

U. PORTO



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Microbiota Intestinal e Doença Renal Crónica

Intestinal Microbiota and Chronic Kidney Disease

Carina Filipa Barros Alves

Orientada por: Dra. Margarida Sarmento Oliveira Dias

Monografia

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

Resumo

A doença renal crónica é uma doença cuja incidência tem vindo a aumentar e cujos efeitos deletérios no organismo podem ser retardados durante um longo período de tempo através da terapêutica nutricional.

A microbiota intestinal parece encontrar-se alterada nestes doentes, quer devido à própria doença, quer por iatrogenia, e estas alterações têm sido associadas ao agravamento da função renal, bem como a respostas inflamatórias e ao aumento do risco cardiovascular. Isto acontece devido à produção de toxinas urémicas pelos microrganismos e a sua passagem para a corrente sanguínea.

Assim, estudos começam a surgir com o intuito de determinar se estas alterações poderão ser um possível novo alvo terapêutico, e quais as melhores opções para atuar sobre elas: prebióticos, probióticos e/ou simbióticos.

Palavras-Chave

Microbiota intestinal, Doença Renal Crónica, Probióticos, Prebióticos, Simbióticos

Abstract

Chronic kidney disease is a disease whose incidence has been increasing and whose deleterious effects can be delayed for a long period of time through nutritional therapy.

The intestinal microbiota appears to be altered in these patients, either due to the disease itself or through iatrogenesis, and these changes have been associated with worsening renal function, as well as inflammatory responses and increased cardiovascular risk. This is due to the production of uremic toxins by microorganisms and their passage into to the bloodstream.

Thus, studies begin to emerge in order to determine if these changes may be a possible new therapeutic target, and what are the best act options: prebiotics, probiotics and/or symbiotics.

Keywords

Intestinal Microbiota, Chronic Kidney Disease, Probiotics, Prebiotics, Symbiotics

Abreviaturas

- DRC – doença renal crónica
- TFG - taxa de filtração glomerular
- DRT – doença renal terminal
- HD – hemodiálise
- DP – diálise peritoneal
- TR – transplante renal
- MI – microbiota intestinal
- TU – toxinas urémicas
- TGI - trato gastrointestinal
- MO – microrganismos
- AGCC - ácidos gordos de cadeia curta
- PCS - p-cresil sulfato
- IS – indoxil sulfato
- AIA – ácido indolacético
- TMAO - N-óxido de trimetilamina
- LPS - lipopolissacarídeo

(Esta página foi propositadamente deixada em branco)

Índice

Resumo.....	i
Palavras-Chave.....	i
Abstract.....	ii
Keywords.....	ii
Abreviaturas.....	iii
Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Microbiota intestinal.....	2
Microbiota intestinal: alterações na Doença Renal Crónica.....	4
Disbiose, toxinas urémicas e complicações.....	5
Oportunidades.....	9
Disposições finais.....	15
Agradecimentos.....	17
Anexos.....	19
Índice de Anexos.....	21
Referências Bibliográficas.....	29

Introdução

Doença renal crónica (DRC) é a designação utilizada para definir alterações na estrutura ou função do rim que se verificam por um período superior a três meses⁽¹⁾. A diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) que se verifica na DRC promove a acumulação de metabolitos excretados essencialmente pelo rim, causando estados de acidose, uremia, hipercalemia e/ou hiperfosfatemia. Por outro lado, e como o rim é um órgão essencial para muitos processos do organismo (eritropoiese, transporte de lípidos, produção da forma ativa da vitamina D,...), outras manifestações podem relacionar-se com anemia, doença óssea, doença cardiovascular, disfunção endotelial e cognitiva, alterando a qualidade de vida dos pacientes⁽²⁾. A doença renal terminal (DRT) corresponde ao estadio 5 da DRC, quando a TFG é inferior a 15 mL/min/1,73m², e é o momento em que os doentes normalmente necessitam de recorrer a tratamento substitutivo da função renal, através da diálise - hemodiálise (HD) ou diálise peritoneal (DP) - ou transplante renal (TR)^(1, 2).

Nos últimos anos muita informação tem surgido acerca do impacto da DRC sobre a microbiota intestinal (MI) e de que forma essas alterações na MI se relacionam com a progressão do estado de doença através da produção de toxinas urémicas (TU) e da destruição da barreira intestinal. Assim, este trabalho tem como objetivo esclarecer acerca da relação bidirecional entre o rim e o trato gastrointestinal (TGI) na DRC: que alterações ocorrem, quais as TU mais relevantes, a sua importância clínica e possíveis novos alvos de intervenção.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada no motor de busca Pubmed, tendo sido utilizados os seguintes termos de pesquisa: “chronic kidney disease”, “intestinal microbiota”, “probiotics”, “prebiotics”, “symbiotics” e “therapeutic targets”.

A primeira seleção de artigos foi feita com base no ano de publicação, sendo que foram rejeitados artigos com data anterior a 2010. Depois, algumas referências citadas foram retiradas dos artigos pré selecionados devido à relevância para o tema e, para além disso, ao longo do desenvolvimento do trabalho houve a necessidade de reforçar a pesquisa, sendo utilizados os mesmos termos chave, o mesmo motor de busca e o mesmo critério temporal da primeira seleção.

Microbiota intestinal

O termo MI refere-se ao conjunto de microrganismos (MO) que habita o TGI e cuja constituição celular influencia a sua atividade metabólica ^(3, 4).

A MI é estabelecida nos primeiros anos de vida e é influenciada, em primeira instância, pelos MO existentes na placenta, bem como pelo tipo de parto e tipo de alimentação (aleitamento materno ou artificial), sendo que se vai diversificando e enriquecendo até atingir a máxima complexidade na vida adulta ⁽⁵⁾. Assim, no indivíduo adulto saudável, a MI é maioritariamente constituída por bactérias dos filós *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e, numa menor proporção, *Proteobacteria*⁽⁶⁾. A densidade microbiana aumenta ao longo do TGI, já que, na sua maioria, é composta por MO anaeróbios estritos ⁽⁶⁾.

A MI mantém relações de simbiose dinâmicas com o hospedeiro, desde o nascimento e em condições de equilíbrio, tendo um papel fundamental em processos metabólicos, nutricionais, fisiológicos e imunológicos ^(4, 7). Na verdade, a MI é responsável pela produção endógena de algumas vitaminas (do complexo B

e K) e aminoácidos (lisina e treonina), manutenção da função e da integridade do TGI, inibição do crescimento de bactérias patogénicas (por competição e pela produção de agentes deletérios para determinadas espécies), metabolismo dos ácidos biliares e de moléculas sinalizadoras importantes no metabolismo lipídico e glicídico, maturação e manutenção da homeostasia do sistema imunitário, prevenindo alergias a antigénios exógenos, e degradação de oxalatos da dieta (4, 8-12).

Adicionalmente, a MI permite a fermentação de hidratos de carbono complexos indigeríveis, através da atividade sacarolítica de MO residentes no colon proximal, com formação de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) - butirato, acetato, e propionato - que podem servir de substrato energético para as células do epitélio intestinal e contribuir para a saciedade, gasto energético e homeostasia glicémica(4, 9, 10, 12). Indivíduos cuja dieta seja pobre em hidratos de carbono complexos apresentam este mecanismo diminuído, e aumentada a hidrólise proteica por MO proteolíticos, predominantemente localizados no colon distal, de forma a obter a energia necessária. No entanto, esta via promove a formação de metabolitos urémicos tóxicos que, no individuo saudável, são excretados essencialmente pelas vias renal e fecal (4, 13, 14).

Assim, e para além do padrão alimentar, vários são os fatores que potenciam alterações na composição/riqueza da MI, como por exemplo a idade e situação clínica do hospedeiro, fatores de stress, a toma de antibióticos e de ferro via oral, o pH intestinal, o genótipo do hospedeiro e a sua localização geográfica, podendo causar estados de disbiose(3, 6, 7, 13).

A disbiose refere-se a um desequilíbrio na MI com alterações quantitativas e qualitativas na composição da mesma e, portanto, na sua atividade metabólica, e

tem sido associada a condições patológicas como doença inflamatória do intestino, asma e alergia, diabetes, doença cardiovascular, obesidade, cancro e DRC⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Microbiota intestinal: alterações na Doença Renal Crónica

Alguns trabalhos têm demonstrado alterações na MI em indivíduos com DRC DRT. Em 1996, *Hida et al* demonstraram que o número de bactérias aeróbicas (espécies de *Enterobacteria* e *Enterococci*) e de *Clostridium perfringens* (MO anaeróbios) se encontrava aumentado e que o de espécies de *Bifidobacterium* diminuído em indivíduos em programa regular de HD, apesar do número total de MO ser semelhante em comparação com o grupo controlo ⁽¹⁶⁾.

Um estudo mais recente, demonstrou que na DRT espécies das famílias *Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Nesterenkonia*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae* and *Thiothrix* se encontram em maior número do que em indivíduos normais, o que significa que se verifica um aumento de MO aeróbicos dos filós *Actinobacteria* e *Proteobacteria* e de MO anaeróbios do filo *Firmicutes*, com provável diminuição da abundância de algumas famílias: *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae* e *Bifidobacteriaceae* ⁽¹⁷⁾.

Na DRC as alterações na MI diferem ao longo do TGI sendo que no intestino delgado se observa um aumento do número total de MO já existentes, ao passo que no colon ocorre uma diminuição das espécies de *Lactobacillaceae* e *Bifidobacteriaceae* e um aumento de MO dos filós *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*⁽⁹⁾.

A presença de DRC é, então, e como já referido, uma das causas de disbiose intestinal e vários são os mecanismos que concorrem para este acontecimento. A uremia tem um papel importante na disbiose porque, por um lado, diminui a capacidade de assimilar a proteína, o que faz com que maiores quantidades de

proteína intacta alcancem o colon. Assim, esta é preferencialmente usada como fonte de energia para as bactérias, favorecendo o crescimento de MO proteolíticos em prol de MO sacarolíticos (10, 15, 18, 19). Por outro lado, e devido à diminuição da capacidade do rim em excretar a ureia produzida durante o metabolismo proteico, os níveis plasmáticos aumentam, promovendo o seu influxo para o lúmen intestinal. Isto favorece o desenvolvimento e a proliferação de MO produtores de urease, enzima que degrada a ureia em amónia (15, 19, 20) .

Para além disso, estes doentes são aconselhados a restringir o consumo de frutas e hortícolas de forma a controlar a hipercalemia, o que diminui a sua ingestão diária de fibra (hidratos de carbono complexos)⁽²¹⁾, diminuindo a atividade de MO sacarolíticos. Geralmente, nestes doentes o tempo de trânsito intestinal encontra-se aumentado (menor ingestão de fibra, baixa ingestão de líquidos, diálise, inatividade) e, por isso, o contacto entre proteínas indigeridas e os MO proteolíticos é ampliado, potenciando o seu desenvolvimento/proliferação⁽³⁾ .

Adicionalmente, o uso de alguns antibióticos altera por si só a MI, mas também o uso de captadores de fósforo para controlar a hiperfosfatemia, bem como de suplementos de ferro para evitar/reverter estados de anemia parecem ter um papel relevante na modulação da MI já que são causa de obstipação em muitos doentes.

Disbiose, toxinas urémicas e complicações

Wong et al demonstraram que dentro das famílias de bactérias mais abundantes nos indivíduos com DRT se encontra uma quantidade apreciável de bactérias produtoras da enzima urease e, apesar de em menor número, produtoras de indol e p-cresol. Para além disso, verificaram que famílias produtoras de butirato

(*Lactobacillaceae* e *Prevotellaceae*) se encontravam em menor número, quando comparado com indivíduos saudáveis.⁽²²⁾ Assim, as alterações que se verificam na MI em indivíduos com DRC, com o incremento da atividade proteolítica, parecem associar-se à produção de TU que podem agravar a progressão da própria doença renal e ser responsáveis por complicações cardiovasculares e no metabolismo ósseo, inflamação, anemia e resistência à insulina^(14, 15, 18, 23).

Estas toxinas tornam-se prejudiciais porque são capazes de alcançar a corrente sanguínea e porque a sua excreção renal se encontra diminuída devido à incapacidade do rim para excretar metabolitos com a progressão da DRC, podendo acumular-se, potenciando um estado de uremia. São produzidas a partir da quebra de aminoácidos e, na sua maioria, circulam ligadas a proteínas, sendo que as mais relevantes são alguns fenóis, indóis e determinadas aminas e poliaminas^(8, 15, 18, 24).

AMÓNIA: surge da atividade microbiana sobre a ureia, como explicado acima, mas pode também resultar da fermentação dos aminoácidos glicina, treonina, glutamina, e serina⁽⁸⁾, sendo que a sua toxicidade se prende com a sua transformação em hidróxido de amónio, um composto citotóxico e capaz de causar danos tecidulares. Num estudo de *Vaziri et al* demonstrou-se uma redução das proteínas intracelulares (zona de oclusão) e transcelulares (claudina e ocludina) presentes nas junções apertadas do epitélio intestinal, que impedem a passagem de MO e determinados compostos para a circulação sanguínea.⁽²⁵⁾ Assim, existe uma associação entre uremia e a perda de barreira intestinal, verificando-se um aumento da permeabilidade ao conteúdo do lúmen - bacteriano e químico - o que resulta em inflamação e stress oxidativo^(23, 25, 26). Histologicamente, pode ainda verificar-se diminuição da altura das vilosidades, infiltração inflamatória na lâmina própria e alongamento das criptas⁽¹⁵⁾.

Convém referir que alterações na barreira intestinal podem também dever-se ao edema e hipervolemia, frequentes em indivíduos com DRT em HD ou DP⁽⁹⁾.

FENÓIS: correspondem a compostos que apresentam um anel benzeno ligado a um ou mais grupos hidroxilo. O mais relevante na uremia é o p-cresol, que é formado a partir da quebra dos aminoácidos fenilalanina e tirosina por bactérias anaeróbias intestinais, e que ao atravessar a parede intestinal é conjugado formando compostos como p-cresil sulfato (PCS) e, em menor quantidade, p-cresil glucuronido.⁽¹⁸⁾ O PCS tem sido associado a danos tubulares e à fibrose renal, à ativação do sistema renina-angiotensina renal, ao stress oxidativo, ao aumento de citocinas inflamatórias (IL-6, glutathione peroxidase), a problemas ósseos e ao aumento da permeabilidade endotelial^(15, 20, 27, 28).

INDÓIS: apresentam um anel pirrólico e são considerados compostos aromáticos. São originados a partir da hidrólise do triptofano pela MI, sofrendo sulfatação posterior no fígado. Os mais relevantes são o indoxil sulfato (IS) e o ácido indolacético (AIA). O IS circula ligado à albumina, tal como o PCS, o que dificulta a sua remoção durante a diálise. A sua acumulação parece induzir toxicidade renal, promovendo fibrose tubulointersticial, mas também calcificações aórticas e rigidez vascular. Parece interferir, ainda, com a adequada produção de eritropoietina, podendo associar-se ao desenvolvimento de anemia e relaciona-se com um lento turnover ósseo^(8, 14, 15, 28). Assim, devido a alguns dos seus efeitos, o IS, bem como o PCS, têm vindo a ser exaustivamente estudados e associados a inflamação, doença/eventos cardiovascular(es), maior risco de morbilidade e mortalidade nestes indivíduos^(18, 26, 27).

Por sua vez, o AIA também circula ligado a proteínas e parece relacionar-se com situações de glomeruloesclerose e fibrose intersticial, bem como com um aumento do stress oxidativo e da produção de citocinas pro-inflamatórias⁽¹⁵⁾.

AMINAS: o composto que tem ganho mais destaque no que diz respeito à temática em questão é o N-óxido de trimetilamina (TMAO). A ação da MI sobre aminas quaternárias como a carnitina e a colina permite a formação de trimetilamina que é transportada e sofre oxidação hepática originando TMAO. Tem sido demonstrado que esta molécula se encontra aumentada em indivíduos com DRC/DRT e que se relaciona com alterações no metabolismo lipídico, nomeadamente do colesterol e de esteróis, bem como no metabolismo dos ácidos biliares. Para além disso, foi associado à formação de células espuma e, portanto, à aterosclerose⁽²⁹⁾, mas também ao risco de trombose pelo aumento da atividade das plaquetas. Assim, tem vindo a ser reconhecido como um fator de risco cardiovascular em todos os indivíduos, saudáveis e com falência renal ^(8, 14, 15).

A sua ligação a proteínas circulantes é fraca, o que significa que a sua eliminação durante a diálise é mais eficaz^(9, 15, 30) do que a de outras TU.

POLIAMINAS: são catiões orgânicos formados a partir da quebra de aminoácidos como a arginina, tirosina, lisina, ornitina e histidina pela MI. Alguns exemplos são a putrescina, cadaverina, histamina, tiramina e espermina (precursor de um composto de maior toxicidade – acroleína) e crê-se que possam ter um efeito significativo no desenvolvimento de anemia por inibição da eritropoiese^(8, 15, 18).

Convém ressaltar que alguns dos estudos experimentais que sustentam as revisões bibliográficas citadas foram realizados em animais (ratinhos) e que alguns dos efeitos determinados podem não se repercutir da mesma forma em humanos.

Assim, é necessário espírito crítico e cautela ao afirmar determinadas associações até que sejam devidamente identificadas em estudos em humanos.

Existem outras moléculas que são referidas como potenciais TU, mas cujos efeitos no organismo não estão ainda devidamente identificados, como o ácido hipúrico, fenilacetilglutamina, ácido fenilacético e guanidina.

Para além das TU produzidas pela MI, também o lipopolissacarídeo (LPS) presente nas membranas das bactérias Gram-negativas, ou o peptidoglicano, nas Gram-positivas, representa um estímulo pro-inflamatório para o organismo após transposição da barreira intestinal para a corrente sanguínea^(20, 23). O aumento dos níveis de LPS nestes doentes promove stress oxidativo, estimulando células do sistema imunitário e a produção de moléculas pró-inflamatórias como citocinas, moléculas de adesão, quimiocinas e espécies reativas do oxigénio, estando relacionado com o desenvolvimento de aterosclerose^(20, 23, 31).

Oportunidades

A partir do exposto na secção anterior, compreende-se que a acumulação destas substâncias pode trazer efeitos deletérios para o organismo e, portanto, novas possibilidades terapêuticas devem ser capazes de estimular o (re)estabelecimento de uma MI o mais próxima do indivíduo saudável possível ou, por outro lado, diminuir os níveis destas toxinas sem ações diretas sobre a MI, por forma a prevenir o stress oxidativo e inflamação.

Várias abordagens nutricionais parecem ter potencial para diminuir a produção ou os níveis séricos de TU, relacionando-se essencialmente com a ingestão de fibra, probióticos e prebióticos.

DIETA: Se se considerar que a proteína é fonte de aminoácidos, a sua restrição traria vantagens óbvias no que toca à diminuição de produção de TU e, na verdade, mesmo em indivíduos saudáveis se verifica que dietas com maior teor proteico afetam o equilíbrio da MI, promovendo a proliferação de MO proteolíticos^(13, 18). Por outro lado, dietas ricas em fibra promovem a proliferação de MO sacarolíticos, que produzem AGCC que servem de energia para os mesmos, diminuindo a quebra de aminoácidos para esse efeito, diminuindo, portanto, a produção de TU e as suas complicações⁽²¹⁾. Para além disso, a fibra diminui o tempo de trânsito intestinal, diminuindo o tempo de contacto entre a MI e os precursores das TU, o que também contribui para o seu papel protetor. Na verdade, estudos em ratinhos^(32, 33) mostram efeitos favoráveis de dietas ricas em fibra no restabelecimento da MI, bem como no atraso da progressão da DRC por diminuição do stress oxidativo, inflamação e melhoria da barreira intestinal. Um estudo realizado em humanos mostra, também, uma associação inversa entre a ingestão de fibra e a inflamação e risco de mortalidade em doentes com DRC⁽²¹⁾ e uma meta-análise concluiu que a ingestão de fibra se associa ao controlo dos níveis séricos de ureia e creatinina⁽³⁴⁾.

Um estudo em indivíduos com DRC mostrou que uma dieta com uma baixa razão proteína-fibra se relaciona com níveis circulantes de IS e PCS mais baixos nestes doentes⁽³⁵⁾, independentemente da TFG, sexo e idade. No entanto, como já referido, estes doentes apresentam uma ingestão de fibra inferior, mas estabelecer um equilíbrio entre a ingestão destes nutrientes (fibra e proteína) parece ser uma possível forma de atuação.

PROBIÓTICOS: Os probióticos são MO vivos naturais ou geneticamente modificados que podem fazer parte da composição de alguns

alimentos ou de suplementos dietéticos e que, em quantidades adequadas e dependendo da composição desses alimentos/suplementos no que diz respeito a outros nutrientes, conferem benefícios para o hospedeiro⁽³⁶⁾. Ao enriquecer a MI com MO benéficos, poder-se-á restabelecer a sua composição e equilíbrio nestes doentes, o que irá reduzir a produção de TU, bem como restabelecer a impermeabilidade da barreira intestinal.

Num ensaio de *Ranganathan et al*⁽³⁷⁾ (anexo A), verificou-se uma redução do azoto ureico plasmático e um aumento na qualidade de vida de doentes com DRC através da administração de uma fórmula probiótica (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, e *Streptococcus thermophilus*). Em 2014 um ensaio clínico revelou uma diminuição da ureia sérica de cerca de 11% com a utilização da espécie *Lactobacillus casei shirota* em pacientes com DRC⁽³⁸⁾ e um outro mostrou uma tendência para a redução dos níveis plasmáticos de alguns indóis e da proteína C reativa, em doentes em programa de HD com a administração de uma fórmula bacteriana que incluía as mesmas espécies utilizadas no primeiro ensaio referido⁽³⁹⁾.

Em 2015 *Wang et al* utilizaram uma fórmula (com *Bifobacterium bifidum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus plantarum*) em doentes em DP mostrando uma diminuição dos níveis de endotoxina, citocinas pro-inflamatórias e preservação da função renal residual⁽⁴⁰⁾.

Ensaio anteriores a 2010, quer em humanos, quer em animais, utilizaram diferentes probióticos/fórmulas (essencialmente MO das mesmas espécies que os trabalhos expostos), em dose variável e os resultados mostram efeitos na diminuição de uma ou mais TU, melhora na qualidade de vida e na preservação da função renal, no entanto existem também ensaios que não mostram qualquer

relação^(9, 10, 20). Para além disso, os ensaios não avaliaram a sobrevivência dos MO probióticos nestes doentes, o que pode ser um aspeto relevante para a eficácia ou não deste tipo de intervenção.

PREBIÓTICOS: Os prebióticos são fibras solúveis não digeríveis que servem de substrato para a MI como a inulina, pirodextrinas, lactulose, frutooligossacarídeos, xilooligossacarídeos, os galactooligossacarídeos, amido resistente, entre outros^(20, 41). Estes estimulam o desenvolvimento de determinadas espécies bacterianas, no caso, sacarolíticas (*Bifidobacteria* e *Lactobacilli*) e a produção de AGCC, o que seriam efeitos de interesse nestes doentes.

Em 2010, um estudo não randomizado efetuado com doentes em HD (anexo B) mostrou que a administração de inulina enriquecida com oligofrutose promovia uma diminuição de 20% nos níveis plasmáticos e da geração de PCS, sem mudanças significativas nos níveis de IS⁽⁴²⁾. Por outro lado, *Sirich et al* mostraram uma diminuição significativa do IS sérico, mas não do PCS sérico, com a ingestão de amido resistente por parte de doentes nas mesmas condições⁽⁴³⁾.

Já em 2015, um ensaio mostrou que quantidades crescentes de prebióticos (fibra de casca de ervilha e, mais tarde, também inulina) diminuíam os níveis de p-cresol e aumentavam a frequência de defecação em doentes com DRC⁽⁴⁴⁾.

No entanto nem todos os ensaios revelam resultados positivos, sendo que *Poesen et al* concluíram que a administração de oligossacarídeos de arabinóxilano em doentes renais crónicos não mostrou efeitos significativos nos níveis séricos de IS, PCS e outros, mas diminuía ligeiramente os níveis de TMAO⁽⁴⁵⁾.

Assim verifica-se que nem todas as substâncias consideradas prebióticos são eficazes na diminuição dos níveis de TU, e que algumas mostram efeitos em determinadas TU, mas noutras não. Isto indica que existe ainda um longo caminho

pela frente na determinação dos prebióticos mais eficazes e, quem sabe, de uma mistura de vários que promova um leque mais alargado e mais significativo de benefícios para estes doentes.

SIMBIÓTICOS: Simbióticos correspondem a misturas de probióticos com prebióticos e, assim sendo, aliam os benefícios da possível restituição direta da MI com o fornecimento de compostos que favorecem a proliferação/desenvolvimento de determinados MO benéficos⁽⁴⁶⁾, incluindo os MO probióticos.

E, na verdade, já em 2010, *Nakabayashi et al* (anexo C) mostraram que a toma de um simbiótico constituído por *Lactobacillus casei shirota*, *Bifidobacterium breve yakult* e galacto-oligossacarídeos foi capaz de reduzir os níveis de p-cresol, bem como de normalizar a defecação em doente em HD⁽⁴⁷⁾. Em 2014, dois ensaios clínicos vieram mostrar efeitos semelhantes: num verificou-se que a administração de um gel simbiótico (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* e inulina) em indivíduos em HD melhorava a sintomatologia intestinal (também demonstrado, em 2015 por *Viramontes – Horner et al*⁽⁴⁸⁾) e aumentava as espécies de *Bifidobacterium* nas fezes⁽⁴⁹⁾; o outro, em pacientes com DRC, revelou uma diminuição dos níveis séricos de p-cresol com a utilização de uma mistura com *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus thermophilus*, inulina e amido resistente de tapioca⁽⁵⁰⁾.

Rossi et al chegaram, também, a uma conclusão semelhante num estudo em que testaram os efeitos de um simbiótico composto por frutooligossacarídeos, galactooligossacarídeos e diferentes estirpes de MO das *genera Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, e *Streptococcus*⁽⁵¹⁾, mostrando a diminuição do PCS sérico.

No entanto, e tal como acontece para com a utilização apenas de prebióticos ou probióticos, as conclusões que se podem retirar dos estudos já existentes não

são fortes já que a qualidade metodológica é ainda pobre, a heterogeneidade de indivíduos e de práticas é grande e nem sempre se verifica um controlo rigoroso da ingestão alimentar que pode ser fator confundidor. Tal como acontece com os estudos efetuados com probióticos, a sobrevivência dos MO administrados não foi confirmada.

OUTRAS OPÇÕES TERAPÉUTICAS: A prescrição de captadores intestinais das TU parecem ser uma opção terapêutica, pois inviabilizam a sua absorção para a corrente sanguínea, estimulando a sua excreção fecal. Um ensaio clínico utilizando AST-120, um captador de TU oral, mostrou a redução dos níveis de IS, PCS e fenil-sulfato (TU que se ligam a proteínas) em doentes anúricos em HD⁽⁵²⁾, e outro mostrou a diminuição de IS e PCS séricos em doentes com DRT que não se encontravam em diálise⁽⁵³⁾. Para além disso, existem estudos que mostram um atraso no início da diálise com o uso deste captador⁽⁵⁴⁾.

A utilização, nos filtros de HD, de membranas que permitem a passagem de proteínas parece diminuir os valores séricos de TU, mas a perda de albumina pode ser significativa, o que tem implicações na malnutrição associada a estes doentes⁽²⁸⁾.

Também a utilização de antibióticos para eliminar MO específicos produtores de toxinas^(15, 20, 41), bem como a colocação de resinas nos filtros utilizados na hemodiálise por forma a reter estes compostos tóxicos têm sido alvo de investigação⁽¹⁰⁾.

Disposições finais

Apesar de ainda muita informação e estudos serem necessários para conclusões e recomendações precisas, parece que a MI poderá ser tida em consideração pelos nefrologistas e nutricionistas como um potencial novo alvo terapêutico para a atenuação da sintomatologia urémica nos pacientes com DRC.

Assim, recorrer a probióticos e/ou prebióticos poderá ser uma possibilidade futura, no entanto, são urgentes intervenções randomizadas, controladas e semelhantes entre si, com um maior número de participantes, durante períodos de tempo mais longos por forma a se obterem resultados convincentes sobre a relação entre estes e a melhoria do estado de uremia, risco cardiovascular e inflamação nestes doentes. Para além disso, e com o estabelecimento de relações mais concretas, tornar-se-ia imperiosa a definição de quais as espécies de MO e/ou prebióticos mais adequados e quais as doses - de fibra, número de MO, de prebióticos, de simbióticos – mais seguras e que confirmam o maior número de benefícios para estes doentes.

Para além disso, torna-se também necessário elucidar se os efeitos deste tipo de terapêuticas são semelhantes nas diferentes fases da DRC, bem como quais os possíveis efeitos de uma exposição prolongada e cumulativa aos mesmos.

(Esta página foi propositadamente deixada em branco)

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais pela oportunidade que me proporcionaram de seguir o meu sonho: estudar nutrição! Aos mesmos, agradeço a paciência, a força e todos os esforços ao longo destes 4 anos.

À minha irmã, um obrigado pela paciência, colaboração e apoio, e um pedido de desculpas pela minha falta de tempo e feitio difícil, sei que nem sempre foi fácil!

A toda a minha família, pelo apoio e por toda a ajuda, força, pensamentos positivos e confiança que sempre me transmitiram!

Ao meu namorado, que sempre acreditou em mim e sempre fez questão de reunir esforços para que eu também acreditasse, obrigado pela paciência também, pelo carinho e pela motivação.

À minha orientadora, Dra. Margarida Sarmento Dias, por todos os ensinamentos, pela permanente disponibilidade, pela paciência para todas as dúvidas, por acreditar em mim e nas minhas capacidades, pela motivação e pela partilha e amizade.

(Esta página foi propositadamente deixada em branco)

Anexos

(Esta página foi propositadamente deixada em branco)

Índice de Anexos

Anexo A – Estudos realizados com a administração de probióticos.....	23
Anexo B – Estudos realizados com a administração de prebióticos.....	25
Anexo C – Estudos realizados com a administração de simbióticos	27

(Esta página foi propositadamente deixada em branco)

Anexo A – Estudos realizados com a administração de probióticos

Tabela 1 – Ensaios clínicos com administração de probióticos em doentes com DRC.

Referência	Tipo de estudo	Amostra (duração)	Probióticos	Resultados
<i>Ranganatha n et al, 2010</i> ⁽³⁷⁾	crossover, randomizado, controlado por placebo, duplamente cego	n=46 - DRC, estádios 3 e 4 (6 meses)	Fórmula - <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , e <i>S. thermophilus</i>	↓ Azoto ureico; ↕ Qualidade de vida
<i>Alatriste et al, 2014</i> ⁽³⁸⁾	randomizado, controlado por placebo	n=30 - DRC, estádios 3 e 4 (8 semanas)	<i>Lactobacillus casei shirota</i>	↓ 11% da ureia sérica;
<i>Natarajan et al, 2014</i> ⁽³⁹⁾	crossover, randomizado, controlado por placebo, duplamente cego	n=22 - HD (6 meses)	Fórmula - <i>L. acidophilus</i> , <i>S. thermophilus</i> e <i>B. longum</i>	↓ Proteína C reativa indoxil glicuronido ??
<i>Wang et al, 2015</i> ⁽⁴⁰⁾	randomizado, controlado por placebo, duplamente cego	n=39 - DP (6 meses)	Fórmula - <i>B. bifidum</i> , <i>B. catenulatum</i> , <i>B. longum</i> e <i>L. plantarum</i>	↓ Endotoxina e citocinas pró-inflamatórias

(Esta página foi propositadamente deixada em branco)

Anexo B – Estudos realizados com a administração de prebióticos

Tabela 2 – Ensaios clínicos com administração de prebióticos em doentes com DRC.

Referência	Tipo de estudo	Amostra (duração)	Prebióticos	Resultados
<i>Meijers et al, 2010</i> ⁽⁴²⁾	não randomizado, sem ocultação em 2 fases	n=22 - HD (4 semanas)	Inulina enriquecida com oligofrutose	↓ 20% p-cresil sulfato sérico; ↓ produção de p-cresil sulfato
<i>Sirich et al, 2014</i> ⁽⁴³⁾	randomizado, cego	n=40 – HD (6 semanas)	Amido resistente	↓ Indoxil-sulfato sérico
<i>Salmean et al, 2015</i> ⁽⁴⁴⁾	cego	n=13 – DRC, estádios 3, 4 e 5 (12 semanas)	fibra de casca de ervilha, inulina	↓ p-cresol sérico ↑ frequência de defecação
<i>Poesen et al, 2016</i> ⁽⁴⁵⁾	Crossover, randomizado, dupla ocultação, controlado por placebo	n=39 – DRC (12 semanas)	Oligossacarídeos de arabinoxilano	↓ N-óxido de trimetilamina sérico

(Esta página foi propositadamente deixada em branco)

Anexo C – Estudos realizados com a administração de simbióticos

Tabela 3 – Ensaio clínico com administração de simbióticos em doentes com DRC.

Referência	Tipo de estudo	Amostra (duração)	Simbióticos	Resultados
Nakabayashi et al, 2011 ⁽⁴⁷⁾	não randomizado	N=9 – HD (4 semanas)	<i>L. casei shirota</i> , <i>B. breve yakult</i> , galactooligossas - carídeos	↓ p-cresol sérico; normalização da defecação
Cruz Mora et al, 2014 ⁽⁴⁹⁾	randomizado, controlado por placebo, duplamente cego	N=18 – HD (2 meses)	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> e inulina	Melhoria de sintomas gastrointestinais e bifidobacteria nas fezes
Guida et al, 2014 ⁽⁵⁰⁾	randomizado, controlado por placebo, duplamente cego	N=30 – DRC, estádios 3 e 4 (4 semanas)	<i>Lactobacillus</i> , inulina, <i>Streptococcus thermo-philus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , e amido resistente de tapioca	↓ p-cresol sérico

Tabela 3 (cont.) – Ensaio clínico com administração de simbióticos em doentes com DRC.

Referência	Tipo de estudo	Amostra (duração)	Simbióticos	Resultados
Viramontes – Horner et al, 2015 ⁽⁴⁸⁾	randomizado, controlado por placebo, duplamente cego	n=42 – HD (2 meses)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> e inulina	Melhoria de sintomas gastrointestinais
Rossi et al, 2016 ⁽⁵¹⁾	crossover, randomizado, controlado por placebo, duplamente cego	n=31 – DRC pré- diálise (6 semanas)	Inulina, fructooligosacarídeos, galactooligosacarídeos, estirpes de <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , e <i>Streptococcus</i>	↓ p-cresil sulfato sérico; Enriquecimento das fezes com <i>bifidobacteria</i>

Referências Bibliográficas

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CDK Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter, Suppl.* 2013(3):1 - 150.
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet (London, England).* 2017; 389(10075):1238-52.
3. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. 2017
4. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2012; 9(10):577-89.
5. Meropol SB, Edwards A. Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process. *Birth defects research Part C, Embryo today : reviews.* 2015; 105(4):228-39.
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473(7346):174-80.
7. Rojo D, Mendez-Garcia C, Raczkowska BA, Bargiela R, Moya A, Ferrer M, et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS microbiology reviews.* 2017
8. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2016; 67(3):483-98.
9. Cigarran Guldris S, Gonzalez Parra E, Cases Amenos A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia.* 2017; 37(1):9-19.
10. Sabatino A, Regolisti G, Brusasco I, Cabassi A, Morabito S, Fiaccadori E. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2015; 30(6):924-33.
11. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological research.* 2013; 69(1):52-60.
12. Gut Microbiota Info. Gut Microbiota for Health: European Society of Neurogastroenterology and Motility. Disponível em: <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/about-gut-microbiota-info/>.
13. Aron-Wisniewsky J, Clement K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nature reviews Nephrology.* 2016; 12(3):169-81.
14. Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany).* 2016
15. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2017; 179:24-37.
16. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron.* 1996; 74(2):349-55.

17. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney international*. 2013; 83(2):308-15.
18. Mafra D, Barros AF, Fouque D. Dietary protein metabolism by gut microbiota and its consequences for chronic kidney disease patients. *Future microbiology*. 2013; 8(10):1317-23.
19. Wing MR, Patel SS, Ramezani A, Raj DS. Gut microbiome in chronic kidney disease. *Experimental physiology*. 2016; 101(4):471-7.
20. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014; 25(4):657-70.
21. Krishnamurthy VM, Wei G, Baird BC, Murtaugh M, Chonchol MB, Raphael KL, et al. High dietary fiber intake is associated with decreased inflammation and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2012; 81(3):300-6.
22. Wong J, Piceno YM, Desantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *American journal of nephrology*. 2014; 39(3):230-7.
23. Mafra D, Lobo JC, Barros AF, Koppe L, Vaziri ND, Fouque D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future microbiology*. 2014; 9(3):399-410.
24. Briskey D, Tucker P, Johnson DW, Coombes JS. The role of the gastrointestinal tract and microbiota on uremic toxins and chronic kidney disease development. *Clinical and experimental nephrology*. 2017; 21(1):7-15.
25. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2013; 37(1):1-6.
26. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016; 31(5):737-46.
27. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2015; 130(2):92-8.
28. Lekawanvijit S. Role of Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins in Cardiorenal Syndrome and Potential Treatment Modalities. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015; 79(10):2088-97.
29. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, Zhang S, Johnson C, Kimber C, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is Elevated in CKD and Correlates with Coronary Atherosclerosis Burden. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016; 27(1):305-13.
30. Moraes C, Fouque D, Amaral AC, Mafra D. Trimethylamine N-Oxide From Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease Patients: Focus on Diet. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2015; 25(6):459-65.
31. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT, Jefferies HJ, Szeto CC, John SG, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011; 6(1):133-41.

32. Kieffer DA, Piccolo BD, Vaziri ND, Liu S, Lau WL, Khazaeli M, et al. Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats. *American journal of physiology Renal physiology*. 2016; 310(9):F857-71.
33. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PloS one*. 2014; 9(12):e114881.
34. Chiavaroli L, Mirrahimi A, Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Darling PB. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European journal of clinical nutrition*. 2015; 69(7):761-8.
35. Rossi M, Johnson DW, Xu H, Carrero JJ, Pascoe E, French C, et al. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2015; 25(9):860-5.
36. Koppe L, Mafra D, Fouque D. Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney international*. 2015; 88(5):958-66.
37. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Advances in therapy*. 2010; 27(9):634-47.
38. Miranda Alatraste PV, Urbina Arronte R, Gomez Espinosa CO, Espinosa Cuevas Mde L. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutricion hospitalaria*. 2014; 29(3):582-90.
39. Natarajan R, Pechenyak B. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Renadyl) in dialysis patients. 2014; 2014:568571.
40. Wang IK, Wu YY, Yang YF, Ting IW, Lin CC, Yen TH, et al. The effect of probiotics on serum levels of cytokine and endotoxin in peritoneal dialysis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial microbes*. 2015; 6(4):423-30.
41. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clinical kidney journal*. 2015; 8(2):168-79.
42. Meijers BK, De Preter V, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010; 25(1):219-24.
43. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014; 9(9):1603-10.
44. Salmean YA, Segal MS, Pali SP, Dahl WJ. Fiber supplementation lowers plasma p-cresol in chronic kidney disease patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2015; 25(3):316-20.
45. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, Delcour JA, Courtin CM, Kuypers D, 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*. 2016; 11(4):e0153893.

46. Vaziri ND. Effect of Synbiotic Therapy on Gut-Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016; 11(2):199-201.
47. Nakabayashi I, Nakamura M, Kawakami K, Ohta T, Kato I, Uchida K, et al. Effects of synbiotic treatment on serum level of p-cresol in haemodialysis patients: a preliminary study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011; 26(3):1094-8.
48. Viramontes-Horner D, Marquez-Sandoval F, Martin-del-Campo F, Vizmanos-Lamotte B, Sandoval-Rodriguez A, Armendariz-Borunda J, et al. Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2015; 25(3):284-91.
49. Cruz-Mora J, Martinez-Hernandez NE, Martin del Campo-Lopez F, Viramontes-Horner D, Vizmanos-Lamotte B, Munoz-Valle JF, et al. Effects of a symbiotic on gut microbiota in Mexican patients with end-stage renal disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2014; 24(5):330-5.
50. Guida B, Germano R, Trio R, Russo D, Memoli B, Grumetto L, et al. Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014; 24(9):1043-9.
51. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016; 11(2):223-31.
52. Yamamoto S, Kazama JJ, Omori K, Matsuo K, Takahashi Y, Kawamura K, et al. Continuous Reduction of Protein-Bound Uraemic Toxins with Improved Oxidative Stress by Using the Oral Charcoal Adsorbent AST-120 in Haemodialysis Patients. *Scientific reports*. 2015; 5:14381.
53. Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Tsai CJ, Wu MS, Lee CC. Oral adsorbent AST-120 potentiates the effect of erythropoietin-stimulating agents on Stage 5 chronic kidney disease patients: a randomized crossover study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014; 29(9):1719-27.
54. Hatakeyama S, Yamamoto H, Okamoto A, Imanishi K, Tokui N, Okamoto T, et al. Effect of an Oral Adsorbent, AST-120, on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. *International journal of nephrology*. 2012; 2012:376128.