



Ingestão dietética de tirosina e fenilalanina e níveis plasmáticos de p-cresil sulfato em pacientes com doença renal crônica não dialisados


Dietary intake of tyrosine and phenylalanine, and p-cresyl sulfate plasma levels in non-dialyzed patients with chronic kidney disease

Autores


Andressa Louzada Frauche Fernandes¹ 

Natalia A. Borges^{1,2} 

Ana Paula Black³ 

Juliana dos Anjos² 

Greicielle Santos da Silva¹

Lia S. Nakao⁴ 

Denise Mafra^{1,2,3} 

¹Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Niterói, RJ, Brasil.

²Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Niterói, RJ, Brasil.

³Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Niterói, RJ, Brasil.

⁴Universidade Federal do Paraná, Departamento de Patologia Básica, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 24/10/2018.

Data de aprovação: 04/03/2020.

Correspondência para:

Denise Mafra.

E-mail: dmafra30@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0214>

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, gerando toxinas urêmicas, como o p-cresil sulfato (PCS), pela fermentação bacteriana dos aminoácidos tirosina (Tyr) e fenilalanina (Phe) da dieta. Assim, a dieta pode ser determinante nos níveis de toxinas urêmicas produzidos pela microbiota intestinal. O objetivo deste estudo foi avaliar a possível relação entre a ingestão de Tyr e Phe e os níveis plasmáticos de PCS em pacientes com DRC não dialisados.

Métodos: Foram avaliados 27 pacientes com DRC em tratamento conservador (estágios 3 e 4), sem intervenção nutricional prévia. A ingestão alimentar foi avaliada pelo recordatório alimentar de 24h (R-24h) de 3 dias, e a ingestão proteica também foi verificada através do Protein Nitrogen Appearance (PNA). Os níveis plasmáticos de PCS foram determinados por cromatografia líquida de fase reversa. **Resultados:** Os pacientes avaliados (TFG, $34,8 \pm 12,4$ mL/min, $54,2 \pm 14,3$ anos, IMC $29,3 \pm 6,1$ kg/m²) apresentaram ingestão média de proteína de $1,1 \pm 0,5$ g/kg/dia, Tyr de $4,5 \pm 2,4$ g/dia e Phe de $4,6 \pm 2,5$ g/dia. Os níveis plasmáticos de PCS ($20,4 \pm 15,5$ mg/L) foram elevados e positivamente associados à ingestão de Tyr ($r = 0,58$, $p = 0,002$) e Phe ($r = 0,53$, $p = 0,005$), mesmo após ajustes pela TFG e idade. **Conclusão:** Este estudo sugere que a dieta é um importante modulador dos níveis plasmáticos de toxinas urêmicas produzidas pela microbiota intestinal em pacientes com DRC não dialisados.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Alimentos, Dieta e Nutrição; Microbioma Gastrointestinal; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

Background: Patients with chronic kidney disease (CKD) present an imbalance of the gut microbiota composition, leading to increased production of uremic toxins like p-cresyl sulfate (PCS), product from bacterial fermentation of the amino acids tyrosine (Tyr) and phenylalanine (Phe) from the diet. Thus, diet may be a determinant in the uremic toxins levels produced by the gut microbiota. The aim of this study was to evaluate the possible relationship between Tyr and Phe intake and PCS plasma levels in non-dialysis CKD patients. **Methods:** Twenty-seven non-dialysis CKD patients (stages 3 and 4) without previous nutritional intervention were evaluated. The dietary intake was evaluated using a 24-hour recall, 3-day food record and protein intake was also estimated by Protein Nitrogen Appearance (PNA). The plasma levels of PCS were measured using reverse phase high performance liquid chromatography. **Results:** The evaluated patients (GFR, 34.8 ± 12.4 mL/min, 54.2 ± 14.3 years, BMI, 29.3 ± 6.1 kg/m²) presented mean protein intake of 1.1 ± 0.5 g/kg/day, Tyr of 4.5 ± 2.4 g/day and Phe of 4.6 ± 2.5 g/day. PCS plasma levels (20.4 ± 15.5 mg/L) were elevated and positively associated with both, Tyr ($r = 0.58$, $p = 0.002$) and Phe intake ($r = 0.53$, $p = 0.005$), even after adjustments for eGFR and age. **Conclusion:** This study suggests that the diet is an important modulator of the uremic toxins plasma levels produced by the gut microbiota, in non-dialysis CKD patients.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Diet, Food, and Nutrition; Gastrointestinal Microbiome; Cardiovascular Diseases.

INTRODUÇÃO

Com a progressão da doença renal crônica (DRC), a crescente incapacidade dos rins de manter a homeostasia e de excretar produtos do metabolismo expõe esses pacientes a elevado risco de morte por Doenças Cardiovasculares (DCV).¹⁻³ Dentre os inúmeros fatores envolvidos na progressão da DRC e na patogênese da DCV, estão os elevados níveis plasmáticos de toxinas urêmicas, resultado de alterações no perfil e no comportamento da microbiota intestinal e da incapacidade dos rins de depurar adequadamente esses metabólitos.⁴⁻⁸

A disponibilidade de nutrientes é fator chave capaz de modular a heterogeneidade e a atividade microbiana, podendo comprometer o equilíbrio da microbiota intestinal e alterar o perfil de metabólitos bacterianos.⁶ Ademais, metabólitos da microbiota intestinal podem alterar o pH luminal, a integridade da barreira intestinal e interferir na homeostase do hospedeiro.^{5,9-10} Dentre os filos que habitam o intestino, os Firmicutes e Bacteroidetes são os predominantes; portanto o equilíbrio entre eles é essencial para manter a interação adequada entre a microbiota intestinal e o hospedeiro.^{2,11-12}

As bactérias que compõem a microbiota intestinal têm diversas funções, como produzir energia, degradar polissacarídeos e aminoácidos extracelulares utilizando hidrolases, polissacaridases e desaminases, gerando produtos que atuam positiva ou negativamente sobre o organismo dos pacientes com DRC.^{2,10,13} Tais bactérias utilizam fibras dietéticas prebióticas como substrato para formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), os quais contribuem para a manutenção dos colonócitos e a regulação da resposta imune;¹⁴ por outro lado, a fermentação de proteínas provenientes da dieta gera metabólitos conhecidos como toxinas urêmicas.¹⁵⁻¹⁶

Ao chegar ao intestino grosso, proteínas e peptídeos da dieta sofrem despolimerização por proteases e peptidases de bactérias, gerando pequenos oligopeptídeos e aminoácidos que são disponibilizados para assimilação pela microbiota do cólon. Predominantemente na parte distal do cólon, os aminoácidos aromáticos tirosina (Tyr) e fenilalanina (Phe) são convertidos pela fermentação bacteriana em compostos como fenol e p-cresol, por meio de uma série de reações de desaminação, transaminação e descarboxilação. No fígado, o p-cresol é sulfatado e transformado em p-Cresil Sulfato (PCS).¹⁷ Importante papel metabólico vem sendo atribuído a essa toxina, e estudos mostram uma relação positiva entre os níveis séricos de PCS e eventos cardiovasculares em pacientes com DRC.^{10,18-19} Em virtude dos elevados níveis de PCS que têm sido observados em pacientes com DRC e de sua

relação com desfechos negativos, emerge a necessidade de avaliar a ingestão alimentar de Tyr e Phe em pacientes com DRC no tratamento conservador e a sua influência sobre os níveis plasmáticos dessa toxina urêmica.

MATERIAL E MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foi conduzido um estudo transversal envolvendo 27 pacientes com DRC nos estágios 3 e 4 que procuraram atendimento no Ambulatório de Nutrição Renal da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal Fluminense (UFF) e que foram incluídos no estudo previamente publicado pelo nosso grupo de pesquisa.²⁰

Foram excluídos pacientes com AIDS, câncer, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças hepáticas ou fumantes, além daqueles pacientes que utilizavam prebióticos, probióticos, simbióticos ou antibióticos nos últimos 3 meses. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, estágios de DRC entre 3 e 4 e sem prévio aconselhamento nutricional. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense sob número 26698914.7.0000.5243 e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR

A ingestão alimentar dos participantes foi estimada por uma nutricionista através do Recordatório Alimentar de 24 horas (R24h) de três dias diferentes, incluindo um dia do fim de semana. Para quantificar a ingestão dietética de proteínas, fibras totais, Tyr e Phe, os dados obtidos pelo R24h foram reunidos em uma planilha do software Microsoft Office Excel (2007) e as variáveis de interesse foram calculadas com base na Tabela de Composição de Alimentos da National Agricultural Library versão 3.9.5.1²¹ e da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos.²² Além disso, a ingestão proteica também foi estimada através do Protein Nitrogen Appearance (PNA),²³ corrigido pelo peso atual, de acordo com as fórmulas descritas no Quadro 1.²³ Foi realizada a soma da ingestão de Tyr e Phe e o resultado foi normalizado pelo peso corporal para tornar possível a comparação com a recomendação do Institute of Medicine, que não traz os valores de ingestão isolados para cada um desses aminoácidos.²⁴

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL

O estado nutricional dos pacientes foi avaliado utilizando-se os seguintes parâmetros antropométricos: peso

QUADRO 1 EQUAÇÕES PARA ESTIMATIVA DO PNA DURANTE A FASE NÃO DIALÍTICA DA DRC

Cálculo de nitrogênio ureico Urinário	Cálculo de proteína ingerida
1) NUU = VU x (UU ÷ 2,14)	2) PNA (g ptn/dia) = [NUU + (0,0031g N x kg)] x 6,25

NUU: nitrogênio ureico urinário; VU: volume urinário de 24 h (L); UU: ureia urinária (g/L);

PNA: proteína ingerida g/dia; N: nitrogênio.

Fonte: National Kidney Foundation.²³

corporal (kg), aferida em balança FILIZOLA® calibrada, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg. Os indivíduos foram orientados a se posicionar no centro da base da balança, com pés juntos, descalços, com roupas leves e braços unidos às laterais do corpo; a estatura (m) foi mensurada com auxílio de estadiômetro acoplado à balança referida anteriormente, com o indivíduo em pé, com corpo ereto, descalço, com os braços juntos às laterais do corpo e com os olhos fixos na linha do horizonte. Após a obtenção dessas informações, o índice de massa corporal (IMC) foi obtido pela razão entre o peso corporal atual (kg) e a estatura (m) elevada ao quadrado (kg/m²) e a determinação do estado nutricional baseou-se nas definições propostas pela World Health Organization.²⁵

O percentual de gordura corporal total (% gordura) e de massa magra corporal total (% massa magra) foram mensurados por absorciometria com raios X de dupla energia - DXA, modelo Lunar Prodigy Advance Plus, da marca General Electric Madison, Wisconsin, USA. As análises foram realizadas no Laboratório de Avaliação Nutricional da UFF (LANUFF) e os valores obtidos foram comparados com os parâmetros de Lohman *et al.*²⁶

DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE ROTINA

Os parâmetros bioquímicos de rotina, como glicemia, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol total, HDL, triglicerídeos, albumina, sódio, potássio e fósforo foram medidos por kits Bioclin® (Bioclin BS-120 Chemistry Analyzer) no Laboratório de Nutrição Experimental da UFF (LABNE). Os valores para LDL-c foram obtidos pela equação de Friedewald *et al.*²⁷ A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela equação CKD-Epi.²⁸ Todos os parâmetros bioquímicos foram classificados de acordo com os referenciais da Merck Sharp & Dohme Corp²⁹ e da Sociedade Brasileira de Cardiologia.³⁰

DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE PCS

A avaliação dos níveis plasmáticos de PCS total foi realizada por Cromatografia Líquida de Fase Reversa (Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography –RP-HPLC, Shimadzu, Zellik, Bélgica) conectada ao detector de fluorescência, conforme descrito por Borges *et al.*³¹ Os níveis plasmáticos médios de PCS obtidos foram

comparados com as referências do European Uremic Solutes Database (EuTox).³²

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a distribuição das variáveis. Os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartilico). As correlações entre as variáveis foram avaliadas por meio da correlação de Spearman Rho ou do coeficiente de Pearson, dependendo da distribuição da amostra. Foi realizada uma análise multivariada para avaliar os fatores associados aos níveis de toxina urêmica. A significância estatística foi aceita como $p \leq 0,05$ e as análises foram realizadas por meio do software SPSS Statistics for Windows, versão 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

A idade dos pacientes estudados variou entre 29 a 77 anos e 48% eram do gênero masculino. Segundo a TFG, 63% dos pacientes encontravam-se no estágio 3 da DRC, sendo 29,6% no estágio 3a e 33,4% no estágio 3b, enquanto 37% foram classificados no estágio 4 da doença. As principais comorbidades foram hipertensão (96,3%), seguida de dislipidemias (37%) e diabetes mellitus (29,6%). As características antropométricas e demográficas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

De acordo com o IMC, 44% dos pacientes estavam obesos (IMC > 30 kg/m²), 26% apresentavam sobrepeso, 26% eutrofia e apenas um paciente apresentou magreza. De acordo com o percentual de

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES NOS ESTÁGIOS 3 E 4 DA DRC

Variáveis	Valores
Idade (anos)	54,2 ± 14,3
Peso (kg)	78,2 ± 18,2
Estatura (m)	1,6 ± 0,1
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	29,3 ± 6,1
% Gordura corporal	36,3 ± 8,0
% Massa magra	59,0 ± 9,0

Resultados apresentados como Média ± DP.

gordura corporal, 89% dos pacientes (48% mulheres e 41% homens) estavam com valores elevados de acordo com os valores de referência.²⁶

Os parâmetros bioquímicos de rotina e as concentrações plasmáticas da toxina urêmica PCS são apresentados na Tabela 2. As concentrações plasmáticas médias de PCS total estavam elevadas em comparação aos valores médios normais (indivíduos sem DRC) apresentados na base de dados EUTox (1,87mg/L ±2,31mg/L).³²

Os valores referentes à ingestão de proteínas, bem como de fibras totais, Tyr e Phe obtidos pelo R24h e pelo PNA estão descritos na Tabela 3. A ingestão de proteínas encontrada tanto pelo R24h quanto pelo PNA mostrou-se acima das recomendações para pacientes em tratamento conservador³³ (ressalta-se aqui que esses pacientes ainda não haviam recebido prescrição de dieta hipoproteica). A ingestão de fibras totais também estava abaixo do recomendado.³⁴ A ingestão diária de Tyr+Phe foi superior às recomendações para indivíduos saudáveis de acordo com Dietary Reference Intakes.²⁴

Houve correlação positiva entre os níveis plasmáticos de PCS e a ingestão de Tyr ($r = 0,58, p = 0,002$) (Figura 1) e Phe ($r = 0,53, p = 0,005$) (Figura 2), que se mantiveram mesmo após o ajuste por TFG e idade (Tabela 4). Ressalta-se aqui que os níveis plasmáticos dessas toxinas aumentam com a progressão da falência renal.

TABELA 2 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE ROTINA E NÍVEIS MÉDIOS DE PCS E TFG DOS PACIENTES NOS ESTÁGIOS 3 E 4 DA DRC

Variáveis	Valores
Glicose (mg/dL)	106,5 ± 54,3
Creatinina (mg/dL)	2,2 ± 0,9
Ureia (mg/dL)	71,3 ± 28,4
TFG (ml/min/1,73m ²)	34,8 ± 12,4
Ácido úrico (mg/dL)	6,4 ± 1,3
Colesterol total (mg/dL)	184,0 ± 46,0
HDL (mg/dL)	52,1 ± 14,4
Triglicérides (mg/dL)	146,5 ± 62,2
LDL (mg/dL)	102,7 ± 38,2
VLDL (mg/dL)	29,3 ± 12,4
Albumina (g/dL)	3,7 ± 0,3
Potássio (mmol/L)	4,3 ± 0,6
Fósforo (mg/dL)	3,5 ± 1,3
PCS (mg/L)	20,4 ± 15,5

TFG: taxa de filtração glomerular; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; PCS: p-cresil sulfato. Resultados apresentados como Média ± DP.

TABELA 3 INGESTÃO ALIMENTAR DE PROTEÍNAS, FIBRAS TOTAIS, TYR E PHE DOS PACIENTES NOS ESTÁGIOS 3 E 4 DA DRC

Variáveis	Média	Recomendações
PNA (g/kg/dia)	1,0 ± 0,4	0,6 - 0,8
Proteína (g/kg/dia)	1,1 ± 0,5	0,6 - 0,8 ^a
Fibra (g/dia)	22,4 ± 8,1	25 - 30 ^b
Tyr (g/dia)	4,5 ± 2,4	-
Phe (g/dia)	4,6 ± 2,5	-
Total Tyr + Phe (g/kg/dia)	0,12 ± 0,06	0,033g/kg/dia ^c

Resultados apresentados como Média ± DP.

^aKDOQI³³

^bAmerican Dietetic Association³⁴

^cInstitute of Medicine²⁴

Figura 1. Correlação entre os níveis plasmáticos de PCS e a ingestão de Tyr ($r=0,58; p=0,002$).

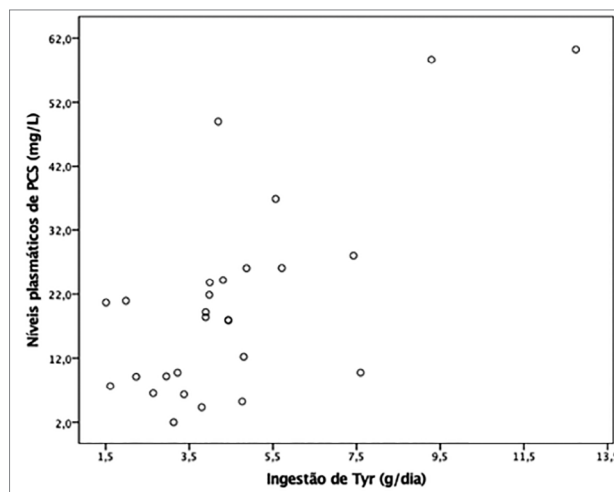


Figura 2. Correlação entre os níveis plasmáticos de PCS e a ingestão de Phe ($r = 0,53; p = 0,005$).

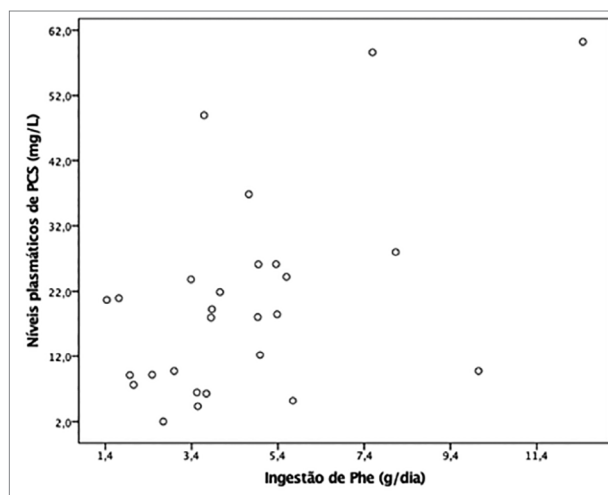


TABELA 4 ANÁLISE MULTIVARIADA DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POSSÍVEIS PREDITORES DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE PCS

Variáveis	β -coeficient	p-value
Idade	-0,02	0,89
TFG	-0,36	0,008
Tyr	0,52	0,001
Phe	0,39	0,007

TFG: taxa de filtração glomerular; Tyr: tirosina; Phe: fenilalanina.

DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou correlação positiva entre a ingestão de Tyr e Phe e os níveis plasmáticos de PCS em pacientes com DRC não dialisados. Também foi observada ingestão diária superior às recomendações dietéticas desses aminoácidos para indivíduos saudáveis, tanto pelo método do R24h quanto pelo PNA.²⁴ Esses achados ajudam a elucidar a relação entre a ingestão alimentar e a produção de toxinas urêmicas pela microbiota intestinal, o que por conseguinte reforça a importância da implantação de estratégias nutricionais no retardo da progressão da DRC e no desfecho cardiovascular, visto que as toxinas urêmicas são importantes preditores de tais eventos.

Em contrapartida, Brito *et al.* (2016) não encontraram associação entre os níveis da toxina urêmica indoxil sulfato e a ingestão do seu precursor, o aminoácido triptofano, em pacientes em hemodiálise. No entanto, os autores observaram que a ingestão de proteínas estava abaixo do recomendado para esses pacientes e a ingestão de triptofano, próxima às recomendações da Dietary Reference Intakes (DRI),³⁵ diferentemente dos pacientes do presente estudo, que apresentaram ingestão elevada de proteína (para pacientes com DRC em tratamento conservador) e dos aminoácidos investigados. Toden *et al.* (2005) relataram aumento na produção de toxinas urêmicas, incluindo o PCS, em ratos alimentados com dieta hiperproteica.³⁶

Vale ressaltar que vários estudos mostram que PCS está envolvido com piora da função renal, aumento de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com DRC. Liabeuf *et al.* (2010) encontraram níveis séricos elevados de PCS em 139 indivíduos nos últimos estágios da DRC (especialmente a partir do estágio 4) e apontaram que a relação entre PCS e a mortalidade foi independente de outras causas etiológicas.³⁷ O PCS também tem sido associado com a progressão da DRC³⁸ e, além disso, apresenta correlação com o aumento da rigidez vascular,³⁹ doença cardiovascular e mortalidade em indivíduos no estágio 5 da DRC.⁴⁰

A partir do estágio 3, o substancial comprometimento das funções renais provoca a retenção plasmática de diversos metabólitos, estabelecendo a chamada síndrome urêmica ou uremia.⁶ Esses compostos são classificados como toxinas por apresentarem concentrações séricas elevadas, estabelecendo interações deletérias sobre uma série de atividades orgânicas.¹ Para produção de PCS, as bactérias anaeróbias devem fermentar os aminoácidos Tyr e Phe,² provenientes de fontes dietéticas proteicas como carnes, frangos, queijos, ovos e leite.²¹ No intestino, os microrganismos os convertem a ácido 4-hidroxifenilacético e posteriormente a p-cresol,¹ que é sulfatado na camada submucosa, resultando em PCS.^{2,15-17} Sua presença na circulação estimula a resposta inflamatória pela ativação de leucócitos, liberação de citocinas, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), estresse oxidativo e danos ao endotélio, promovendo aterosclerose.^{4,9}

Além disso, a alta concentração plasmática de ureia detectada entre os participantes deste estudo (como esperado para pacientes nos estágios da DRC em que se encontravam) é responsável pelo aumento nas concentrações de ureia no lúmen intestinal, alterando o meio bioquímico e contribuindo para o crescimento de espécies de bactérias mais adaptadas a esse substrato, sendo assim um dos fatores que contribuem para a disbiose e o aumento da síntese de toxinas urêmicas na DRC.¹⁰ Essa interação entre uremia e alterações intestinais foi analisada por Vaziri *et al.*,⁴¹ a fim de determinar se os produtos da degradação da ureia no intestino exerciam influência sobre a integridade da mucosa. Com efeito, houve alteração nas células da barreira intestinal, e esses achados ajudam a esclarecer os fatores que desencadeiam perturbações que a tornam mais permeável à difusão de toxinas do lúmen intestinal para circulação sistêmica.^{9,41}

Uma característica importante da terapêutica nutricional durante a fase não dialítica é a adoção da dieta hipoproteica, que consequentemente reduz a oferta de compostos nitrogenados ao intestino.² Black *et al.*²⁰ investigaram a influência da dieta hipoproteica (0,6g/kg/d) sobre o perfil microbiano e nos níveis plasmáticos de toxinas urêmicas em pacientes portadores de DRC em tratamento conservador e encontraram redução significativa nos níveis de PCS no grupo de pacientes que apresentaram boa adesão à dieta hipoproteica, além de alterações no perfil de sua microbiota intestinal. Em outro estudo, Marzocco *et al.* (2013) mostraram que a prescrição de dieta muito restrita em proteínas (0,3 g/kg/d, suplementada com

ceto-análogos e aminoácidos essenciais), reduziu os níveis de indoxil sulfato em pacientes com DRC em tratamento conservador.⁴² No entanto, tais estudos não avaliaram a ingestão dos aminoácidos precursores das toxinas urêmicas.

Adicionalmente, outra abordagem que pode favorecer o paciente com DRC é a oferta de fibras dietéticas, um importante substrato para as bactérias colônicas simbióticas.⁴³ Sua relevância foi apontada por Dominianni *et al.*,⁴⁴ ao realizarem o sequenciamento genético da microbiota de 82 indivíduos e observarem que a ingestão de fibras modulou o perfil bacteriano. No caso dos participantes deste estudo, a ingestão de fibras estava abaixo das recomendações, prejudicando a sua disponibilidade como substrato para as bactérias intestinais. Além da influência dos hábitos alimentares ocidentais,⁴⁵ a ingestão de fibras nesses pacientes pode estar comprometida em decorrência do controle da hipercalemia, visto que o potássio está presente em elevadas quantidades em frutas e hortaliças, que também são importantes fontes de fibras.^{19,46} Vale ressaltar que, independentemente dessa restrição, os pacientes do presente estudo não tinham, até o momento, recebido orientação nutricional, o que pode justificar a ingestão quantitativa e qualitativamente inadequada frente ao quadro da DRC.

Diante do exposto, é interessante ressaltar que a intervenção dietética na DRC, tendo como alvo a saúde intestinal, pode exercer relevante papel na homeostase desses pacientes, bem como no desenvolvimento de comorbidades. Neste contexto, Moradi *et al.*⁴⁷ ressaltam a relevância de tratamentos adjuvantes que atentem para fontes exógenas de precursores de toxinas urêmicas, a fim de minimizar a sua produção pelas bactérias colônicas, com o objetivo de diminuir a exposição desses pacientes a doenças cardiovasculares.

Este estudo deparou-se com algumas limitações durante a sua execução. Em primeiro lugar, os dados foram obtidos a partir de uma reduzida amostra populacional de portadores de DRC, carecendo de um número mais expressivo para fortalecer os presentes achados. Em segundo lugar, a respeito do R24h, a acurácia na obtenção dos dados depende da memória do entrevistado. Para superar tal limitação, a técnica do PNA foi utilizada para mensurar a ingestão proteica com maior acurácia. Apesar disso, o R24h é um método subjetivo validado e extensamente utilizado em estudos relativos à ingestão alimentar.⁴⁸

Em terceiro lugar, por ter sido realizado um estudo transversal, os níveis plasmáticos de PCS foram mensurados uma única vez, sem explorar as variáveis intraindividuais dos participantes. Por fim, a análise observacional não permite modular a ingestão alimentar para identificar mais precisamente os efeitos das variáveis dietéticas sobre a produção de toxinas urêmicas. Ademais, observa-se uma escassez de trabalhos referentes à ingestão de Tyr e Phe e a sua relação com os níveis plasmáticos de PCS, sendo necessária a condução de mais estudos.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que a ingestão alimentar de Tyr e Phe pode representar importante fator capaz de influenciar os níveis plasmáticos de PCS, ressaltando o papel da dieta na modulação de metabólitos provenientes da microbiota intestinal e sugerindo que, além do controle quantitativo da ingestão de proteínas no tratamento conservador da DRC, atenção deve ser dada também ao perfil de aminoácidos da dieta. Salienta-se assim a relevância de intervenções nutricionais específicas para esses pacientes como componente essencial do seu tratamento, a fim de promover melhor qualidade de vida e amenizar os desfechos da doença.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ). Agradecimentos ao Laboratório de Nutrição Experimental da UFF (LABNE).

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Andressa Louzada Frauche Fernandes, Natalia A. Borges, Ana Paula Black, Juliana dos Anjos, Greicielle Santos da Silva, Lia S. Nakao e Denise Maфра contribuíram substancialmente na concepção ou no desenho do trabalho; na coleta, análise ou interpretação dos dados; redação do trabalho ou na sua revisão crítica; aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Liabeuf S, Drüeke TB, Massy ZA. Protein-bound uremic toxins: new insight from clinical studies. *Toxins (Basel)*. 2011 Jul;3(7):911-9.
- Mafra D, Barros AF, Fouque D. Dietary protein metabolism by gut microbiota and its consequences for chronic kidney disease patients. *Future Microbiol*. 2013 Oct;8(10):1317-23.
- Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K, Dehaen W, Vanrenterghem Y, Hoylaerts ME, et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *Am J Kidney Dis*. 2009 Nov;54(5):891-901.
- Barros AF, Borges NA, Ferreira DC, Carmo FL, Rosado AS, Fouque D, et al. Is there interaction between gut microbial profile and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients?. *Future Microbiol*. 2015;10(4):517-26.
- 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 Microbiol*. 2014;9(3):399-410.
- Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS, et al. Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am J Kidney Dis*. 2016 Mar;67(3):483-98.
- Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: prevention and treatment of common complications. *Am Fam Physician*. 2004 Nov;70(10):1921-28.
- Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Nov;21(6):587-92.
- 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May;31(5):737-46.
- 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 bacteria in ESRD. *Am J Nephrol*. 2014;39(3):230-37.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Aug;104(34):13780-85.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010 Jul;90(3):859-904.
- Rakoff-Nahoum S, Foster KR, Comstock LE. The evolution of cooperation within the gut microbiota. *Nature*. 2016 May;533(7602):255-9.
- Vinolo MAR. Efeitos dos ácidos graxos de cadeia curta sobre os neutrófilos [dissertation]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo - USP; 2010.
- Velasquez MT, Centron P, Barrows I, Dwivedi R, Raj DS. Gut microbiota and cardiovascular uremic toxicities. *Toxins (Basel)*. 2018 Jul;10(7):E287.
- Stockler-Pinto MB, Fouque D, Soulage CO, Croze M, Mafra D. Indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease: could these toxins modulate antioxidant Nrf2-Keap1 pathway?. *J Ren Nutr*. 2014 Sep;24(5):286-91.
- Gryp T, Vanholder R, Vanechoutte M, Glorieux G. P-cresyl sulfate. *Toxins (Basel)*. 2017 Jan;9(2):52.
- Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Oct;4(10):1551-58.
- Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in CKD: challenges and opportunities. *Transl Res*. 2017 Jan;179:24-37.
- Black AP, Anjos JS, Cardozo L, Carmo FL, Dolenga, CJ, Nakao LS, et al. Does low-protein diet influence the uremic toxin serum levels from the gut microbiota in non-dialysis chronic kidney disease patients?. *J Ren Nutr*. 2018 May;28(3):208-14.
- Department of Agriculture (USDA). National Agricultural Library [Internet]. USDA Food composition databases [Internet]. Washington, DC: USDA; 2018; [cited 2018 sep 23]. Available from: <http://ndb.nal.usda.gov/>
- Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO. 4a ed. Campinas (SP): UNICAMP; 2011.
- National Kidney Foundation (NKF). Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure: kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jun;35(6 Suppl 2):141-1.
- National Academies Press (NAP). Food and nutrition board. Dietary reference intakes (DRI): the essential guide to nutrient requirements [Internet]. Washington, DC: NAP; 2006; [cited 2018 sep 30]. Available from: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIessentialGuideNutReq.pdf
- World Health Organization (WHO). Global database on body mass index: BMI classification [Internet]. Geneva: WHO; 2006; [cited 2018 sep 23]. Available from: <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1991.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May;150(9):604-12.
- Padilla O. Exames de sangue: valores normais [Internet]. Kenilworth, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp; 2018; [cited 2018 oct 1]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/ap%C3%AAdices/valores-laboratoriais-normais/exames-de-urina-valores-normais>
- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune NA, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2017; [cited 2018 sep 23]; 109(2 Suppl 1):1-76. Available from: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_diretriz_de_dislipidemias.pdf
- Borges NA, Mafra D, Stockler-Pinto MB. Efeitos da suplementação com probióticos sobre o perfil da microbiota intestinal e inflamação de pacientes renais crônicos em hemodiálise [dissertation]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense - UFF; 2016.
- European Uremic Solutes Database. EUTox-db [Internet]. 2014; [cited 2018 sep 29]. Available from: <http://eutoxdb.odeesoftware.com/statistics.php>
- Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jan;35(1 Suppl 2):S66-S70.
- Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: Health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*. 2008 Oct;108(10):1716-31.
- Brito JS, Borges NA, Dolenga CJ, Carraro-Eduardo JC, Nakao LS, Mafra D. Is there relationship between tryptophan dietary intake and plasma levels of indoxyl sulfate in chronic kidney disease patients on hemodialysis?. *J Bras Nefrol*. 2016 Dec;38(4):396-402.
- Toden S, Bird AR, Topping DL, Conlon MA. Resistant starch attenuates colonic DNA damage induced by higher dietary protein in rats. *Nutr Cancer*. 2005;51(1):45-51.
- Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, et al. Free p-cresylsulfate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1183-91.
- Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. P-cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):938-47.

39. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, Stanton T, Vesey DA, Coombes JS, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. *Arch Med Res.* 2014 May;45(4):309-17.
40. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Mar;69(6):1081-87.
41. Vaziri ND, Goshtasbi N, Yuan J, Jellbauer S, Moradi H, Raffatellu M, et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol.* 2012;36(5):438-43.
42. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Tartaglia D, et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2013;35(1-3):196-201.
43. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016 Feb;65(2):330-9.
44. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, Pei Z, Yang L, Hayes RB, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS ONE.* 2015 Apr;10(4):e0124599.
45. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa: proceedings of the national academy of sciences of the United States of America. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(33):14691-6.
46. Riella MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos.* 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
47. Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;38(2):136-48.
48. Freedman LS, Commins JM, Moler JE, Arab L, Baer DJ, Kipnis V, et al. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for energy and protein intake. *Am J Epidemiol.* 2014 Jul;180(2):172-88.