais de saúde devemos procurar diariamente ser melhores profissionais, com mais formações e momentos de partilha de conhecimentos.

2.2.2 Gestão de Stocks

Neste estágio, tive oportunidade de passar por todo o percurso do medicamento dentro da farmácia comunitária. O *back office*, espaço onde se recebe e se dá entrada das encomendas, é de vital importância para o correto funcionamento da farmácia.

Sendo a FCC, uma farmácia com grande fluxo de medicamentos e utentes, a possibilidade de ocorrerem erros de *stock* aumenta exponencialmente, seja aquando da receção de encomendas, durante a venda, nas devoluções, transferências ou quebras de produtos.

Ao serem detetados erros de *stock*, estes devem ser imediatamente corrigidos, de modo a não afetarem as expectativas e o nível de desempenho da farmácia para com o utente.

2.2.3 Novo Módulo Sifarma 2000®

Na FCC, tive a possibilidade de trabalhar tanto no Sifarma 2000® como no seu novo módulo de atendimento. Este sendo uma ferramenta amplamente utilizada em farmácia comunitária está em constante atualização de forma a melhorar o serviço prestado.

Como a FCC possui uma equipa numerosa e estando num processo de transição para o novo módulo do Sifarma 2000®, no momento do atendimento eram usadas as duas versões, ficando ao critério de cada profissional qual preferia usar. No meu caso em específico, foi-me possível contactar com as duas plataformas, o que considero positivo e enriquecedor, mesmo que esporadicamente na prática, este uso simultâneo das duas plataformas envolve uma maior duração e logística durante o atendimento.

2.3 Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1 Dispensa de Medicamentos Hospitalares

No contexto da pandemia COVID-19 foram disponibilizadas orientações, de modo a conseguir-se facilitar o acesso na farmácia comunitária, a medicamentos anteriormente dispensados exclusivamente na farmácia hospitalar.

Esta alteração possibilita aos utentes levantarem a sua medicação hospitalar na farmácia comunitária, devidamente dispensada pelo farmacêutico, evitando assim visitas aos hospitais.

Ao contactar com esta nova realidade, ou seja, com a dispensa deste tipo de medicamentos no ambiente de farmácia comunitária, foi-me possível conferir as dispensas prestadas contactando assim com novos medicamentos e patologias.

Outro ponto positivo desta nova metodologia, foi constatar o agrado dos utentes ao evitarem uma ida ao hospital, que muitas vezes significaria viagens longas com o único objetivo de levantar medicação.

A farmácia comunitária adquire aqui uma nova importância, de facilitar e responsabilizar-se por este tipo de dispensa de medicação tão essencial aos utentes que dela necessitam.

2.3.2 Entrega ao Domicílio

Numa população cada vez mais envelhecida e polimedicada é de elevada importância que os medicamentos possam ser levados diretamente ao utente, sem que este tenha de deslocar-se ao espaço físico da farmácia.

A FCC fornece aos utentes a possibilidade desta entrega ao domicílio, podendo ser agendada através de contacto telefónico ou via correio eletrónico. Após este contacto o pedido é analisado, são separados os itens requeridos sendo depois faturados. As entregas são realizadas nos dias úteis no período da tarde.

2.4 Ameaças (*Threats*)

2.4.1 COVID-19

No contexto atual, e sendo a farmácia o local de eleição dos utentes para esclarecer dúvidas em relação a saúde, esta acaba por conquistar também o desafiante trabalho de educar no contexto da doença COVID-19.

A farmácia sendo um espaço onde se pode efetuar os testes, sofre consequências a nível de um maior esforço por parte de toda a equipa, no sentido de organização para a realização da testagem dentro das regras e normas de segurança, esclarecimento de dúvida no preenchimento de formulário, nos procedimentos a seguir perante um resultado positivo e muitas vezes fornecendo ajuda psicológica.

A pandemia vem assim, levar os profissionais e os próprios utentes a um cansaço e descontentamento naturais perante a situação vivida.

Durante o período do estágio, principalmente nos primeiros meses, sendo esta a fase de maior restrições e número de testagens, verifiquei que apesar dos utentes já estarem familiarizados com esta realidade, mostravam-se saturados e muitas vezes frustrados com esta. Isto acaba,

quer queiramos ou não, por influenciar o próprio atendimento e a abertura dos utentes para o aconselhamento.

2.4.2 Espaços de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM, de acordo com o Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, podem ser vendidos fora das farmácias, em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares. Esta “desconstrução” da farmácia, que até aqui era o único local com esta autorização, traz consigo aspetos positivos e negativos.

Por um lado, o MNSRM passa a estar disponível em um maior número de locais, facilitando assim o acesso a este. Por outro lado, leva a uma compra sem a possibilidade do aconselhamento farmacêutico, pois por norma estes locais não possuem farmacêuticos nas equipas.

Durante o estágio, vivenciei esta realidade de ter como concorrência estes locais, que para além de MNSRM, vendem também PCHC, conseguindo muitas vezes, pelas suas dimensões comerciais, possuir preços mais competitivos.

2.4.3 Automedicação

A automedicação é o ato de utilizar MNSRM, de forma responsável com vista ao tratamento de situações ligeiras e sem gravidade. Neste caso, o aconselhamento farmacêutico é opcional, sendo o utente a tomar a decisão de prescindir ou não deste.

Esta utilização deve ser feita de forma consciente e informada, o que muitas vezes acaba por falhar, evidenciando situações de automedicação que levam a erros de toma de medicação.

No decorrer do estágio, confrontei-me com situações de automedicação, como por exemplo, o uso continuado de descongestionantes nasais em *spray*, não respeitando a posologia recomendada, expondo-se assim a erros de medicação e fracasso terapêutico.

Estas situações, quando detetadas, são muitas vezes complicadas de gerir, pois o utente que tem por hábito automedicar-se, exclui frequentemente a possibilidade do aconselhamento por parte dos profissionais de saúde. Mesmo sendo de venda livre, a toma de qualquer medicamento não deve ser vulgarizada, sendo o aconselhamento farmacêutico o meio para uma automedicação segura e eficaz.

3. Casos Práticos

Caso Prático I

Mulher, 33 anos, desloca-se à farmácia com queixas de diarreia aguda após consumo, na noite anterior, de comida muito condimentada. Faço algumas questões, tais como, apresenta febre? Vômitos ou dores abdominais intensas? Sangue ou muco nas fezes? Viajou nos últimos dias? Tem sinais de desidratação? Está a fazer alguma medicação nova? Possui outros problemas de saúde? Ao que a utente me responde negativamente, acrescentando que sente algum desconforto gástrico, nomeadamente a presença de gases. Pergunto se já está a fazer algum tipo de medicação? Ao que me responde que tinha em casa Atyflor[®] que começou a fazer esta manhã, mas que ainda não viu melhoras.

Aconselho a assegurar a reposição de líquidos, bebendo água, chás, podendo usar um reidratante oral com eletrólitos e glucose, a posologia seria 1 a 2 saquetas dissolvidas num copo de água, após cada dejeção diarreica. Para além da reidratação, pode e deve continuar a fazer as saquetas de Atyflor[®], sendo este um regularizador da flora bacteriana intestinal que possui 7 estirpes de probióticos e fructo-oligossacarídeos, vai ajudar assim a restabelecer a microflora intestinal. Para além disto, deve ingerir alimentos ricos em amido (arroz branco, peixe e carnes brancas, pão branco torrado), evitar alimentos ricos em gorduras, doces, picantes, leite, para aliviar as cólicas pode ainda colocar sacos de água quente a nível do abdómen.

A nível de tratamento a nível agudo, sugiro que faça nesta primeira fase um antidiarreico combinado com um antiflatulento como é o caso da loperamida + simeticone⁽⁴⁾. Deve tomar inicialmente 2 comprimidos, seguido de 1 comprimido após cada dejeção diarreica, sendo o máximo 4 comprimidos por dia. Aconselho ainda que se não houver melhorias nos próximos 2 dias que deve consultar o médico.

Caso Clínico 2

Mulher, 28 anos, desloca-se à farmácia porque o seu filho de 4 anos apresenta picadas de melgas nos braços e pernas, após ter deixado a janela ligeiramente aberta durante a noite, refere ainda que a criança comenta que tem muita “comichão”. Depois de descartar uma reação anafilática, pergunto como são as lesões? Se tem ferida aberta? Tem antecedentes de alergias a picadas de insetos? Tomou algum medicamento para o alívio dos sintomas? Ao que

me responde que são pequenas úlceras com vermelhidão sem ferida, respondendo negativamente às restantes questões.

Passo ao aconselhamento não farmacológico, recomendando aplicar compressas de água fria nas zonas afetadas, de modo a ajudar com o prurido e a inflamação, evitar coçar e usar rede mosquiteira nas janelas de modo a evitar novos episódios.

A nível farmacológico, como apresenta elevado prurido e vermelhidão, faz sentido fazer um anti-histamínico oral, como é o caso do dimetindeno⁽⁵⁾ em gotas orais, podendo fazer 15-20 gotas de 8 em 8h na fase mais aguda. E também aplicar um creme nas picadas à base por exemplo de prometazina⁽⁶⁾, que é um anti-histamínico que ajuda a aliviar a vermelhidão e o prurido a nível local, pode aplicar uma camada fina, 2-3 vezes ao dia. Refiro ainda, que se após 2-3 dias se não houver alívio dos sintomas deve consultar o médico.

Caso Clínico 3

Homem, 21 anos, refere que há dois dias que se tem sentido constipado, com fortes dores de cabeça, febre (38°C), e nariz entupido. Diz que não teve em contacto direto com nenhuma pessoa infetada, mas se mesmo assim pode fazer o teste de antigénio ao vírus SARS-CoV-2. Pergunto se tem mais algum sintoma? Ou outros problemas de saúde? Responde negativamente. Respondo positivamente à realização do teste, e este é efetuado por um colega responsável.

Após resultado negativo ao teste, dou alguns conselhos não farmacológicos, nomeadamente, ingestão de água, chás, ficar de repouso, lavagem nasal com soro fisiológico ou água do mar, para além destas recomendações relembro as formas preventivas de doenças infecciosas tais como: lavar regularmente as mãos, evitar tocar com as mãos nos olhos, boca, nariz, cobrir a boca e o nariz com o antebraço sempre que tossir ou espirrar, ter uma alimentação variada e atividade física regular com descanso apropriado.

A nível farmacológico, devido à referência de febre e forte congestão nasal, aconselho a toma oral de paracetamol + pseudoefedrina⁽⁷⁾, usando assim um antipirético e analgésico com um vasoconstritor que ajuda a aliviar a congestão nasal. Recomendo a toma de 2 comprimidos de 8 em 8 horas, se não verificar melhoria após três dias de tratamento deve consultar o médico.

Caso Clínico 4

Mulher, 25 anos, pede a pílula do dia seguinte. Faço algumas perguntas, há quanto tempo foi a relação sexual não protegida? Informa que se passou nas últimas 24h. Já tomou alguma contraceção de emergência durante este ciclo menstrual? Responde negativamente. Pergunto ainda se tem outros problemas de saúde ou se está a tomar alguma medicação? Nega.

A nível não farmacológico, relembro que quanto mais rápido for tomado maior a sua eficácia e que este medicamento não substitui o método de contraceção regular. Não deve ser utilizado mais que uma vez no mesmo ciclo menstrual e não previne doenças sexualmente transmissíveis.

Após isto, dispenso o comprimido de levonorgestrel⁽⁸⁾, que deve ser tomado o mais rápido possível, escolhendo este por ter sido uma relação desprotegida há menos de 24h. Informo que deve associar um método contracetivo de barreira fiável até ao início da menstruação seguinte, que pode causar alguns efeitos adversos tais como: náuseas, vômitos, tensão mamária, cefaleias, alterações do ciclo menstrual, e que este não tem efetividade em relações sexuais subsequentes. Se houver vômitos ou diarreia nas 3h seguintes à administração a toma deve ser repetida.

Caso Clínico 5

Homem, 50 anos, informa que foi há cerca de um mês ao médico e que tinha o colesterol total a 220 mg/dl, sendo este valor acima do recomendado (190 mg/dl)⁽⁹⁾, não se recordando dos valores do colesterol HDL e LDL (valores recomendados para homem HDL >40 mg/dl e LDL <115 mg/dl. Refere que não gostaria de tomar “nenhum químico” e que o médico mencionou a existência de suplementos alimentares que ajudam a reduzir o colesterol que se podem comprar na farmácia.

Sugiro que façamos o teste do colesterol total novamente para ver como está, ao que responde positivamente. Enquanto esperamos o resultado do teste, coloco algumas questões. Como costuma ser a sua alimentação? E o consumo de álcool? Fuma? Conta que apesar de tentar ter cuidado com esta, gosta muito de carne, enchidos, e também de batatas fritas. Bebe vinho todos os dias ao jantar e não fuma. Faz algum tipo de desporto? Menciona trabalhar num escritório e não ter tempo. Tem outros problemas de saúde? Faz alguma medicação habitual? Responde negativamente.

O resultado do teste, 210 mg/dl, confirma as suspeitas anteriores. Começo por referir algumas recomendações não farmacológicas, nomeadamente, ter uma dieta variada e equilibrada, com o aumento do consumo de vegetais, fruta, cereais integrais, diminuir o consumo de carnes, preferindo sempre as carnes brancas, incluir leguminosas, preferir azeite e evitar os produtos de charcutaria e produtos processados ricos em gorduras saturadas. Para além disto, deve praticar regularmente exercício físico e moderar o consumo de álcool.

A nível farmacológico, recomendo um suplemento alimentar à base da Monacolina K, extraída do arroz vermelho fermentado, que contribui para uma manutenção de níveis normais de colesterol no sangue. Deve tomar 1-2 comprimidos de preferência à noite. Aconselho que após um mês de toma que faça novamente o teste ao colesterol, realçando que também é importante saber não só o total, mas as quantidades do LDL e HDL. Se continuar elevado deve consultar o médico.

4. Conclusão

O MICEF possui um plano de estudos com as bases necessárias para a correta execução de todas as tarefas implícitas ao farmacêutico. O culminar do plano no estágio curricular, permite ao estudante fazer parte da intervenção farmacêutica, adquirindo novos saberes que são imprescindíveis para o sucesso enquanto profissional de saúde.

Sendo a farmácia comunitária uma das áreas com maior intervenção por parte do farmacêutico, este ao ser o estágio obrigatório do MICEF, permite integrar desde logo o futuro profissional no contexto real da prática profissional.

Durante o estágio, tive a oportunidade de seguir o circuito do medicamento dentro de uma farmácia, contactando desta forma com várias situações inerentes a este. Observei e participei dos processos de aconselhamento, tendo um papel ativo na prevenção e promoção em saúde.

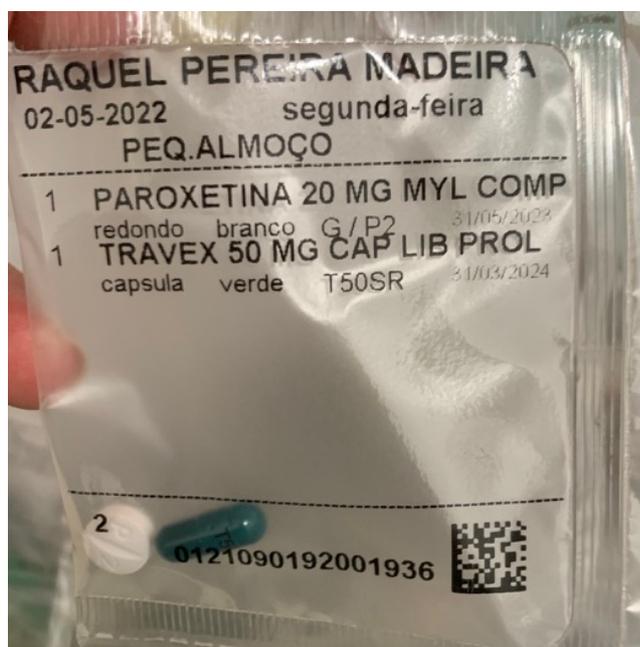
Em suma, ao concluir o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, foi-me possível não só consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de MICEF, como também colocar os mesmos em prática.

5. Referências bibliográficas

1. PITA, João Rui, BELL, Victoria – A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. **Debater a Europa**. 0:15 (2016) 197-215. doi: 10.14195/1647-6336_15_11.
2. FÓRUM EUROPEU DOS FARMACÊUTICOS – Contributo da farmácia para a saúde dos cidadãos. **Livro branco do EPF e apelo à acção**. (2015).
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). N° 30-NGE-00-010-02. (2018).
4. INFARMED, I.P. – Resumo das Características Do Medicamento – Imodium Plus®. (2021). Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. INFARMED, I.P. – Resumo das Características Do Medicamento – Fenistil®. (2016). Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
6. INFARMED, I.P. – Resumo das Características Do Medicamento – Fenegan®. (2017). Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
7. INFARMED, I.P. – Resumo das Características Do Medicamento – Sinutab II®. (2017). Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. INFARMED, I.P. – Resumo das Características Do Medicamento – Norlevo®. (2014). Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. **Norma da Direção-Geral da Saúde n° 019/2011** atualizada a 11/05/2017

6. Anexo

Anexo I: Exemplo de PIM



Parte II - Relatório de Estágio em

Investigação

Lista de Abreviaturas

iCBR	<i>Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
RT-PCR	<i>Real Time Reverse Transcriptase-polymerase Chain Reaction</i>

I. Introdução

A formação base do ciclo de estudos do mestrado integrado em ciências farmacêuticas (MICF) fornece os conhecimentos técnico-científicos necessários para a correta integração do futuro farmacêutico nos projetos de investigação das várias áreas das ciências da vida⁽¹⁾.

A profissão farmacêutica tem ao longo dos séculos sofrido uma continua evolução, evidenciando neste sentido, a forte capacidade de resiliência e adaptação características deste profissional de saúde⁽²⁾.

Neste sentido, a possibilidade de realizar o estágio curricular nesta área da investigação científica permite ao futuro mestre, contactar com outra saída profissional aprendendo novas competências que lhe fornecem uma vantagem competitiva no mercado de trabalho.

Deste modo e tendo em vista os interesses e competências que pretendia adquirir, foi concretizado um segundo estágio com a duração de 3 meses na área da investigação. Este foi realizado no Coimbra *Institute for Clinical and Biomedical Research* (iCBR), integrado na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

O iCBR é uma unidade multidisciplinar de investigação que está organizado em cinco linhas de investigação – Doenças Cardiovasculares e Metabólicas; Neurofarmacologia e Neuropsiquiatria; Doenças da Visão; Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia; Vida Saudável e Envelhecimento Ativo⁽³⁾.

O presente relatório pretende elucidar a experiência vivenciada neste estágio curricular em investigação, que teve início a 11 de maio de 2022 e conclusão a 29 de julho de 2022, no iCBR, nomeadamente na área “*Cardiovascular and Metabolic Diseases*” e no grupo “*Insulin Resistance and Diabetic Angiopathy*”, sob orientação da Professora Doutora Sofia Viana.

2. Análise SWOT

Seguindo as Normas Orientadores de Estágio do MICEF, foi realizada uma análise crítica utilizado como ferramenta a análise SWOT, de modo a expor as atividades realizadas, observações e aspetos observados que se traduziram em Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

TABELA 2: ANÁLISE SWOT

 PONTOS FORTES - Equipa e Sentido de Autonomia - Contacto com Diversas Técnicas e Equipamentos - Formação adequada do MICEF	 PONTOS FRACOS - Duração do Estágio	 OPORTUNIDADES - Participação em Projetos <i>Ongoing</i> - Integração na Elaboração de um Artigo Científico	 AMEAÇAS - Reduzida Informação sobre a Área - Precariedade na Investigação
--	--	--	--

2.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1. Equipa e Sentido de Autonomia

Durante o estágio integrei o grupo de investigação “*Insulin Resistance and Diabetic Angiopathy*”, o qual é constituído por uma equipa multidisciplinar que desde o primeiro dia me integrou nos seus projetos de investigação. Apesar de serem um grupo com uma área de enfoque comum, cada integrante possui a sua própria linha de investigação em temas distintos, no início do estágio, ao entrar no grupo, foi-me explicado cada projeto que estava a ser desenvolvido, permitindo-me assim aprofundar os meus conhecimentos sobre as diversas temáticas e acompanhar o trabalho de cada um individualmente, experienciando a obtenção de resultados em tempo real.

Por outro lado, permitiram-me ter autonomia para decidir quais os projetos e técnicas que faziam mais sentido observar e participar, tendo em conta os meus próprios interesses e competências, de modo a garantirem a minha evolução na área.

Ainda em relação ao nível de autonomia dado, destacaria a autonomia de decidir o horário como outro ponto forte deste estágio.

Ao longo do estágio pude decidir o meu próprio horário de trabalho, sendo este influenciado pelo ritmo da investigação *ongoing*, ou seja, pela duração das técnicas, pelas horas disponíveis dos equipamentos e pelos próprios animais utilizados, quando é este o caso. Esta flexibilidade de horários permitiu-me desta forma, aproveitar ao máximo todas as atividades de que estavam a decorrer no laboratório.

2.1.2. Contacto com Diversas Técnicas e Equipamentos

Ao longo do estágio contactei com diversas técnicas, nomeadamente de imunohistoquímica, aprendendo a realizar cortes histológicos, de cérebro e fígado de rato, no crióstato, seguidamente de realização de *staining* com sonda fluorescente, denominado *bodipy* e posterior montagem de lâminas para observação ao microscópio.

Observei ao microscópio morfológico, lâminas com cortes de intestino delgado e intestino grosso de murganho, especificamente as zonas do jejuno, duodeno, íleo e cólon, aprendendo a analisar estruturas diferenciadores, tais como, criptas e vilos.

Realizei otimizações de vários *primers* através de *real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR), observando também a execução de placas com a amostra de interesse para serem analisadas pela mesma técnica. Observei e participei em protocolos de extração de RNA, assim como de síntese de cDNA.

Para além destas técnicas, foi-me transmitido conhecimentos a nível das boas práticas em experimentação, tendo visitado o biotério e contactado com os animais de experimentação.

Esta possibilidade de contactar e realizar diariamente um conjunto tão variado de protocolos permitiu-me desenvolver competências e adquirir conhecimentos.

2.1.3. Formação Adequada do MICF

Ao longo do estágio fui confrontada com diversas técnicas que requeriam possuir conhecimentos teóricos prévios, o qual constatei, na maioria das situações, já possuir devido ao ciclo de estudos que MICF proporciona.

As aulas práticas em biologia celular, farmacologia e bacteriologia deram as bases suficientes para conhecer os diferentes protocolos em que trabalhei durante o estágio. Possuir este tipo

de *background* possibilitou assim um menor tempo de adaptação e uma maior confiança na execução dos protocolos.

2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1. Duração do Estágio

O meu estágio em investigação teve a duração de 3 meses, tendo sido possível durante este período contactar com diversas situações e técnicas que me permitiram evoluir e adquirir novos conhecimentos. No entanto, devido ao próprio ritmo de investigação, seria vantajoso um período de estágio maior, de modo a não só realizar os protocolos, mas também a conseguir analisar resultados e tirar conclusões.

Também seria interessante ter a possibilidade de realizar este tipo de estágios ao longo de outros anos do MICF, permitindo desta forma um maior contacto com esta área e com a metodologia de trabalho.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1. Participação em Projetos *Ongoing*

Durante o meu período de estágio tive, para além da oportunidade de integrar os projetos *ongoing* dos alunos de doutoramento integrantes no grupo, de participar em atividades científicas, tais como palestras, e na organização de uma visita de alunos de licenciatura ao laboratório do grupo.

Durante esta visita, foram realizados alguns testes de comportamento em ratos do grupo, tais como, *Open Field*, *Rotarod Test*, *Tail Flick* e *Elevated Plus Maze*. Fazer parte da organização deste evento permitiu-me contactar com os animais, desenvolvendo novas competências.

A nível das palestras, seminários e reuniões com apresentação de *papers* e projetos *ongoing*, estar presente neste tipo de atividades foi extremamente recompensador e positivo, estimulando-me a evoluir constantemente enquanto profissional de saúde.

2.3.2. Integração na Elaboração de um Artigo Científico

Após adaptação ao ritmo do grupo e às metodologias utilizadas, foi-me proposto sob orientação da Professora Doutora Sofia Viana e do Doutor Flávio Reis, integrar a equipa para a elaboração de um artigo científico com a temática "*Impact of dietary sugars on gut microbiota*".

Para além de ser uma temática próxima ao tema da minha monografia, esta oportunidade possibilitou-me aprofundar os meus conhecimentos nesta área, melhorar a minha escrita científica e realizar mais uma tarefa no mundo da investigação.

2.4. Ameaças (*Threats*)

2.4.1. Reduzida Informação sobre a Área

Apesar de todo o conteúdo teórico e prático facilitador da entrada na área de investigação por parte do futuro mestre em ciência farmacêuticas, existe uma ideia de dificuldade de acesso e oportunidade neste tipo de estágios.

A área da investigação é tal como outras uma possível saída profissional, que por vezes parece longínqua e difícil de aceder.

A minha experiência neste estágio, revelou-me que os grupos de investigação são por norma bastante acessíveis e disponíveis para a realização deste tipo de rotação, possibilitando desta forma uma experiência enriquecedora numa vertente fundamental para o aluno do MICEF.

2.4.2. Precariedade na Investigação

Ao longo destes 3 meses de estágio, assisti a vários debates e discussões sobre esta problemática, a qual não estava tão familiarizada no início deste percurso.

O facto deste acesso à área da investigação ser realizado maioritariamente através de concursos públicos a bolsas de investigação, com duração limitada, leva muitas vezes à exclusão desta área como saída profissional.

Na minha opinião, esta área é uma das mais recompensadoras a nível intelectual e pessoal, sendo uma grande ameaça a forma como o acesso está normalizado.

3. Conclusão

O estágio curricular, neste caso, por mim escolhido na área de investigação, proporcionou-me 3 meses intensos, de grandes desafios e oportunidades, que me fizeram evoluir tanto profissionalmente como pessoalmente.

Desta forma, considero esta experiência de forma extramente positiva, conseguindo colocar em prática tantos os conhecimentos teóricos como os práticos adquiridos ao longo do MICEF, desenvolvendo desta forma novas competências e aptidões enquanto mestre em ciências farmacêutica.

Ao longo deste estágio, pude contactar de perto com as metodologias científicas de um grupo de investigação, colocar-me no papel de investigador, levantar questões e hipóteses, acompanhar e realizar protocolos para a obtenção de resultados, analisar comportamentos em animais e registar resultados.

Em conclusão, e sabendo que atualmente a área da investigação tem adquirido um novo interesse pela população em geral, considero imprescindível a passagem do futuro farmacêutico nesta área, sendo uma mais-valia no seu futuro enquanto profissional de saúde.

4. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Investigação Científica – Áreas Profissionais. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/investigacao-cientifica/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Os Objetivos de Desenvolvimento da Profissão Farmacêutica. Farmácia Distribuição 343. (2021).
3. UNIVERSIDADE DE COIMBRA – Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research. Disponível na internet: <https://www.uc.pt/en/fmuc/icbr/researchlines/index/>

Parte III – Monografia

“O Impacto dos Moduladores da Microbiota
Intestinal na Doença Renal Crónica”

Resumo

A doença renal crónica é um problema de saúde pública que afeta cerca de 10% da população mundial. Uma das principais alterações encontradas nesta patologia é a disbiose da microbiota intestinal. Esta caracteriza-se pelo desequilíbrio, tanto a nível da sua composição como da sua atividade metabólica, favorecendo um estado de inflamação sistémica contínuo, com acumulação de toxinas urémicas e modificações na barreira intestinal. Nesta perspetiva, a suplementação com moduladores da microbiota intestinal, tais como prebióticos, probióticos e simbióticos, tem sido analisada, de modo a comprovar uma terapêutica eficaz na doença renal crónica. Nesta revisão, primeiramente será transmitida uma visão atualizada, tendo em conta a literatura disponível, sobre a microbiota intestinal e a doença renal crónica e seguidamente aprofundar-se-á o eixo microbiota intestinal-rim, apresentando evidências pré-clínicas e clínicas, da influência destes moduladores na doença renal crónica. Por último, discutiremos perspetivas de pesquisas futuras neste contexto.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal, Doença Renal Crónica, Prebióticos, Probióticos, Simbióticos.

Abstract

Chronic kidney disease is a major public health concern that affects approximately 10% of the world population. One of the main changes in this condition is the dysbiosis of the gut microbiota. This is characterized by the disruption of the composition and function of the normal gut microbiota leading to a state of continuous systemic inflammation with accumulation of uremic toxins and loss of intestinal barrier integrity. In this perspective, therapeutic strategies to modulate the gut microbiota, such as, supplementation with prebiotics, probiotics and synbiotics, has been shown to be an effective control therapy in chronic kidney disease. In this review, we intended to confirm the available literature concerning the gut microbiota and chronic kidney disease. Furthermore, we aimed to focus on the gut-kidney axis exposing the potential for the treatment of chronic kidney disease, through preclinical and clinical evidence. Lastly, we discuss the future research perspective directions for chronic kidney disease over gut-kidney axis.

Keywords: Gut microbiota, Chronic Kidney Disease, Prebiotics, Probiotics, Synbiotics.

Lista de Abreviaturas

AGCC	Ácido gordo de cadeia curta
AR	Amido resistente
BHE	Barreira hematoencefálica
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crónica
FOS	Fruto-oligossacáridos
GOS	Galacto-oligossacáridos
GSF	Glomeruloesclerose segmentar e focal
HTA	Hipertensão arterial
IS	Indoxil sulfato
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
PA	Pressão arterial
PCS	P-cresil sulfato
PHGG	Goma guar parcialmente hidrolisada
PTH	Hormona paratiroideia
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGFα	Fator de crescimento transformante alfa
TGFβ	Fator de crescimento transformante beta
TGI	Trato gastrointestinal
TJ	<i>Tight junction</i>
TMAO	N-óxido-trimetilamina
TSFR	Terapêutica substitutiva da função renal
XOS	Xilo-oligossacarídeo
ZO-1	Zonulina-1
ZO-2	Zonulina-2

I. Introdução

O microbioma humano saudável possui uma panóplia diversa de microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus, protozoários, leveduras e arqueas^{1; 2}. A diversidade, composição e função desta comunidade varia dependendo da sua localização nos diferentes órgãos, sendo moldada consoante as condições do meio envolvente (pH, oxigénio, disponibilidade de substrato)³.

O epitélio intestinal humano, com cerca de 200-300 m² de mucosa é o microambiente ideal, devido às suas características, para o crescimento e manutenção destes microrganismos, adquirindo o nome de microbiota intestinal.

Nos últimos anos, com o crescente interesse da comunidade científica no potencial das funções da microbiota intestinal em diversas doenças, esta passa a ser um alvo atrativo para o uso na prática clínica de moduladores, tais como prebióticos, probióticos e simbióticos, tanto no sentido de otimizar resultados terapêuticos, como controlar patologias.

2. Microbiota intestinal

2.1. Classificação

A microbiota intestinal é possuidora de um microambiente que favorece o crescimento de bactérias de sete principais filos: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria e Cyanobacteria (Figura I). Destes, o filo Bacteroidetes e Firmicutes constituem mais de 90% do total da população, sendo que a maioria das bactérias (99%) da microbiota intestinal são anaeróbicas^{1; 4}.

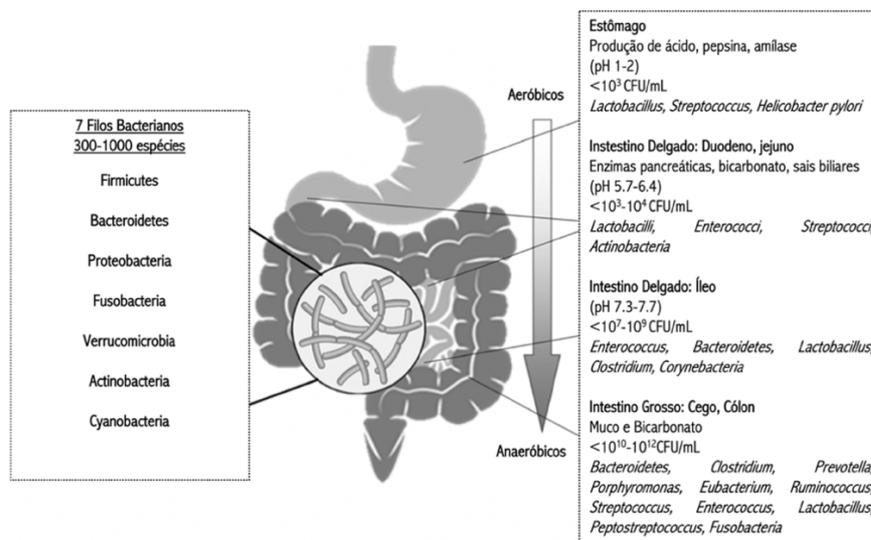


Figura I | Distribuição da flora microbiana nas diferentes partes do trato gastrointestinal (TGI) e principais filos bacterianos. Adaptado de Adak et al. (2019)¹.

À parte da classificação taxonómica, a microbiota intestinal também pode ser classificada em três enterotipos. Enterotipo 1 que é representado pelo domínio dos *Bacteroides*, possuidores de atividade sacarolítica e proteolítica. Enterotipo 1 dominado por *Prevotella* e Enterotipo 3 caracterizado pelo domínio de *Ruminococcus*, ambos capazes de degradar mucina, a proteína principal da camada mucosa do intestino, favorecendo assim a absorção de nutrientes^{5, 6}.

Outras funções metabólicas específicas de cada enterotipo são, por exemplo, a síntese de vitaminas. A biotina (B7), riboflavina (B2) e ácido ascórbico (C) é mais abundante no enterotipo 1 enquanto a síntese de tiamina (B1) e ácido fólico (B9) é predominante no enterotipo 3⁵. O enterotipo também se encontra diretamente afetado pelo modelo de alimentação de cada indivíduo, ou seja, dietas ricas em proteína e gordura de origem animal favorecem o crescimento de *Bacteroides* enquanto dietas ricas em hidratos de carbono favorecem a supremacia em *Prevotella* (Tabela 1).

Tabela 1 | Diversidade de enterotipos na microbiota intestinal, tendo em conta espécie predominante, principais funções, capacidade de produção de vitaminas e dieta associada. Adaptado de Mertowska et al. (2021)⁷

Enterotipo	Espécie Bacteriana	Função	Produção de Vitaminas	Dieta ou Alimentos
1	<i>Bacteroides</i>	Fermentação de proteínas e açúcares	Biotina, Riboflavina, Pantenol, Ácido Ascórbico e Tiamina	Carne e produtos com elevadas quantidades de gordura (queijo, nata)
2	<i>Prevotella</i>	Capacidade de degradar glicoproteínas, especificamente mucina	Biotina, Riboflavina, Pantotenol, Ácido Ascórbico e Tiamina	Vegetariana, rica em açúcares simples, fruta e vegetais
3	<i>Ruminococcus</i> e <i>Akkermansia</i>	Fermentação proteica, degradação de mucina e açúcares simples	Biotina, Riboflavina, Pantotenol, Ácido Ascórbico, Tiamina, Ácido Fólico	Produtos ricos em ácidos gordos polinsaturados

2.2. Composição nas diferentes faixas etárias

De acordo com técnicas como a sequenciação do gene 16S do RNA ribossomal bacteriano, como marcador em amostras fecais, a microbiota intestinal é dinâmica, variável de indivíduo para indivíduo, relativamente estável ao longo da vida adulta, sendo influenciada por fatores, tais como, genética, idade, stress, desequilíbrio do ritmo circadiano, hábitos alimentares e uso de antibióticos^{8; 9; 10; 11; 12}.

Durante o período intrauterino, a placenta, o útero e o líquido amniótico não são estéreis, sendo colonizados em quantidades pequenas, por estirpes bacterianas provenientes da

progenitora^{6; 13}. Durante o parto eutócico, são os microrganismos, principalmente *Lactobacillus* e *Prevotella*, presentes no canal vaginal que são adquiridos pelo recém-nascido, em contraste com o parto por cesariana, em que são os microrganismos presentes na pele da progenitora que são adquiridos^{13; 14; 15}. Estes apresentam baixa diversidade, tornando o recém-nascido vulnerável a certos agentes patogênicos e doenças atópicas^{1; 16; 17}.

Após o nascimento, a amamentação é o suporte para a colonização da microbiota intestinal e maturação do sistema imune¹⁵. Os bebês alimentados com leite materno consomem maior quantidade de imunoglobulinas, lactoferrinas, glicanos, lisozimas e outros complexos oligossacáridos, do que os bebês alimentados com leite em fórmula¹². Deste modo, a microbiota intestinal dos bebês alimentados com leite materno é dominada por *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, ajudando assim a uma microbiota intestinal mais diversa e conseqüentemente mais saudável^{18; 19}.

Por volta dos 3-7 anos, a composição e estrutura desta microbiota começa a diferenciar-se e adquire similaridade à do adulto⁶.

2.3. Funções da Microbiota Intestinal

A manutenção de uma microbiota intestinal saudável verifica-se quando existe um equilíbrio entre as diversas colônias de microrganismos. Estas ao serem responsáveis por diversas funções a nível do TGI, contribuem de forma positiva ou negativa para o estado de eubiose da microbiota intestinal (Tabela 2).

Entre o hospedeiro e a microbiota intestinal é estabelecida uma relação bidirecional, sendo que o hospedeiro proporciona o ambiente propício, ou seja, os nutrientes, e em retorno a microbiota intestinal exerce funções a nível metabólico, metabolizando nutrientes e xenobióticos, a nível protetor e estrutural, reforçando a barreira epitelial e protegendo-a contra agentes patogênicos, a nível neurológico, modulando o sistema nervoso central e entérico e a nível imunomodulador, moldando a função e o desenvolvimento do sistema imune^{1; 2; 4}.

Tabela 2 | Fatores que contribuem para a eubiose e para disbiose da microbiota intestinal. Adaptado de Karl et al. (2018)².

Características	Efeito
Eubiose da microbiota intestinal/Elevada diversidade de espécies	
Actinobacteria (<i>Bifidobacterium</i>) Firmicutes (<i>Lactobacillus</i>)	Aumento da resistência a infecções, produção de vitaminas, secreção de componentes antimicrobianos, regulação imunológica.
Firmicutes (<i>Roseburia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Clostridium clusters XIVa e IV</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>)	Aumento produção de butirato, ação anti-inflamatória, aumento da fonte de energia, melhoria da função barreira, redução do pH no cólon
Fermentação de hidratos de carbono - Aumento da produção de ácidos gordos de cadeia curta (Butirato, Acetato e Propionato)	Redução pH do cólon, inibição da patogenicidade, anti-inflamatório, fonte de energia, equilíbrio da absorção mineral
Disbiose da microbiota intestinal/Reduzida diversidade de espécies	
Proteobacteria (Enterobacteriaceae)	Fermentação de proteínas, produção de polissacarídeos pro-inflamatórios, produção de compostos potencialmente tóxicos (N-nitrosos, p-cresol, NH ₃ , fenóis, aminas, tióis)
Proteobacteria (<i>Bilophila wadsworthia</i> , <i>Desulfovibrio</i>)	Produção de H ₂ S
Degradação de Mucina > Síntese	Redução da integridade da microbiota intestinal, facilitação da translocação de bactérias para o epitélio, disponibilização de sulfatos para H ₂ S

2.3.1 A nível metabólico

A fibra alimentar, constituída por lenhina, polissacarídeos não amiláceos, amido resistente (AR) e oligossacarídeos, incluindo fruto-oligosacáridos (FOS) e galacto-oligosacáridos (GOS), é resistente à digestão pelas enzimas presentes no TGI, mas passível de ser metabolizada pela microbiota intestinal²⁰.

Esta possui uma sequência de enzimas capazes de degradar estes hidratos de carbonos, através da fermentação anaeróbica, em ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), tais como ácido acético, propiónico e butírico, que acabam por sair da digestão e migrar até ao cólon.

O ácido butírico é utilizado pelos colonócitos, como fonte de energia, gerando através da β -oxidação, o estado de hipoxia imprescindível para a homeostasia da microbiota intestinal^{21; 22}. No caso do ácido propiónico e acético, estes possuem funções importantes em mecanismos

tais como lipogénese, gliconeogénese e síntese de colesterol^{23; 24}. A desregulação deste equilíbrio na biossíntese de AGCC causa consequências patológicas para o hospedeiro.

No caso das proteínas e aminoácidos, as proteínas não digeríveis são degradadas em péptidos, aminoácidos e outros metabolitos pela via extracelular através das proteases e peptidases bacterianas. Estes metabolitos, podem ser classificados em componentes neuroativos (óxido nítrico e triptamina), metabolitos que contêm sulfeto (H_2S), componentes aromáticos (fenol, p-cresol e indol), poliaminas, AGCC e amónia. Alguns destes metabolitos, tais como o fenol, p-cresol e o indol demonstraram estar ligados a disfunção renal²⁵.

Para além destas funções, como já foi referido anteriormente, a microbiota intestinal também atua a nível da síntese das vitaminas, biotina (B7), tiamina (B1), cobalamina (B12), riboflavina (B2), ácido pantoténico (B5), ácido ascórbico (C) assim como da vitamina K²⁰.

2.3.2 A nível de proteção

A microbiota intestinal ao ocupar o espaço intestinal, cria um sistema estável que impede a entrada de microrganismos patogénicos.

O epitélio intestinal é constituído por uma camada mucosa que contém glicoproteínas de mucina, secretadas pelas células caliciformes. Esta camada assemelha-se a uma camada tipo gel que protege o epitélio da fixação de microrganismos. Os AGCC, produto da fermentação anaeróbica da microbiota intestinal, ao serem utilizados como fonte de energia dos enterócitos, fortalecem a barreira mucosa do epitélio intestinal¹¹.

2.3.3. A nível estrutural

O intestino delgado funciona como uma barreira, sendo formado por enterócitos, unidos por cadeias de *tight junctions* (TJ), que impedem a passagem de substâncias tais como microrganismos, antígenos e xenobióticos, para o espaço intracelular, regulando assim a permeabilidade intestinal²⁶.

A integridade destas junções depende de várias proteínas, nomeadamente, ocludinas, claudinas, F-actina, zonulina-1 (ZO-1), zonulina-2 (ZO-2) entre outras, que permitem a correta funcionalidade destas (Figura 2). Os AGCC, principalmente o ácido butírico, facilita o transporte ocludinas e de ZO-1, que conferem estrutura às TJ¹¹.

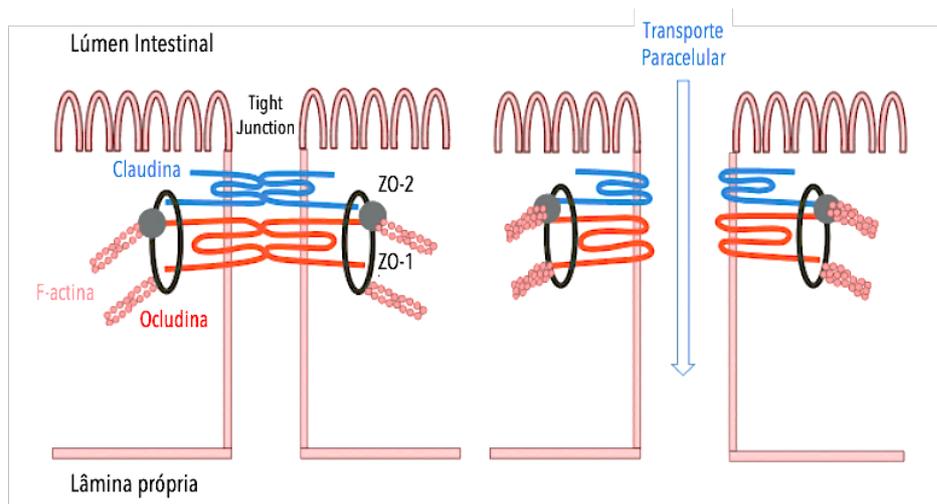


Figura 2 | Estrutura das TJ e proteínas associadas, incluindo, claudina, ocludina, ZO-1, ZO-2 e F-actina no epitélio intestinal, conferindo uma barreira física. Por estimulação luminal, a TJ abre, possibilitando o transporte paracelular de componentes extracelulares. Adaptado de Lee et al. (2018)²⁶.

A modulação da permeabilidade intestinal, inclui a ativação do sistema zonulina, sendo este um dos mecanismos fisiológicos responsável pela manutenção da homeostasia da mucosa²⁷.

2.3.4. A nível neurológico

O sistema nervoso entérico está diretamente conectado com o sistema nervoso central através do nervo vago, dando desta forma acesso a uma regulação química por parte da microbiota intestinal.

Os mecanismos através dos quais a microbiota exerce efeito a nível neurológico passam pelo facto da produção de AGCC afetar a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), através do aumento de produção das proteínas das TJ. Este aumento resulta numa maior dificuldade de agentes externos penetrarem a BHE^{28; 29}.

A microbiota intestinal tem ainda a capacidade de sintetizar alguns neurotransmissores e os seus precursores, tais como o ácido gama-aminobutírico, serotonina e triptofano. Está ainda envolvida no eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal, que coordena a resposta adaptativa ao stress³⁰.

2.3.5. A nível imunomodulador

Na mucosa do trato intestinal encontra-se o sistema de tecido linfóide associado ao intestino, constituído por tecido linfóide denso, sob a forma de folículos linfóides isolados no intestino grosso ou em agregados como nas placas de Peyer no íleo⁵. O tecido linfóide determina a

resposta imunitária, sendo que a microbiota intestinal é responsável pela formação correta deste tecido linfóide associado ao intestino.

Outra interação importante é a nível da produção de anticorpos IgA (Figura 3) responsáveis pela neutralização de agentes patogénicos.

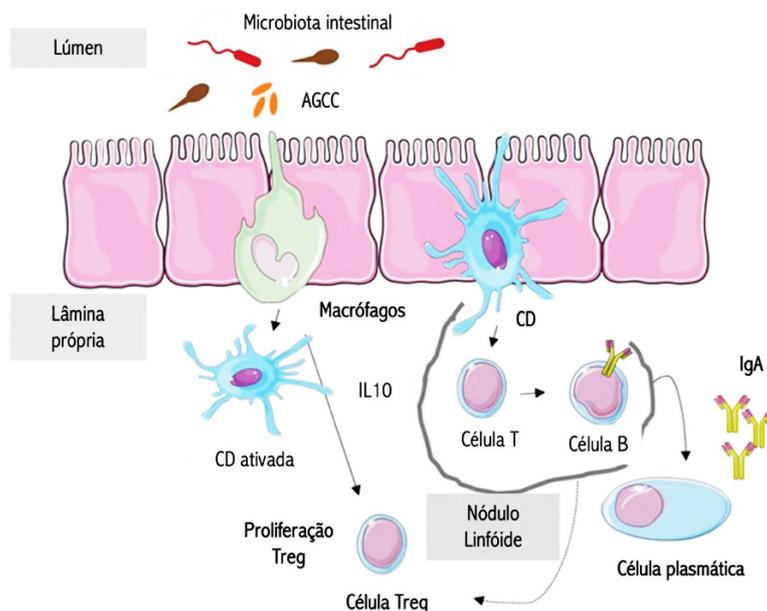


Figura 3 |Interação entre a Microbiota intestinal e o sistema imune. Adaptado de Pascal et al. (2018)³¹.

Este processo inicia-se com a presença dos metabolitos da microbiota intestinal, AGCC, que acionam macrófagos e células dendríticas, levando à ativação e proliferação das células T regulatórias. No nódulo linfóide as células dendríticas ativam células T e conseqüentemente células B, induzindo assim a produção de anticorpos IgA³¹.

Nos últimos anos, diversos estudos têm sido realizados com o intuito de reportar alterações na microbiota intestinal, que contribuem para a patogenicidade de várias doenças, tais como doenças gastrointestinais³², doenças metabólicas³³, doenças neurológicas^{34; 35}, doenças cardiovasculares^{36; 37}, entre outras.

Neste contexto, a doença renal crónica (DRC) tem adquirido elevado interesse, existindo estudos que focam a importância de caracterizar o eixo microbiota intestinal-rim, de modo a demonstrar que a DRC está associada à disbiose da microbiota intestinal, e que esta contribui para a progressão da patologia.

3. Doença Renal Crónica

3.1. Classificação

De acordo com as *guidelines Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*, a DRC caracteriza-se pela anormalidade da estrutura ou função do rim, presente por mais de 3 meses, com implicações específicas para a saúde do doente, isto é, uma perda progressiva e irreversível da função renal³⁸.

De modo a diagnosticar a DRC, é necessário a presença de um ou mais dos seguintes fatores durante pelo menos 3 meses: Taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/min/1,73m² (estádio G3a – G5); Marcadores de dano renal (≥1) – albuminúria (excreção de albumina ≥30 mg/24h, ratio albumina/creatinina ≥30 mg/g), anomalias na sedimentação urinária, anomalias a nível dos eletrólitos ou alterações acido-base, anomalias estruturais confirmadas por imagiologia renal, histórico de transplante renal^{39; 40; 41; 42}.

Uma vez diagnosticada, a DRC é classificada em seis estádios, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), e em três estádios, de acordo com a albuminúria. Através de uma correlação entre os valores de TFG e da albuminúria consegue-se fazer uma estimativa do risco de futuras complicações na DRC (Figura 4).

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Figura 4 | Classificação da DRC de acordo com TFG e albuminúria, com estimativa do risco de futuras complicações através de uma correlação entre ambos os valores. Retirada de KDIGO (2012)³⁸.

A diálise deve ser iniciada quando um ou mais dos seguintes sintomas estiverem presentes: sintomas ou sinais atribuíveis à insuficiência renal (serosite, alterações cítricas ou eletrolíticas, prurido); incapacidade de controlar o estado do volume ou a pressão arterial (PA); deterioração progressiva do estado nutricional refratário à intervenção dietética; ou comprometimento cognitivo. Isso ocorre frequentemente, mas não invariavelmente, na faixa de TFG entre 5 e 10 ml/min/1,73 m²³⁸.

Tanto a albuminúria como a redução da TFG estão associadas com o aumento de risco de eventos cardiovasculares, hospitalização, disfunção cognitiva e mortalidade^{43; 44}. A maioria dos doentes com DRC são assintomáticos, sendo importante a deteção precoce da patologia através de rastreios. Estes são recomendados a maiores de 65 anos, com antecedentes de DRC, indivíduos com diabetes, hipertensão, obesidade, doença cardiovascular, doenças autoimunes, infeções do trato urinários recorrentes entre outras patologias que afetem a função renal^{41; 45}.

3.2. Epidemiologia

A DRC tem uma alta prevalência na sociedade, nomeadamente 10-13% de toda a população mundial⁴⁶. Em 2019, segundo o “*The United States Renal Data System*”, a incidência de pessoas que necessitavam terapêutica substitutiva da função renal (TSFR) era maior ou igual a 400 pessoas por milhão de habitante (ppm) nas áreas de Jalisco (México), Taiwan, Aguascalientes (México) e Estados Unidos da América⁴⁷.

Nos Estados Unidos, de acordo com o “*Centers for Disease Control and Prevention*”, cerca de 37 milhões de adultos sofrem de doença renal, incluindo DRC e lesão aguda renal. Em 2019 aproximadamente 410 ppm necessitavam de TSFR⁴⁸.

Na Europa, tendo em conta os dados fornecidos, a Grécia surge em primeiro lugar com 269 ppm a requererem TSFR enquanto Portugal ocupava o segundo lugar com 260 ppm⁴⁷.

Em Portugal, segundo os números do Relatório Anual 2020 do Gabinete do Registo da Doença Renal Crónica da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, a incidência de doentes a iniciar TSFR é de cerca de 228 ppm⁴⁹. Em 2018, de acordo com dados do URSDS, ocupava o 12º lugar, sendo um dos países com maior incidência para TSFR a nível mundial.

3.3. Causas e Fisiopatologia

As causas da DRC apesar de difíceis de identificar estão normalmente associadas como consequência de 2 mecanismos: um gatilho inicial e um mecanismo que se perpetua. O estímulo inicial que despoleta a doença pode ser um problema renal, tal como, uma inflamação, uma causa imunológica, ou um evento tóxico. Após este gatilho, o dano renal entra num ciclo vicioso, através de um processo de hiperfiltração e hipertrofia dos nefrónios⁴⁰.

Em resposta a uma disfunção renal, a hipertensão glomerular induz o aumento do tamanho do nefrónio como mecanismo compensatório, através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), da atividade do fator de crescimento transformante alfa (TGF α) e do recetor do fator de crescimento epidérmico. Esta ativação ocorre de modo a manter a TFG e reduzir a pressão intraglomerular. (Figura 5)⁵⁰.

Consequentemente, também os podócitos acabam por sofrer hipertrofia, numa tentativa de manter a barreira de filtração intacta. Ao chegarem ao limite desta hipertrofia, surge a disfunção da barreira com a presença de proteinúria.

Nos estádios mais avançados da DRC, o aumento da pressão sobre os podócitos promove a sua desconexão das células epiteliais parietais. Estas ao não conseguirem produzir mais podócitos, devido à proteinúria e a outros fatores inibitórios, desenvolvem a fibrose do tecido, conhecida como glomeruloesclerose segmentar e focal (GSF)⁵⁰.

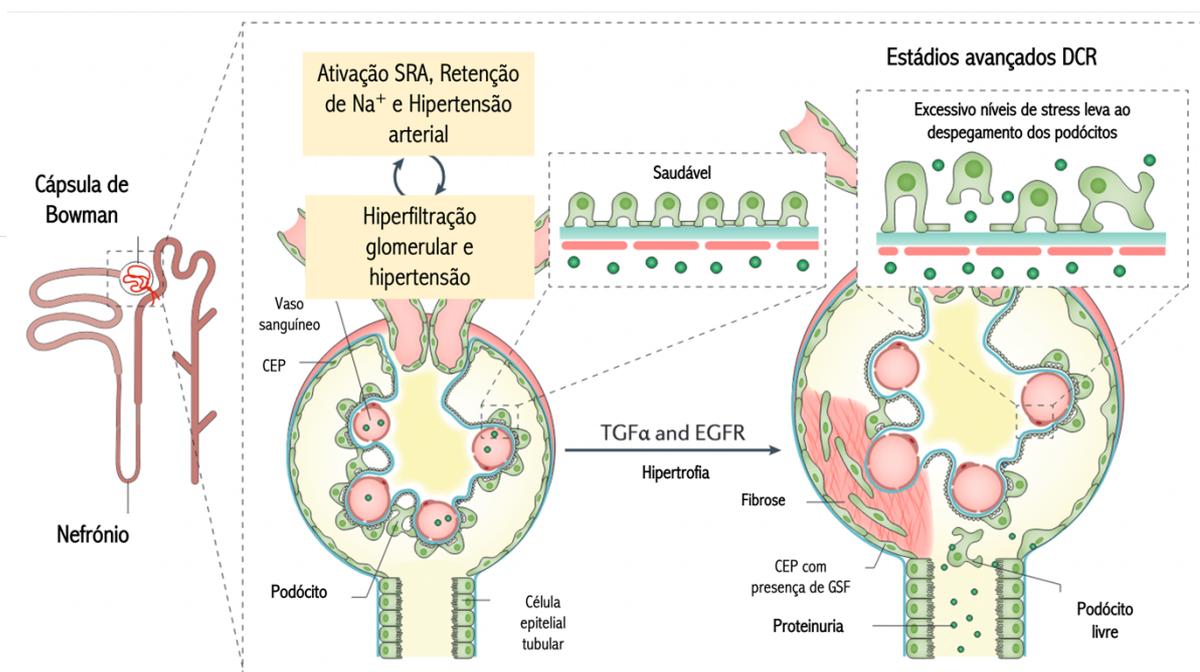


Figura 5| Dano, hiperfiltração e hipertrofia no nefrónio. Adaptado de Romagnani et al. (2017)⁵⁰.

Durante a hiperfiltração glomerular e proteinúria dá-se um aumento da reabsorção nos túbulos proximais e uma infiltração de células do sistema imune. As células tubulares passam a secretar mediadores pró-inflamatórios, promovendo a inflamação intersticial. Esta inflamação em conjunto com a progressão da GSF para um estado de glomeruloesclerose global, fomenta a atrofia tubular e a fibrose intersticial. Esta aplasia do tecido está associada a isquemia vascular acabando por agravar a DRC⁵⁰.

Outro fator importante na DRC consiste na acumulação de toxinas urémicas, devido ao aumento da produção e inabilidade do rim de excretar toxinas endógenas e exógenas. Esta acumulação resulta em neurotoxicidade, dano na BHE, alterações isquémicas e microvasculares, disfunção na autorregulação vascular e edema cerebral⁴⁰.

As principais causas da DRC, são patologias tais como, a diabetes *mellitus* (DM), que devido a um quadro de hiperglicemia constante, aumenta o TGF α , angiotensina II, e produtos finais da glicosilação, contribuindo para o efeito de hiperfiltração^{51; 52}; hipertensão arterial (HTA), na qual a perda da função de autorregulação da arteríola aferente, leva ao desenvolvimento da hiperfiltração^{40; 53}; a glomerulonefrite, que devido à libertação de neutrófilos, células T e macrófagos de forma contínua, quando a patologia não é tratada, conduz ao desenvolvimento de nefrites intersticiais, com perda de capacidade de concentração e filtração, proteinúria, inflamação e ativação do SRAA^{40; 54}; e a doença renal policística, que devido a um desenvolvimento anormal do rim, acaba por comprimir o tecido saudável circundante, levando a obstrução e eventual morte da unidade do nefrónio, resultando num declínio da função renal^{40; 55}.

3.4. Complicações

Entre as complicações associadas à DRC destaca-se a anemia, que acontece devido a uma redução progressiva dos níveis de eritropoietina endógena, deficiência em ferro e uma ineficiência no uso de ferro armazenado. Para além disto, a patologia está associada a inflamação, a uma redução da resposta por parte da medula óssea à eritropoietina devido à elevada quantidade de toxinas urémicas. Assim como deficiência em vitamina B12 e ácido fólico⁵⁶.

Outra das complicações é a deterioração progressiva da homeostasia mineral. Esta reflete-se numa alteração das concentrações séricas de fósforo e cálcio e dos níveis de hormonas em circulação. Existe ainda evidencia a nível tecidular de uma *downregulation* do recetor da vitamina D e resistência à hormona paratiroideia (PTH)⁵⁷.

Para além destas complicações, o rim ao ser incapaz de excretar a carga ácida origina um balanço positivo de iões H^+ e diminuição da concentração total de CO_2 , provocando um desequilíbrio ácido-base e consequentemente desenvolvimento de acidose metabólica⁵⁸.

3.5. Tratamento e manutenção da doença

A manutenção da DRC depende do estágio em que o doente se encontra. Entre G1 e G3 os utentes podem ser tratados a nível dos cuidados primários e consiste na tentativa de diminuir a progressão da patologia, tratando comorbilidades, controlando fatores de risco e reduzindo possíveis complicações enquanto os estádios G4 e G5 devem ser tratados em unidades hospitalares com preparação de TSFR⁵⁹.

3.5.1. Alterações na alimentação e estilo de vida

A progressão da DRC está fortemente interligada com fatores hemodinâmicos e metabólicos, tais como, PA elevada, hiperfiltração e proteinúria, passíveis de modular através da alimentação⁶⁰. Vários estudos confirmam a efetividade de dietas baseadas na restrição proteica e em outras intervenções nutricionais^{61; 62; 63}. Apesar destas evidências, não existe consenso em qual estágio será mais benéfico introduzir essa restrição.

De acordo com as *guidelines* KDOQI, a restrição proteica para doentes com DRC sem necessidade TSFR deverá ser 0,55-0,60 g/kg/dia, podendo ir até 0,28-0,43 g/kg/dia se corretamente suplementado com 7-15 g/dia de aminoácidos essenciais e cetanoálogos. A recomendação no caso da restrição de sódio é <2,3 g/dia, recomendada de modo a controlar PA elevada e proteinúria. No caso da fibra 25-30 g/dia ou mais é o sugerido, sendo este valor similar ao recomendado para população em geral⁶⁴.

O rim é responsável pela maioria da excreção dos produtos de degradação de proteínas, nomeadamente, p-cresil sulfato (PCS), indoxil sulfato (IS) e N-óxido de trimetilamina (TMAO). Na DRC acontece acumulação destes bioprodutos, manifestando-se num aceleração da doença. O objetivo de uma restrição proteica seria prevenir a acumulação destes produtos⁶⁵.

As alterações a nível do estilo de vida devem ser efetuadas em todos os estádios da DRC. Isto inclui, cessação tabágica, redução de peso para doentes obesos⁶⁶, praticar atividade física moderada adaptada à sua condição e evitar agentes nefrotóxicos.

3.5.2. Tratamento da hipertensão e proteinúria

Com o avanço do declínio da TFG acontece uma *upregulation* do SRAA que promove a retenção de sal e água e por consequência a HTA. De acordo com as diretrizes do *National Institute of Health and Care Excellence* é sugerida uma redução da PA em indivíduos com DRC para valores inferiores a 130/80 mmHg quando existe presença de albuminúria^{67; 68}.

Sendo a proteinúria um marcador importante do dano renal, os seus valores devem manter-se controlados. Com a redução da pressão arterial consegue-se a redução da proteinúria, reduzindo-se deste modo o declínio da TFG. No caso do tratamento, a primeira linha farmacoterapêutica passa pelos antagonistas dos recetores de angiotensina II e pelos inibidores da enzima de conversão da angiotensina⁶⁹.

3.5.3. Controlo glicémico

Alcançar e manter valores controlados de glicemia é crucial para evitar progressão da DRC tanto em doentes com DM tipo I como DM tipo 2. As *guidelines* para DRC em indivíduos com DM referem valores de hemoglobina glicada inferior a 7%, no entanto deve ser feita uma avaliação individualizada para cada doente⁷⁰.

Em 2019, o antagonista do recetor de endotelina-1, atrasentan, e o inibidor do co-transportador sódio-glucose 2, canagliflozina, apresentaram efeitos na prevenção da progressão da DRC em doentes com diabetes e alto risco cardiovascular. Outros inibidores do SGLT2 (empagliflozina e dapagliflozina) também estão a ser investigados na prevenção da DRC⁷¹.

4. Efeito da modulação da microbiota intestinal na doença renal crónica

4.1. Eixo Microbiota Intestinal-Rim

A microbiota intestinal ao ser responsável pelo metabolismo proteico, como vimos anteriormente, acaba por ser uma fonte importante de toxinas urémicas. No caso da DRC, as próprias restrições alimentares dos doentes com DRC podem contribuir para um estado de disbiose intestinal e consequentemente para uma produção excessiva destas toxinas (Figura 6).

O p-cresol é um metabolito da tirosina enquanto o indol é gerado pela fermentação do triptofano. Após a sua absorção, a maioria de p-cresol e indol é metabolizada e conjugada no fígado na forma de PCS e IS, respetivamente. Ambos se ligam amplamente à albumina, sendo excretados pelo rim⁷². Em relação ao TMAO, este é o produto final do metabolismo de colina e carnitina pela microbiota intestinal, sendo também predominantemente excretado pelo rim⁷³.

Na DCR, com a progressão da patologia e como consequência do declínio da função renal, a concentração destes compostos vai aumentando, devido a uma diminuição da sua eliminação e um aumento da sua produção.

O IS ao entrar em circulação, tem a capacidade de promover a produção de espécies reativas de oxigénio, nas células epiteliais do túbulo renal, favorecer a ativação NF-kB, p53 entre outros fatores, provocar a sobreexpressão de citocinas, tendo como consequência a agregação de macrófagos e monócitos a nível renal e por último desencadear fibrose renal. Consegue ainda ativar a expressão de fatores de crescimento transformante beta (TGF- β) favorecendo o declínio da função renal através da ativação do SRAA⁷⁴.

No caso do PCS este tem um efeito pró-inflamatório, promovendo infiltração de células do sistema imune. Estando ligado também à sobreexpressão de IL-6 e TGF- β e à manifestação de fibrose renal.

Deste modo, tanto o aumento das concentrações séricas de PCS como IS estão associadas a degeneração renal, progressão de nefropatias, doenças cardiovasculares e aumento da mortalidade em doentes com DRC⁷³. Provavelmente também devido ao efeito destas toxinas, a DRC está associada ao aumento da permeabilidade intestinal, fenómeno conhecido como *leaky gut*, onde existe um decréscimo acentuado das proteínas ocludina, claudina e ZO-1 constituintes das TJ⁷⁵.

Outra toxina urémica importante é a ureia, esta é resultado da degradação de aminoácidos provenientes da dieta e é excretada pelo rim (80%) e pelo trato digestivo (20%). Com o declínio da função renal, o trato digestivo passa a ser a principal rota de excreção da ureia⁷⁴.

A exposição da ureia às bactérias intestinais, através das secreções gastrointestinais resulta na conversão da ureia em amoníaco (NH₃) e hidróxido de amónia (NH₄OH), através da urease bacteriana. Estas grandes quantidades de NH₃ e NH₄OH levam a aumento do pH, o qual promove disbiose intestinal, destruição da barreira intestinal e proliferação de agentes patogénicos^{74; 76; 77}.

Este processo leva a respostas inflamatórias sistêmicas através do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, ativação de NF-κB e desregulação da resposta imune.

Com a falência renal progressiva, característica da DRC, verificam-se elevadas concentrações de ureia no sangue. Esta alta concentração provoca um crescimento acentuado de famílias de bactérias que contêm urease⁷⁶, promovendo nos estádios finais da DRC um maior número destas famílias e consequentemente um menor número de bactérias fermentadoras de AGCC⁷³.

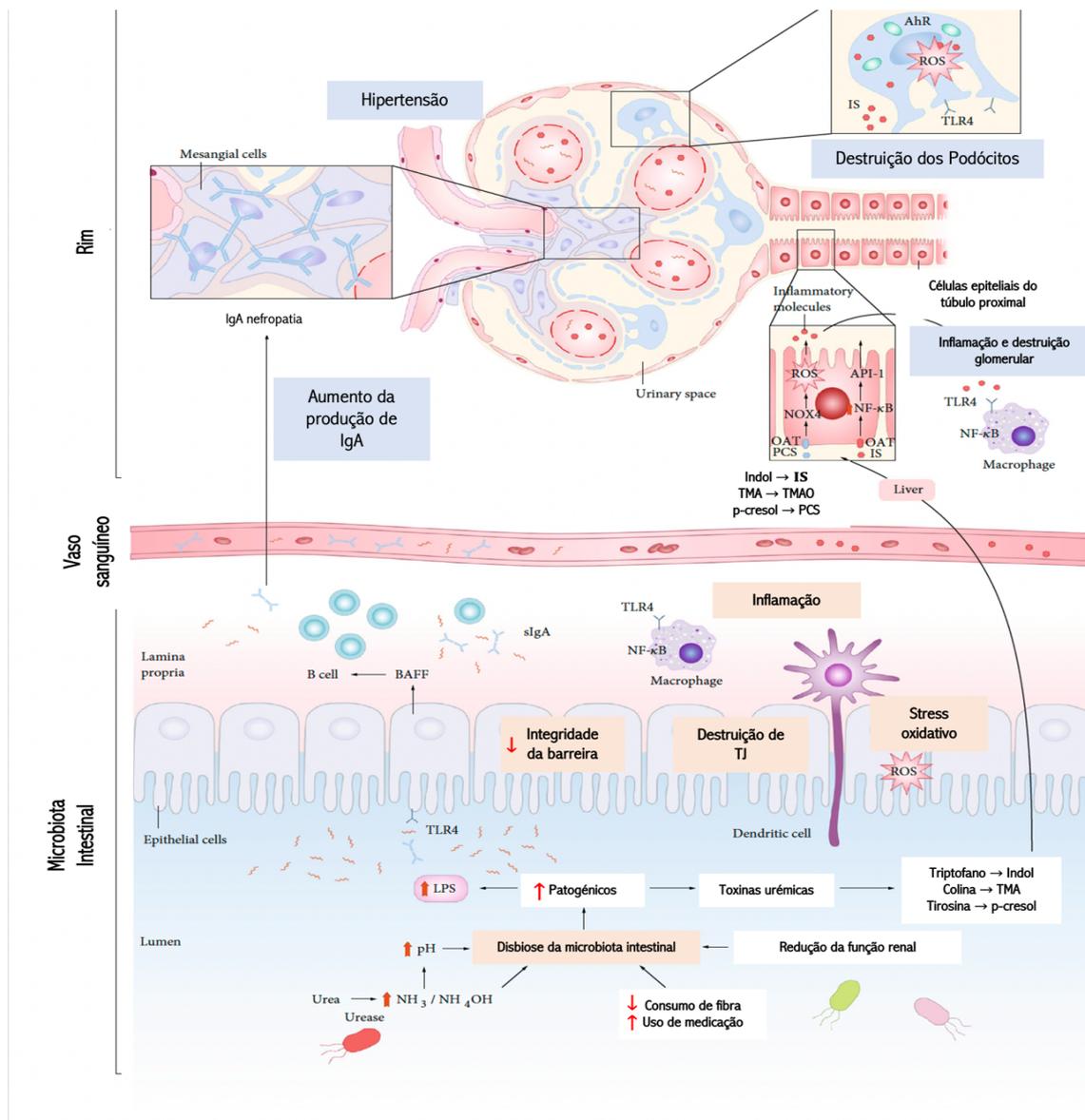


Figura 6 | Interação entre a microbiota intestinal e o rim. Adaptado de Chi et al. (2021)⁷⁴.

Nos indivíduos com DRC é frequente encontrar uma diminuição do género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Prevotella* e um aumento da concentração de famílias de Enterobacteriaceae, particularmente de *Enterobacter*, *Klebsiella* e *Escherichia*^{78: 79}. Estas alterações a nível da composição da microbiota intestinal afetam também as funções de estrutura e proteção,

permitindo uma maior permeabilidade da barreira intestinal com aumento da passagem de toxinas que afetam o rim.

4.2. Moduladores da microbiota intestinal

A microbiota intestinal encontra-se deste modo fortemente relacionada com a DRC, logo tendo em conta este papel crucial da microbiota intestinal na progressão da DRC, vários estudos com moduladores da microbiota intestinal, isto é, prebióticos, probióticos e simbióticos, têm sido realizados como possível abordagem terapêutica.

De acordo com o *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*, os prebióticos são substratos utilizados seletivamente por microrganismos do hospedeiro contribuindo beneficemente para a saúde deste. Sendo que os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados nas quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro^{13; 80; 81}. E por sua vez, os simbióticos são a combinação de prebióticos com probióticos, sendo que nesta formulação os prebióticos devem ajudar o crescimento dos probióticos, promovendo uma interação positiva entre ambos⁸¹.

4.2.1. Prebióticos

Os prebióticos podem ser definidos tendo em conta 5 critérios: capacidade de ser resistente à digestão pelo TGI superior; ao atingir o cólon ser passível de sofrer fermentação por bactérias benéficas; possuir efeitos benéficos para o hospedeiro; beneficiar seletivamente o crescimento ou atividade da microbiota intestinal associada à proteção da saúde e permanecer inalterado durante as condições de processamento dos alimentos⁸².

Ao contrário da fibra alimentar, isto é, celulose, pectina, e xilanos, que favorecem o crescimento inespecífico da microbiota intestinal, os prebióticos estimulam a proliferação de estirpes específicas, tais como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Tendo estas características em conta, são comumente usados em formulações prebióticas os FOS, GOS, inulina, lactulose, ciclodextrinas e AR, assim como outras substâncias tais como polifenóis e ácidos gordos polinsaturados⁸³.

4.2.2. Probióticos

As estirpes mais utilizadas em formulações probióticas são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os metabolitos produzidos por estes microrganismos, isto é, AGCC e ácido láctico,

conseguem alterar a função da microbiota intestinal, reduzindo o pH luminal, melhorando o peristaltismo no cólon e diminuindo o tempo de trânsito intestinal⁸⁰.

Possuem ainda, atividade antimicrobiana contra microrganismos patogênicos estimulando a resposta autoimune. Conseguem assim prevenir a disbiose que ocorre derivada de situações severas, terapia antibiótica prolongada, intenso stress físico e mental, doenças crônicas, entre outras⁸⁴.

4.2.3. Simbióticos

Os simbióticos ao serem compostos por probióticos e prebióticos na mesma formulação podem ser distinguidos em dois tipos de formulações.

O primeiro tipo consiste no probiótico combinado com um prebiótico que é por si só ativo, neste caso designa-se simbiótico complementar. O segundo tipo compreende um simbiótico sinérgico, isto é, o prebiótico presente foi especificamente desenhado, de modo a ser seletivamente utilizado pelo microrganismo presente (Figura 7)⁸⁵.

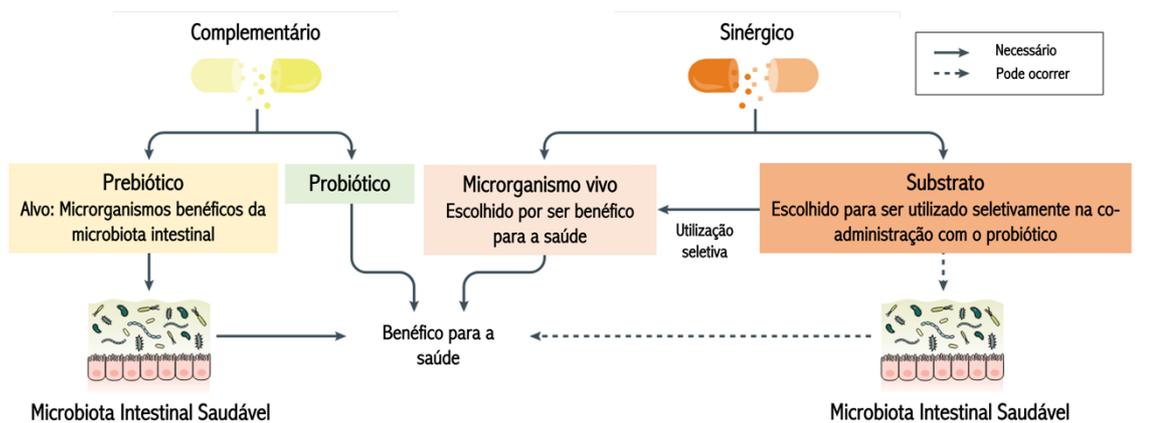


Figura 7 | Design e mecanismo de ação dos simbióticos complementários e dos sinérgicos. *Adaptado de Swanson et al. (2020)*⁸⁶.

4.3. Potencial terapêutico: Evidência Pré-clínica

Estas formulações têm demonstrando em vários estudos serem benéficas para a manutenção da homeostasia da microbiota intestinal, prevenindo, através da reparação da barreira mucosa, a translocação e expansão de patogênicos. Para além disto, podem vir a funcionar como tratamento adjuvante no alívio da inflamação, na diminuição dos níveis de toxinas urémicas, na melhoria dos sintomas GI e melhorando o prognóstico dos doentes com DRC⁸⁷.

No entanto, a sua eficácia não está totalmente determinada, existindo resultados controversos, que demonstram assim a necessidade de mais estudos nesta área. Na Tabela 3,

encontram-se resumidas evidências, em estudos pré-clínicos, do papel dos moduladores da microbiota intestinal na DRC.

Alguns dos resultados obtidos através da administração de prebióticos, tais como, fibra dietética fermentável⁸⁸, dietas ricas em xilo-oligossacarídeos (XOS)⁸⁹, inulina enriquecida com oligofrutose⁹⁰ e sacran⁹¹, em modelos animais com DRC, demonstraram redução das concentrações de ureia, de PCS, IS e citocinas inflamatórias, aumento de proteínas das TJ, de ACGG e do género *Lactobacillus*. Verificando-se, em alguns estudos, diminuição dos níveis de nitrogénio-ureia no sangue, de creatinina, assim como dos níveis de inflamação e de fibrose intersticial a nível renal.

No caso da administração de probióticos, VSL#3⁹² e uma formulação com mistura de *Lactobacillus*⁹³, verificou-se aumento da TFG e diminuição do ratio albumina/creatinina, redução da fibrose característica da patologia, assim como melhoria da função renal dos animais. Registando-se ainda, um aumento da quantidade de bactérias produtoras de AGCC e diminuição significativa dos níveis sérios PCS.

A nível da formulação simbiótica, *Lactobacillus bulgaricus* 6c3, inulina e FOS, foi possível observar diminuição das concentrações de IS e redução das áreas fibróticas a nível renal⁹⁴.

Tabela 3| Evidência pré-clínica de abordagens terapêuticas, utilizando moduladores da microbiota intestinal, na DRC.

Terapêutica (Duração)	Protocolo	Resultados	Ref
Administração de dieta rica em fibra dietética fermentável (goma guar não modificada e goma guar parcialmente hidrolisada (PHGG)) <u>3 semanas</u>	3 grupos de murganhos machos com DRC induzida: Grupo com DRC; Grupo com DRC+ Goma guar não modificada; Grupo com DRC+10% PHGG. 1 grupo controlo de murganhos machos.	↓ Concentrações de ureia e expressão de citocinas inflamatórias no rim ↑ de proteínas das TJ (ZO-1, ZO-2, ocludinas, claudinas) ↑ da concentração em AGCC e do género <i>Lactobacillus</i>	⁸⁸
Administração de dieta rica XOS (2 concentrações: 2% XOS e 7% XOS) <u>3 semanas</u>	6 grupos de murganhos: grupo controlo; grupo controlo + 2% XOS; grupo controlo + 7% XOS; grupo com DRC induzida; grupo com DRC induzida + 2% XOS; grupo com DRC induzida + 7% XOS.	↓ níveis de nitrogénio-ureia no sangue, de creatinina e IL-6 ↓ inflamação e atividade dos macrófagos ↓ da fibrose intersticial a nível renal	⁸⁹
Administração do prebiótico sacran (polissacarídeo sulfatado) <u>4 semanas</u>	4 grupos de murganhos: grupo controlo com DRC, grupo com DRC + 10 mg de sacran, grupo com DRC + 40 mg de sacran, grupo com DRC com tratamento standard.	↓ níveis de nitrogénio-ureia no sangue, de creatinina e IS ↑ espécies <i>Lactobacillus</i> ↓ das lesões e áreas fibróticas a nível renal	⁹¹

Tabela 3| Evidência pré-clínica de abordagens terapêuticas, utilizando moduladores da microbiota intestinal, na DRC (continuação).

Terapêutica (Duração)	Protocolo	Resultados	Ref
Suplementação com inulina enriquecida com oligofrutose (mistura de inulina de cadeia longa com oligofrutose) <u>4 semanas</u>	4 grupos de murganhos: 1 grupo com DRC induzida; 1 grupo com DRC induzida + suplementação prebiótica (5kg/dia); 1 grupo controle; 1 grupo controle + suplementação prebiótica.	↓ concentração sérica PCS, não demonstrando efeito na redução de IS ↓ dos níveis séricos de ureia, IL-6, e atividade oxidante Não foram observadas mudanças a nível das proteínas da TJ	⁹⁰
Administração do probiótico VSL#3® (4 estirpes de <i>Lactobacillus</i> : <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> ; 3 estirpes de <i>Bifidobacterium</i> : <i>B. longum</i> , <i>B. breves</i> e <i>B. infantis</i> ; 1 estirpe de <i>Streptococcus</i>) <u>2 meses</u>	Estudo randomizado de cães com DRC nos estádios G1-G3: 1 grupo com DRC + suplementação com VSL#3 (112 a 225x 10 ⁹ liofilizado de bactéria por 10 kg de peso); 1 grupo com DRC tratado com terapêutica standard.	↑ da TFG e ↓ ratio albumina/creatinina	⁹²
Administração do probiótico Lactobacillus mix (<i>Lactobacillus paracasei</i> e <i>Lactobacillus plantarum</i> com 2 dosagens: 10 ⁷ CFU/dia e 10 ⁹ CFU/dia) <u>6 semanas</u>	4 grupos de murganhos: Grupo controle, grupo com DRC induzida; grupo DRC + probiótico 10 ⁷ CFU/dia; grupo DRC + probiótico 10 ⁹ CFU/dia.	↓ da fibrose com melhora da função renal ↑ da quantidade de bactérias produtoras de AGCC ↓ significativa dos níveis sérios PCS em ambos as dosagens	⁹³
Administração de simbiótico (Lactobacillus bulgaricus 6c3, inulina e FOS com concentração 10⁶ CFU/g) <u>16 semanas</u>	3 grupos de murganhos: Grupo controle, grupo nefrectomizado, grupo nefrectomizado + administração de formulação simbiótica.	↓ das concentrações de IS ↓ das áreas fibróticas a nível renal	⁹⁴

4.4. Potencial terapêutico: Evidência Clínica

Na tabela 4, encontram-se resumidas evidências, em estudos clínicos, do papel destes moduladores na DRC. Alguns dos resultados, no caso das formulações prebióticas - administração de amido resistente Hi-Maize® 260⁹⁵, amido de milho resistente tipo 2 com alto teor em amilose – HAM-RS2⁹⁶, β-glucano⁹⁷ ou oligossacarídeos de arabinóxilano⁹⁸- demonstraram redução dos níveis de inflamação, de IL-6, de ureia, TNFα, IS, PCS e de TMAO. Um dos estudos demonstrou também aumento do género *Faecalibacterium*.

No caso da suplementação probiótica, as cápsulas probióticas, constituídas por colónias de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacteria longum*⁹⁹, não demonstraram alterações nos níveis de TMAO. No entanto, a administração de um complexo probiótico¹⁰⁰ apresentou aumento dos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e melhoria nas concentrações séricas de proteína reativa-C, ferro, ferritina, transferrina saturada, imunoglobulina β 2, PTH e cálcio. A administração de uma bebida com *Lactobacillus*¹⁰¹, diminuiu a concentração sérica de ureia. Assim como, administração de uma formulação de probióticos, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus reuteri*¹⁰², constatou diminuição da concentração de IS, colesterol total e PC com possibilidade de diminuição da medicação diurética e anti-hipertensiva.

A nível de formulações simbióticas, estas também com particular interesse em DRC, NATUREN G[®]¹⁰³ evidenciou resultados significativos a nível da diminuição da concentração sérica de IS, da permeabilidade intestinal, da dor abdominal e sintomas de obstipação. E ainda na administração de Hi-Maize[®] 260, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Streptococcus*¹⁰⁴, verificou-se o aumento dos géneros *Bifidobacterium* e *Blautia*.

Tabela 4| Evidência clínica de abordagens terapêuticas, utilizando moduladores da microbiota intestinal, na DRC.

Terapêutica (Duração)	Protocolo	Resultados	Ref
Administração de 16g de amido resistente Hi-Maize[®] 260 <u>4 semanas</u>	Estudo piloto, randomizado, duplamente-cego, controlado com placebo (31 doentes com DRC em TSFR – diálise, 15 em prebiótico; 16 em controlo).	↓ de inflamação, dos níveis plasmáticos de IS ↓ de IL-6	⁹⁵
Administração do prebiótico β-glucano <u>14 semanas</u>	Estudo randomizado com doentes de DRC no estágio G3-G5 (29 indivíduos grupo controlo, 30 grupo com o prebiótico).	↓ IS e PCS	⁹⁷
Administração de bolachas com amido de milho resistente tipo 2 com alto teor em amilose – HAM-RS2 (20g/dia durante 1 mês e 25g/dia durante 1 mês) <u>2 meses</u>	Estudo duplamente-cego, randomizado, controlado com placebo em doentes estágio G5 de DRC.	↓ concentrações séricas de ureia, IL-6, TNF α ↑ aumento do género Faecalibacterium ↓ da inflamação a nível sistémico	⁹⁶
Administração de um prebiótico AXOS (10g oligossacarídeos de arabinosilano) <u>4 semanas</u>	Estudo randomizado, duplamente-cego, controlado com placebo em doente com DRC G3b-G4.	↓ TMAO Sem efeitos significativos a nível PCS, IS	⁹⁸

Tabela 4| Evidência clínica de abordagens terapêuticas, utilizando moduladores da microbiota intestinal, na DRC (Continuação).

Terapêutica (Duração)	Protocolo	Resultados	Ref
Administração de cápsulas probióticas (total de 9×10^{13} colônias por dia de <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> e <i>Bifidobacteria longum</i>) <u>3 meses</u>	Estudo piloto randomizado, duplamente-cego, controlado com placebo em 21 doentes com DRC em TSFR – diálise (10 em placebo, 11 com probiótico).	Suplementação não foi efetiva na redução dos níveis de TMAO	⁹⁹
Administração de um complexo probiótico (Enterelle® 0,377g – <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> – <u>1 semana</u> ; Bifiselle® 0,455g – <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> e Ramnoselle® 0,455g – <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> – <u>2 semanas</u> ; + <u>3 meses</u> Ramnoselle® e Bifiselle®)	Estudo epicêntrico, randomizado, controlado com placebo em doentes com DRC no estágio G3a (14 doentes controlo com DRC e 14 doentes com DRC + suplementação de probióticos).	↑ concentrações de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> Melhoria nas concentrações séricas de proteína reativa-C, ferro, ferritina, transferrina saturada, imunoglobulina β 2, PTH e cálcio	¹⁰⁰
Administração diária de bebida com 2 dosagens diferentes de Lactobacillus (8×10^9 CFU e 16×10^9 CFU) <u>8 semanas</u>	Estudo clínico, randomizado, controlado de 30 doentes com DCR (Estádio G3 – G4).	↓ em 11% da concentração sérica de ureia na dosagem 16×10^9 CFU	¹⁰¹
Administração de uma formulação de probióticos (<i>Bifidobacterium longum</i> e <i>Lactobacillus reuteri</i>) <u>3 meses</u>	Estudo epicêntrico, randomizado, duplamente-cego, controlado com placebo com DRC estágio G4 (23 doentes, grupo controlo com DRC e 24 doentes com DRC + administração da formulação probiótica).	↓ IS, colesterol total, p-cresol ↓ da medicação diurética e anti-hipertensiva	¹⁰²
Administração de NATUREN G® Formulação simbiótica (mistura de <i>Lactobacillus</i> e <i>Bifidobacterium</i> , FOS e inulina) <u>2 meses</u>	Estudo piloto, randomizado, simples-cego, controlado com placebo (2 grupos de 23 indivíduos com DRC no estágio G3b – G4 e 27 voluntários saudáveis).	↓ concentração sérica de IS; ↓ permeabilidade intestinal, dor abdominal, sintomas de obstipação	¹⁰³
Suplementação com simbiótico (20g Hi-Maize® 260 , 4.5×10^{11} CFU de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Streptococcus</i>) <u>12 meses</u>	Estudo randomizado, duplamente-cego, controlado com placebo em doentes com DRC estágio G3-G4.	↑ dos géneros <i>Bifidobacterium</i> e <i>Blautia</i>	¹⁰⁴

5. Perspetivas futuras e conclusões

Nos últimos anos, como consequência dos avanços tecnológicos, tanto a nível da metagenómica como da metabolómica, tem sido possível conhecer em profundidade a composição, dinâmica e estabilidade da microbiota intestinal. Estes estudos vieram também destacar a importância de analisar o papel que esta desempenha em diferentes patologias, como por exemplo na DRC.

A interligação microbiota intestinal-rim encontra-se amplamente descrita, expondo o crescente interesse na modulação deste eixo, restaurando o seu equilíbrio e reduzindo assim a disfunção imunológica e inflamatória presentes na DRC.

Numa primeira abordagem, foi estudada a modulação da microbiota intestinal através de uma alteração dos hábitos alimentares nos doentes com DRC. Como mencionado anteriormente, estes indivíduos estão sujeitos a regimes alimentares específicos, normalmente com limitação da ingestão de produtos ricos em fósforo, potássio e proteína, de forma a evitar as complicações características desta patologia. No entanto, os resultados destas restrições e os seus efeitos benéficos a nível da microbiota intestinal, especificamente na redução da produção de toxinas urémicas, permanecem ambíguos^{105; 106}.

Para além desta estratégia, outras foram investigadas, como é o caso da administração oral de microesferas de carvão, AST-120. Esta formulação, conhecida pelas propriedades adsorventes, tem como objetivo a eliminação das toxinas urémicas. Apesar dos resultados positivos na redução de PCS e na melhoria da função renal com adiamento da necessidade de TSFR, o benefício-risco da sua utilização permanece discutível, estando apenas aprovado em alguns países asiáticos^{107; 108}.

Recentemente, outra abordagem promissora tem vindo a ser estudada, nomeadamente a administração de prebióticos, probióticos e simbióticos, como coadjuvantes na manutenção e tratamento da DRC.

Estes estudos são relativamente inovadores, existindo já evidências de resultados positivos tanto a nível pré-clínico como clínico, na redução de concentração das toxinas urémicas, PCS, IS, TMAO e ureia, a nível do sistema imunológico com diminuição dos níveis de IL-6, de citocinas inflamatórias, da atividade oxidante e da inflamação, a nível estrutural com aumento das proteínas das TJ e a nível da função renal com melhoria da TFG, diminuição da albuminúria e redução da fibrose intersticial.

Contudo, devido à falta de padronização e elevada heterogeneidade destes estudos, as formulações finais e conclusões resultam difíceis de aceitar pela comunidade científica. Esta variabilidade advém do facto de serem utilizadas diferentes formulações, tanto a nível de dosagens como de composto prebióticos, probióticos ou simbióticos, assim como protocolos com reduzido número de participantes e de tempo de duração. A própria implementação destas terapêuticas deve ser realizada com cuidado, seguindo critérios de seleção restritos e controlando variáveis, tais como, o tipo de hábitos alimentares adotados pelos participantes, assegurando fatores de segurança e reconhecendo o doente na sua individualidade.

Desta forma, ressalta-se aqui a necessidade de estudos com maior número de participantes, com padronização de estirpes e compostos benéficos na DRC, assim como dosagens efetivas e seguras. É importante ainda, continuar a estudar a parte mais básica da composição da microbiota intestinal e os seus mecanismos de ação em patologias como a DRC, evidenciando a sua condição em diferentes estádios da doença, especialmente em estádios precoces.

Em conclusão, são essenciais mais estudos detalhados, focados nesta temática, de modo a desenvolver abordagens personalizadas, efetivas e seguras, que permitam corrigir estados de disbiose em estádios precoces da patologia, reduzindo os níveis de toxinas urémicas e prevenindo consequentemente a progressão da DRC.

Referências Bibliográficas

1. ADAK, Atanu; KHAN, Mojibur R. - An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**. ISSN 1420-9071. 76:3 (2019) 473–493.
2. KARL, J. Philip *et al.* - Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. **Frontiers in microbiology**. ISSN 1664-302X. 9:2018) 2013.
3. MILANI, Christian *et al.* - The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and molecular biology reviews : MMBR**. ISSN 1098-5557. 81:4 (2017) e00036-17.
4. GOMAA, Eman Zakaria - Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek**. ISSN 1572-9699. 113:12 (2020) 2019–2040.
5. JANDHYALA, Sai Manasa *et al.* - Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 21:29 (2015) 8836–8847.
6. DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. - Microbes Immunity and Behavior: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. **Neuropsychopharmacology**. ISSN 1740634X. 42:1 (2017) 178–192.
7. MERTOWSKA, Paulina *et al.* - A link between chronic kidney disease and gut microbiota in immunological and nutritional aspects. **Nutrients**. ISSN 20726643. 13:10 (2021).
8. HARMSEN, Hermie J. M.; GOFFAU, Marcus. C. DE - The Human Gut Microbiota. In SCHWIERTZ, ANDREAS (Ed.) - **Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease** Cham: Springer International Publishing, 2016 Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_7>. ISBN 978-3-319-31248-4. p. 95–108.
9. KIM, Sangkyu; JAZWINSKI, S. Michal - The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. **Gerontology**. ISSN 1423-0003. 64:6 (2018) 513–520.
10. YILMAZ, Bahtiyar; LI, Hai - Gut microbiota and iron: The crucial actors in health and disease. **Pharmaceuticals**. ISSN 14248247. 11:4 (2018).
11. FRANK, Juliette *et al.* - Brain–gut–microbiome interactions and intermittent fasting in obesity. **Nutrients**. ISSN 20726643. 13:2 (2021) 1–14.
12. RINNINELLA, Emanuele *et al.* - What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**. ISSN 2076-2607. 7:1 (2019).

13. EVRENSEL, Alper; TARHAN, K. Nevzat - Emerging role of Gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. ISSN 18784216. 106:2021).
14. HUA, Xing *et al.* - Allergy associations with the adult fecal microbiota: Analysis of the American Gut Project. **EBioMedicine**. ISSN 23523964. 3:2016) 172–179.
15. SELMA-ROYO, Marta *et al.* - Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. In **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [S.l.] : Springer New York LLC, 2019v. 1125. p. 3–24.
16. CHRISTIAN, Milani *et al.* - The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. 81:4 (2022) e00036-17.
17. HOBBY, Gerren P. *et al.* - Chronic kidney disease and the gut microbiome. **American journal of physiology. Renal physiology**. ISSN 1522-1466. 316:6 (2019) F1211–F1217.
18. TANAKA, Masaru; NAKAYAMA, Jiro - Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. **Allergology International**. ISSN 1323-8930. 66:4 (2017) 515–522.
19. LYONS, Katriona E. *et al.* - Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 12:4 (2020) 1039.
20. GOMAA, Eman Zakaria - Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek**. ISSN 1572-9699. 113:12 (2020) 2019–2040.
21. LEONEL, Alda J.; ALVAREZ-LEITE, Jacqueline I. - Butyrate: Implications for intestinal function. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**. ISSN 13631950. 15:5 (2012) 474–479.
22. SCHOELER, Marc; CAESAR, Robert - Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. ISSN 15732606. 20:4 (2019) 461–472.
23. SCHOELER, Marc; CAESAR, Robert - Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**. ISSN 1573-2606. 20:4 (2019) 461–472.
24. VALDES, Ana M. *et al.* - Role of the gut microbiota in nutrition and health. **BMJ**. 361:2018) k2179.

25. MARCHESI, Julian R. *et al.* - The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut**. 65:2 (2016) 330.
26. LEE, Bonggi; MOON, Kyoung Mi; KIM, Choon Young - Tight junction in the intestinal epithelium: Its association with diseases and regulation by phytochemicals. **Journal of Immunology Research**. ISSN 23147156. 2018:2018).
27. FASANO, Alessio - All disease begins in the (leaky) gut: Role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. **FI000Research**. ISSN 1759796X. 9:2020).
28. SAMPSON, Timothy R.; MAZMANIAN, Sarkis K. - Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome. **Cell Host & Microbe**. ISSN 1931-3128. 17:5 (2015) 565–576.
29. GENEROSO, Jaqueline S. *et al.* - The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**. ISSN 1809452X. 43:3 (2021) 293–305.
30. SIMPSON, Carra A. *et al.* - The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. **Clinical Psychology Review**. ISSN 0272-7358. 83:2021) 101943.
31. PASCAL, Mariona *et al.* - Microbiome and allergic diseases. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 9:JUL (2018).
32. NISHIDA, Atsushi *et al.* - Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Clinical Journal of Gastroenterology**. ISSN 1865-7265. 11:1 (2018) 1–10.
33. LI, Hang-Yu *et al.* - Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 13:9 (2021).
34. ZHU, Xueling *et al.* - The Relationship Between the Gut Microbiome and Neurodegenerative Diseases. **Neuroscience bulletin**. ISSN 1995-8218. 37:10 (2021) 1510–1522.
35. KAZEMI, Asma *et al.* - Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**. ISSN 0261-5614. 38:2 (2019) 522–528.
36. KAZEMIAN, Negin *et al.* - Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. **Microbiome**. ISSN 2049-2618. 8:1 (2020) 36.

37. ISTAS, Geoffrey *et al.* - Effects of aronia berry (poly)phenols on vascular function and gut microbiota: a double-blind randomized controlled trial in adult men. **The American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 0002-9165. 110:2 (2019) 316–329.
38. KDIGO - KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**. 3:1 (2013).
39. GAITONDE, David Y. *et al.* - **Chronic kidney disease affects 47 million people in the Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation** Disponível em: www.aafp.org/afp.
40. CHARLES, Cornelia; FERRIS, Allison H. - Chronic Kidney Disease. **Primary Care - Clinics in Office Practice**. ISSN 1558299X. 47:4 (2020) 585–595.
41. CHEO, Seng Wee *et al.* - A practical approach to chronic kidney disease in primary care. **Malaysian Family Physician**. ISSN 19852274. 17:1 (2022) 10–19.: 10.51866/rv1186.
42. HAMED, Sherifa A. - Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. **Expert Review of Clinical Pharmacology**. ISSN 1751-2433. 12:1 (2019) 61–90.
43. YAN, Ming-Tso; CHAO, Chia-Ter; LIN, Shih-Hua - Chronic Kidney Disease: Strategies to Retard Progression. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 22:18 (2021).
44. DÜSING, Philip *et al.* - Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. **Journal of Molecular Medicine**. ISSN 1432-1440. 99:3 (2021) 335–348.
45. CHEN, Teresa K.; KNICELY, Daphne H.; GRAMS, Morgan E. - Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. **JAMA**. ISSN 1538-3598. 322:13 (2019) 1294–1304.
46. AMMIRATI, Adriano Luiz - Chronic kidney disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**. ISSN 18069282. 66:2020) 3–9.
47. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM - Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. In **National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases**
48. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Chronic Kidney Disease in the United States, 2021. In **US Department of Health and Human Services**

49. SOCIEDADE PORTUGUESA DE NEFROLOGIA - Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation 2020. In . [S.l.]: Sociedade Portuguesa de Nefrologia, 2020
50. ROMAGNANI, Paola *et al.* - Chronic kidney disease. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056-676X. 3:1 (2017) 17088.
51. BONNER, Ryan *et al.* - Diabetic Kidney Disease. **Primary Care - Clinics in Office Practice**. ISSN 1558299X. 47:4 (2020) 645–659. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.004.
52. ALICIC, Radica Z.; ROONEY, Michele T.; TUTTLE, Katherine R. - Diabetic Kidney Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. 12:12 (2017) 2032. doi: 10.2215/CJN.11491116.
53. NOGUEIRA, ANTÓNIO; PIRES, MARIA JOÃO; OLIVEIRA, PAULA ALEXANDRA - Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies. **In Vivo**. 31:1 (2017) 1.
54. KAZI M. AHMAH, Hashmi F. Muhammad - Glomerulonephritis. In **StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)**
55. BERGMANN, Carsten *et al.* - Polycystic kidney disease. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056-676X. 4:1 (2018) 50.
56. PORTOLÉS, Jose *et al.* - Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 8:2021).
57. OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY - **KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**
Disponível em:<http://www.kidney-international.org>.
58. RAPHAEL, Kalani L. - Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. **American Journal of Kidney Diseases**. ISSN 0272-6386. 74:2 (2019) 263–275.
59. CHEO, Seng Wee *et al.* - A practical approach to chronic kidney disease in primary care. **Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia**. ISSN 1985-207X. 17:1 (2022) 10–19.
60. MOLINA, Pablo *et al.* - Optimizing Diet to Slow CKD Progression. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 8:2021).

61. IKIZLER, T. Alp *et al.* - Metabolic Effects of Diet and Exercise in Patients with Moderate to Severe CKD: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Society of Nephrology**. 29:1 (2018) 250.
62. AYDEMIR, Nihal *et al.* - Effects of diet and exercise on adipocytokine levels in patients with moderate to severe chronic kidney disease. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**. ISSN 0939-4753. 30:8 (2020) 1375–1381.
63. DÍAZ-LÓPEZ, A. *et al.* - Effect of an Intensive Weight-Loss Lifestyle Intervention on Kidney Function: A Randomized Controlled Trial. **American Journal of Nephrology**. ISSN 0250-8095. 52:1 (2021) 45–58.
64. IKIZLER, T. Alp *et al.* - KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. **American Journal of Kidney Diseases**. ISSN 0272-6386. 76:3, Supplement 1 (2020) S1–S107.
65. How important is dietary management in chronic kidney disease progression? A role for low protein diets FAU - Ko, Gang-Jee FAU - Kalantar-Zadeh, Kamyar - **Korean J Intern Med**. ISSN 1226-3303. 36:4 (2021) 795–806.
66. FRIEDMAN, Allon N. *et al.* - Management of Obesity in Adults with CKD. **Journal of the American Society of Nephrology**. 32:4 (2021) 777.
67. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - **Chronic Kidney Disease in Adults**
68. PUGH, Dan; GALLACHER, Peter J.; DHAUN, Neeraj - Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. **Drugs**. ISSN 11791950. 79:4 (2019) 365–379.
69. POLYCHRONOPOULOU, Erietta; WUERZNER, Gregoire; BURNIER, Michel - How do I manage hypertension in patients with advanced chronic kidney disease not on dialysis? Perspectives from clinical practice. **Vascular Health and Risk Management**. ISSN 11782048. 17:2021) 1–11.
70. BONNER, Ryan *et al.* - Diabetic Kidney Disease. **Primary Care - Clinics in Office Practice**. ISSN 1558299X. 47:4 (2020) 645–659.
71. RUIZ-ORTEGA, Marta *et al.* - Targeting the progression of chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**. ISSN 1759-507X. 16:5 (2020) 269–288.

72. LEHTO, Markku; GROOP, Per-Henrik - The Gut-Kidney Axis: Putative Interconnections Between Gastrointestinal and Renal Disorders. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 1664-2392. 9:2018).
73. AHLAWAT, S.; ASHA; SHARMA, K. K. - Gut–organ axis: a microbial outreach and networking. **Letters in Applied Microbiology**. ISSN 0266-8254. 72:6 (2021) 636–668.
74. CHI, Mingxuan *et al.* - The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. **Journal of Immunology Research**. ISSN 2314-8861. 2021:2021) 5516035.
75. EVENEPOEL, Pieter; POESEN, Ruben; MEIJERS, Björn - The gut–kidney axis. **Pediatric Nephrology**. ISSN 1432-198X. 32:11 (2017) 2005–2014.
76. STAVROPOULOU, Elisavet *et al.* - Focus on the Gut–Kidney Axis in Health and Disease. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296-858X. 7:2021).
77. MAFRA, Denise; KALANTAR-ZADEH, Kamyar; MOORE, Linda W. - New Tricks for Old Friends: Treating Gut Microbiota of Patients With CKD. **Journal of Renal Nutrition**. ISSN 1051-2276. 31:5 (2021) 433–437.
78. MERTOWSKA, Paulina *et al.* - A Link between Chronic Kidney Disease and Gut Microbiota in Immunological and Nutritional Aspects. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 13:10 (2021).
79. RUKAVINA MIKUSIC, Natalia Lucía; KOUYOUMDZIAN, Nicolás Martín; CHOI, Marcelo Roberto - Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**. ISSN 1432-2013. 472:3 (2020) 303–320.
80. MADEMPUDI, Ratna Sudha *et al.* - Bacillus coagulans Unique IS2 in Constipation: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. ISSN 18671314. 12:2 (2020) 335–342.
81. SUZUMURA, Erica A. *et al.* - Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analyses of randomized trials. **Nutrition Reviews**. ISSN 17534887. 77:6 (2019) 430–450.
82. MARKOWIAK, Paulina; ŚLIZEWSKA, Katarzyna - Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. **Nutrients**. ISSN 20726643. 9:9 (2017).
83. 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**. ISSN 1759-5053. 14:8 (2017) 491–502.

84. YADAV, Manoj Kumar *et al.* - Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. **Applied Microbiology and Biotechnology**. ISSN 1432-0614. 106:2 (2022) 505–521.

85. NGUYEN, Thi-Tho *et al.* - Synbiotics: a New Route of Self-production and Applications to Human and Animal Health. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. ISSN 1867-1314. 2022).

86. SWANSON, Kelly S. *et al.* - The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**. ISSN 1759-5053. 17:11 (2020) 687–701.

87. YU, Zixian *et al.* - Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Improve Uremic, Inflammatory, and Gastrointestinal Symptoms in End-Stage Renal Disease With Dialysis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Nutrition**. ISSN 2296-861X. 9:2022).

88. HUNG, Tran Van; SUZUKI, Takuya - Dietary Fermentable Fibers Attenuate Chronic Kidney Disease in Mice by Protecting the Intestinal Barrier. **The Journal of Nutrition**. ISSN 0022-3166. 148:4 (2018) 552–561.

89. YANG, Jieping *et al.* - Effects of Prebiotic Fiber Xylooligosaccharide in Adenine-Induced Nephropathy in Mice. **Molecular Nutrition & Food Research**. ISSN 1613-4125. 62:15 (2018) 1800014.

90. MELEKOGLU, Ebru *et al.* - Effects of prebiotic oligofructose-enriched inulin on gut-derived uremic toxins and disease progression in rats with adenine-induced chronic kidney disease. **PLOS ONE**. 16:10 (2021) e0258145-.

91. GOTO, Miwa *et al.* - The Effects of Sacran, a Sulfated Polysaccharide, on Gut Microbiota Using Chronic Kidney Disease Model Rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. 45:5 (2022) 576–582.

92. LIPPI, Ilaria *et al.* - Effects of probiotic VSL#3 on glomerular filtration rate in dogs affected by chronic kidney disease: A pilot study. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**. ISSN 0008-5286. 58:12 (2017) 1301–1305.

93. HUANG, Hsiaowen *et al.* - Preventive Effects of Lactobacillus Mixture against Chronic Kidney Disease Progression through Enhancement of Beneficial Bacteria and Downregulation

of Gut-Derived Uremic Toxins. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. ISSN 0021-8561. 69:26 (2021) 7353–7366.

94. JEREZ-MORALES, Alonso *et al.* - The Administration of the Synbiotic *Lactobacillus bulgaricus* 6c3 Strain, Inulin and Fructooligosaccharide Decreases the Concentrations of Indoxyl Sulfate and Kidney Damage in a Rat Model. **Toxins**. ISSN 2072-6651. 13:3 (2021).

95. ESGALHADO, Marta *et al.* - Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial. **Food & Function**. ISSN 2042-6496. 9:12 (2018) 6508–6516.

96. LAFFIN, Michael R. *et al.* - Amylose resistant starch (HAM-RS2) supplementation increases the proportion of *Faecalibacterium* bacteria in end-stage renal disease patients: Microbial analysis from a randomized placebo-controlled trial. **Hemodialysis International**. 23:3 (2019) 343–347.

97. EBRAHIM, Zarina *et al.* - The Effect of β -Glucan Prebiotic on Kidney Function, Uremic Toxins and Gut Microbiome in Stage 3 to 5 Chronic Kidney Disease (CKD) Predialysis Participants: A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 14:4 (2022).

98. POESEN, Ruben *et al.* - The Influence of Prebiotic Arabinoxylan Oligosaccharides on Microbiota Derived Uremic Retention Solutes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. **PLOS ONE**. 11:4 (2016) e0153893-.

99. BORGES, Natália A. *et al.* - Effects of Probiotic Supplementation on Trimethylamine-N-Oxide Plasma Levels in Hemodialysis Patients: a Pilot Study. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**. ISSN 1867-1314. 11:2 (2019) 648–654.

100. SIMEONI, Mariadelina *et al.* - 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). **European Journal of Nutrition**. ISSN 1436-6215. 58:5 (2019) 2145–2156.

101. ALATRISTE, Paola Vanessa Miranda *et al.* - Efecto de *Lactobacillus casei* shirota sobre concentraciones de urea en la enfermedad renal crónica. **Nutricion Hospitalaria**. ISSN 02121611. 29:3 (2014) 582–590.

102. MAURI, Andreana DE *et al.* - Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD):

Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 14:8 (2022).

103. 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**. ISSN 20726651. 13:5 (2021).

104. MCFARLANE, Catherine *et al.* - Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology II (SYNERGY II): A Feasibility Randomized Controlled Trial. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 13:12 (2021).

105. HSU, Cheng-Kai *et al.* - Effects of Low Protein Diet on Modulating Gut Microbiota in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of International Studies. **Int J Med Sci**. 18:2021) 3839–3850.

106. CASES, Aleix *et al.* - Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It Is Time to Reconsider. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 11:6 (2019).

107. MERTOWSKA, Paulina *et al.* - A Link between Chronic Kidney Disease and Gut Microbiota in Immunological and Nutritional Aspects. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 13:10 (2021).

108. YAMAGUCHI, J.; TANAKA, T.; INAGI, R. - Effect of AST-120 in Chronic Kidney Disease Treatment: Still a Controversy? **Nephron**. ISSN 1660-8151. 135:3 (2017) 201–206.