



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO**

**DANIELLA DE OLIVEIRA COUTINHO**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE UM NUTRACÊUTICO  
COM POTENCIAL SIMBIÓTICO E TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO  
RENAL EM UM MODELO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA INDUZIDA POR  
NEFRECTOMIA <sup>5/6</sup>**

João Pessoa

2025

**DANIELLA DE OLIVEIRA COUTINHO**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE UM NUTRACÊUTICO  
COM POTENCIAL SIMBIÓTICO E TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO  
RENAL EM UM MODELO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA INDUZIDA POR  
NEFRECTOMIA <sup>5/6</sup>**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Departamento de Nutrição da Universidade  
Federal da Paraíba, como requisito obrigatório  
para a aquisição do título de Bacharel em  
Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. José Luiz de Brito Alves

João Pessoa

2025

**Catálogo na publicação  
Seção de Catalogação e Classificação**

C871a Coutinho, Daniella de Oliveira.

Avaliação dos efeitos da suplementação de um  
nutracêutico com potencial simbiótico e treinamento  
físico sobre a função renal em um modelo de doença  
renal crônica induzida por nefrectomia ? / Daniella de  
Oliveira Coutinho. - João Pessoa, 2025.

40 f. : il.

Orientador : José Luiz de Brito Alves.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Função renal. 2. Treinamento Físico. 3.  
Probióticos. 4. Compostos Bioativos. I. Alves, José  
Luiz de Brito. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 612.465

DANIELLA DE OLIVEIRA COUTINHO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE UM NUTRACÊUTICO  
COM POTENCIAL SIMBIÓTICO E TREINAMENTO FÍSICO SOBRE A FUNÇÃO  
RENAL EM UM MODELO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA INDUZIDA POR  
NEFRECTOMIA <sup>5/6</sup>**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da  
Universidade Federal da Paraíba, como requisito obrigatório para a obtenção do título  
de Bacharel em Nutrição, com linha específica em Nutrição Experimental.

Aprovado em 19 de setembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

*Prof. Dr. José Luiz de Brito Alves*

Prof. Dr. José Luiz de Brito Alves

(CCS/DN/UFPB)



Prof. Dr. Alexandre Coelho Serquiz

(CCS/DN/UFPB)



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Jailane de Souza Aquino Perazzo  
(CCS/DN/UFPB)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, que me sustentou ao longo de toda esta trajetória com a certeza de que um dia eu alcançaria meu propósito. À minha mãe, **Djane de Oliveira Coutinho**, que sempre se desdobrou para fazer o possível, e tantas vezes o impossível, para criar seus três filhos. Um dia, espero ser o exemplo de mãe, mulher e força que você é. Você merece todas as coisas boas que a vida puder oferecer, e um dos meus maiores desejos é poder, um dia, lhe proporcionar isso. À minha irmã e melhor amiga, **Gabriella de Oliveira Coutinho**, que, mesmo diante de todas as dificuldades e limitações que enfrentamos, nunca mediu esforços para que eu pudesse viver estes quatro anos de graduação com mais tranquilidade, permitindo que eu me dedicasse plenamente aos estudos. Um dia, espero, e sei que conseguirei retribuir tudo o que você fez por mim. Ao meu irmão, **Roberto Carlos Brito Coutinho Júnior**, que mesmo sendo o caçula, sempre esteve pronto para me apoiar com maturidade e generosidade. Tenho plena certeza de que será um homem, esposo, pai e profissional incrível, pois já demonstra, com clareza, os sinais do seu amadurecimento contínuo. Ao meu pai, **Roberto Carlos Brito Coutinho**, que sempre esteve comigo em meu coração. Dizer que ele não esteve presente na minha trajetória seria uma injustiça, pois foi justamente nos momentos mais difíceis que senti sua presença com mais força. Mesmo ausente fisicamente, foi nele que encontrei motivação, coragem e sentido para seguir. A pessoa que me tornei hoje carrega muito do que ele foi e do que ainda representa para mim. Às amigas e irmãs de alma que conquistei durante a graduação, Fernanda, **Isabelle**, **Yasmim**, **Thais** e **Gabrielle** que se tornaram minha verdadeira fortaleza tornando essa jornada mais leve com muito respeito e apoio. Ao meu orientador, **José Luiz**, pela confiança depositada em meu potencial e pelo incentivo durante esses anos. Pode parecer simples, mas a forma como o senhor me acolheu em seu laboratório teve um impacto profundo em mim. Gostaria que todo estudante tivesse a oportunidade de contar com um orientador tão humano, humilde e inspirador como o senhor. Às minhas eternas companheiras de laboratório, Micaelle, Deborah e Fernanda, que me acolheram com tanto carinho e cujas contribuições foram fundamentais para o meu amadurecimento pessoal e científico. Ao pessoal do **LaNuCaM**, que dividiu comigo conhecimento, risadas e aprendizado, fazendo o ambiente do laboratório um lugar especial para crescer. A todos os **professores do Departamento de Nutrição**, que contribuíram para a minha formação com ensinamentos e exemplos que levarei pra vida. À **Universidade Federal da Paraíba**, pela estrutura e oportunidades oferecidas, que possibilitaram a concretização deste trabalho e a minha evolução como profissional.

A Deus, à minha família, e ao meu pai, cuja ausência se tornou presença em cada superação, e  
cuja memória vive em tudo que me tornei.

Dedico

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública global que afeta cerca de 10% da população mundial e se caracteriza pela perda progressiva e irreversível da função renal. Entre os principais fatores associados ao desenvolvimento e agravamento da DRC estão doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e obesidade, além do envelhecimento populacional. A disbiose intestinal, alteração do equilíbrio da microbiota, tem sido apontada como um importante mecanismo que contribui para a progressão da DRC, devido à produção de toxinas urêmicas (TUs). Nesse contexto, intervenções que modulam a microbiota intestinal surgem como potenciais estratégias terapêuticas para retardar a progressão da doença. Este estudo investigou os efeitos combinados da suplementação com um nutracêutico, composto por cepas probióticas de *Limosilactobacillus fermentum* (139, 263 e 296), quercetina e resveratrol, associada à prática de exercício físico aeróbico, sobre a função renal de ratos *Wistar* submetidos à nefrectomia 5/6 para indução da DRC. Os animais foram divididos em três grupos experimentais: DRC (n=6), DRC + nutracêutico (n=6) e DRC + nutracêutico + treinamento físico (n=6). Ao final do protocolo, o grupo DRC apresentou maior ganho de peso corporal em comparação aos demais. A suplementação com o nutracêutico reduziu significativamente esse aumento ( $43,54 \pm 11,7$  vs.  $61,52 \pm 9,6$ ,  $p = 0,0186$ ), efeito também observado no grupo DRC + NUT + TF ( $46,21 \pm 8,4$ ,  $p = 0,0456$  vs.  $61,52 \pm 9,6$ ,  $p = 0,0456$ ). Em relação à função renal, o grupo DRC + NUT apresentou maiores níveis séricos de creatinina ( $1,39 \pm 0,43$  vs.  $0,43 \pm 0,10$  mg/dL;  $p < 0,001$ ), ureia ( $194,3 \pm 78,1$  vs.  $52,5 \pm 16,9$ ,  $p = 0,003$ ) e proteínas totais ( $110,5 \pm 5,93$  vs.  $89,20 \pm 6,67$ ,  $p < 0,0001$ ) quando comparado ao grupo DRC, além da redução significativa do clearance de creatinina (Clcr) ( $0,35 \pm 0,33$  vs.  $1,09 \pm 0,58$ ,  $p = 0,0153$ ). Por outro lado, a associação do nutracêutico ao treinamento físico demonstrou não apresentar efeitos prejudiciais, apresentando menores níveis de creatinina sérica ( $0,58 \pm 0,08$  vs.  $1,39 \pm 0,43$ ,  $p = 0,0002$ ), e de proteinúria ( $87,27 \pm 3,47$  vs.  $110,5 \pm 5,93$ ,  $p < 0,0001$ ). O volume urinário e o balanço hídrico não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Em conclusão, os resultados sugerem que a suplementação isolada com o nutracêutico pode ter imposto sobrecarga renal, enquanto sua associação ao exercício físico mostrou potencial em atenuar o dano renal e preservar a função dos animais com DRC.

Palavras-chave: Função renal. Treinamento Físico. Probióticos. Compostos Bioativos.

## ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem that affects about 10% of the world's population and is characterized by the progressive and irreversible loss of renal function. Among the main factors associated with the development and worsening of CKD are noncommunicable chronic diseases such as diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), and obesity, in addition to population aging. Intestinal dysbiosis, an imbalance in the microbiota, has been identified as an important mechanism that contributes to CKD progression due to the production of uremic toxins. In this context, interventions that modulate the intestinal microbiota emerge as potential therapeutic strategies to delay disease progression. This study investigated the combined effects of supplementation with a nutraceutical composed of probiotic strains of *Limosilactobacillus fermentum* (139, 263, and 296), quercetin, and resveratrol, associated with aerobic physical exercise, on renal function in Wistar rats submitted to 5/6 nephrectomy to induce CKD. The animals were divided into three experimental groups: CKD (n=6), CKD + nutraceutical (n=6), and CKD + nutraceutical + physical training (n=6). At the end of the protocol, the CKD group showed greater body weight gain compared to the others. Nutraceutical supplementation significantly reduced this increase ( $43.54 \pm 11.7$  vs.  $61.52 \pm 9.6$ ,  $p = 0.0186$ ), an effect also observed in the CKD + NUT + TF group ( $46.21 \pm 8.4$ ,  $p = 0.0456$  vs.  $61.52 \pm 9.6$ ). Regarding renal function, the CKD + NUT group showed higher serum levels of creatinine ( $1.39 \pm 0.43$  vs.  $0.43 \pm 0.10$  mg/dL;  $p < 0.001$ ), urea ( $194.3 \pm 78.1$  vs.  $52.5 \pm 16.9$ ,  $p = 0.003$ ), and total proteins ( $110.5 \pm 5.93$  vs.  $89.20 \pm 6.67$ ,  $p < 0.0001$ ) when compared to the CKD group, in addition to a significant reduction in creatinine clearance ( $0.35 \pm 0.33$  vs.  $1.09 \pm 0.58$ ,  $p = 0.0153$ ). On the other hand, the association of the nutraceutical with physical training did not show harmful effects, presenting lower serum creatinine levels ( $0.58 \pm 0.08$  vs.  $1.39 \pm 0.43$ ,  $p = 0.0002$ ) and proteinuria ( $87.27 \pm 3.47$  vs.  $110.5 \pm 5.93$ ,  $p < 0.0001$ ). Urine volume and water balance did not present significant differences among the groups. In conclusion, the results suggest that isolated supplementation with the nutraceutical may have imposed renal overload, whereas its association with physical exercise showed potential to attenuate renal damage and preserve kidney function in animals with CKD.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease. Physical Training. Probiotics. Bioactive Compounds.

## SUMÁRIO

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO                                                                             | 10 |
| 2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA                                                                 | 12 |
| 2.2 EIXO ENTERO-RENAL                                                                    | 13 |
| 2.3 USO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA DRC                                 | 16 |
| 2.4 TREINAMENTO FÍSICO NA DRC                                                            | 18 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS                                                                   | 21 |
| 3.1 ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS                                                            | 21 |
| 3.2 DESENHO EXPERIMENTAL                                                                 | 21 |
| 3.3 NUTRACÊUTICO                                                                         | 21 |
| 3.4 TREINAMENTO FÍSICO                                                                   | 22 |
| 3.5 MENSURAÇÃO DO PESO E CONSUMO DIETÉTICO E HÍDRICO                                     | 22 |
| 3.6 NEFRECTOMIA 5/6                                                                      | 22 |
| 3.7 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS                                                 | 23 |
| 3.8 MEDIDAS PARA AMENIZAR DOR, ESTRESSE OU QUALQUER OUTRO SOFRIMENTO                     | 23 |
| 3.9 MÉTODO DE EUTANÁSIA E DESCARTE DAS CARCAÇAS DOS ANIMAIS                              | 24 |
| 4 RESULTADOS                                                                             | 24 |
| 4.1 PESO CORPORAL, CONSUMO DIETÉTICO, CONSUMO HÍDRICO, BALANÇO HÍDRICO E VOLUME URINÁRIO | 24 |
| 4.2 FUNÇÃO RENAL                                                                         | 25 |
| 5 DISCUSSÃO                                                                              | 29 |
| 6 CONCLUSÃO                                                                              | 31 |
| REFERÊNCIAS                                                                              | 32 |
| ANEXO A – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS                               | 41 |

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), a Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, presentes por um período mínimo de três meses e com implicações clínicas para a saúde do indivíduo. Dessa maneira, a DRC é classificada com base em três critérios: a causa da doença, a categoria da taxa de filtração glomerular (TFG), que varia de G1 a G5, e o grau de albuminúria, categorizado de A1 a A3, sendo essa abordagem resumida pela sigla CGA (*Cause, GFR, Albuminuria*) (KDIGO, 2024). Essa sistematização visa não apenas facilitar o diagnóstico e o estadiamento da doença, mas também orientar condutas clínicas, prognósticos e estratégias terapêuticas mais precisas.

Considerando sua dimensão epidemiológica, a DRC assume papel central entre os grandes desafios globais de saúde pública. Estima-se que cerca de 10% da população global apresente algum grau de comprometimento da função renal, com tendência de aumento em decorrência do envelhecimento populacional e da crescente prevalência de comorbidades, como diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Francis *et al.*, 2024). No Brasil, dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) indicam crescimento constante no número de pacientes em terapia renal substitutiva, refletindo o impacto da doença tanto no sistema de saúde quanto na qualidade de vida dos indivíduos (Nerbass *et al.*, 2025).

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento e à progressão da DRC. Entre os mais prevalentes destacam-se a DM e a HAS, frequentemente apontadas como as principais causas da DRC (Bastos; Kirsztajn, 2011). Além dessas, condições como doenças cardiovasculares (DCV), lúpus eritematoso sistêmico, histórico familiar de DRC, bem como hábitos de vida como tabagismo e o uso prolongado de medicamentos nefrotóxicos ou diuréticos também contribuem significativamente para o comprometimento da função renal (Sousa; Silva, 2023). Ademais, tem-se evidenciado o papel da microbiota intestinal nesse processo, especialmente por meio de uma disbiose instalada em estágios precoces da doença (Kemp *et al.*, 2025).

Embora o tratamento da DRC varie de acordo com o estágio da doença e as comorbidades associadas, ele é geralmente baseado em intervenções farmacológicas voltadas às causas de base, além de ajustes dietéticos específicos (Katadane *et al.*, 2023; Priscila *et al.*,

2024). Já em estágios mais avançados, torna-se necessária a terapia renal substitutiva, por meio de diálise ou transplante renal (KDIGO, 2024). Apesar da eficácia dessas abordagens em retardar a progressão da doença, elas não são isentas de limitações, efeitos adversos e altos custos, especialmente em países em desenvolvimento.

Dessa forma, é de suma importância o desenvolvimento e a investigação de estratégias terapêuticas complementares, eficazes e acessíveis, que atuem na preservação da função renal e na desaceleração da progressão da DRC. Diante da complexidade da doença, cresce o interesse por alternativas não farmacológicas que possam atuar de forma complementar ao tratamento convencional. Intervenções como a prática regular de exercício físico (Zhao *et al.*, 2023; Moecke *et al.*, 2022) e a suplementação de compostos bioativos e simbióticos têm ganhado destaque por seus efeitos benéficos sobre a microbiota intestinal e a função renal (Lopes *et al.*, 2019; Tungsanga *et al.*, 2022).

Ao atuar sobre o eixo intestino-rim, essas estratégias podem contribuir para a desaceleração da progressão da DRC, especialmente quando implementadas em fases iniciais da doença, favorecendo não apenas a preservação da função renal residual, mas também a qualidade de vida do indivíduo. Nesse contexto, abordagens integrativas que associam diferentes estratégias não farmacológicas tornam-se promissoras no enfrentamento da DRC. A combinação de compostos nutracêuticos com potencial simbiótico, formulados a partir de cepas probióticas (*Limosilactobacillus fermentum* 139, 263 e 296), quercetina e resveratrol (Sampaio *et al.*, 2020; Sampaio *et al.*, 2024), com a prática de exercício aeróbico pode representar uma intervenção inovadora com efeitos sinérgicos sobre a microbiota intestinal e, consequentemente, sobre a função renal (Clarke *et al.*, 2014; Xia *et al.*, 2020; Vandecruys *et al.*, 2024).

Ainda que evidências isoladas apontem benefícios de cada uma dessas intervenções, torna-se necessário explorar seus efeitos de forma combinada. Diante disso, o presente estudo avaliou os efeitos da suplementação de um nutracêutico simbiótico associado ao exercício físico aeróbico sobre a função renal de ratos *Wistar* com DRC induzida por nefrectomia 5/6, por meio da análise bioquímica dos níveis de creatinina, uréia e proteínas. Espera-se que os achados desta pesquisa possam contribuir para o avanço no entendimento de estratégias terapêuticas complementares voltadas à modulação da microbiota intestinal como eixo de intervenção na DRC.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Segundo as diretrizes mais recentes da KDIGO (2024), a DRC é definida como uma condição clínica caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, persistentes por um período mínimo de três meses. Essa definição contempla tanto alterações morfológicas, evidenciadas por exames de imagem ou histopatológicos, quanto alterações funcionais, como a presença de albuminúria, alterações urinárias persistentes ou redução da TFG.

A primeira proposta de classificação da DRC foi publicada em 2002 pela *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), que estabeleceu cinco estágios da doença com base nos valores da TFG estimada (eTFG). Nessa classificação, os estágios iniciais (1 e 2) são definidos pela manutenção da  $TFG \geq 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ou entre  $60\text{--}89 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , respectivamente, sendo necessária a presença de marcadores de lesão renal (como albuminúria, alterações histológicas ou estruturais) para confirmação do diagnóstico. Já nos estágios 3 a 5, a redução da TFG ( $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) é suficiente para caracterizar a DRC, sendo o estágio 5 indicativo de falência renal, geralmente acompanhada pela necessidade de terapia substitutiva.

Em 2012, a KDIGO refinou esse modelo ao introduzir uma categorização integrada, que considera não apenas os valores de TFG, mas também os níveis de albuminúria como determinantes prognósticos independentes. Essa abordagem evidenciou que indivíduos com TFG preservada, mas com albuminúria persistente, apresentam risco aumentado de progressão da doença, eventos cardiovasculares e mortalidade, ressaltando a importância da avaliação combinada. Assim, a classificação passou a ser representada pelo sistema “CGA” (*Cause, GFR category, Albuminuria category*), no qual a etiologia da doença, a categoria da TFG e a categoria da albuminúria são descritas de forma integrada para estimar risco e guiar intervenções terapêuticas (Stevens; Levin, 2013).

Diferente do observado para outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), tais como DM, HAS e obesidade, cuja mortalidade global apresentou declínio entre 1990 e 2017, a mortalidade relacionada à DRC permaneceu estável ou crescente no mesmo período (Bikbov, M *et al.*, 2020). Ainda, estimativas indicam que cerca de 7,6% das mortes por DCV

ocorridas em 2017 podem ter sido associadas a alterações na função renal, sendo que, quando somadas às mortes diretamente atribuídas à DRC, representaram 4,6% de todos os óbitos por causas gerais naquele ano (Bikbov, B *et al.*, 2020).

A DRC envolve uma sequência de eventos que se inicia com a perda de néfrons funcionais (Hsu; Tain, 2022). A redução da massa nefrótica desencadeia mecanismos compensatórios nos néfrons remanescentes, como o aumento da filtração glomerular, hipertrofia tubular e aumento do fluxo sanguíneo renal, que visam manter a TGF total. Embora inicialmente eficazes, essas adaptações resultam em sobrecarga hemodinâmica e lesão progressiva do parênquima renal. O aumento sustentado da pressão intraglomerular leva à disfunção da barreira de filtração, proteinúria e dano podocitário, perpetuando um ciclo de inflamação, fibrose intersticial, esclerose glomerular e apoptose celular (Hostetter, 2014; Burchard; Pecoits-Filho, 2009). Paralelamente, há ativação de vias neuro-hormonais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), contribuindo para a retenção de sódio, HAS e agravamento do dano renal (Ames; Atkins; Pitt, 2019).

De modo geral, entre os principais fatores etiológicos da DRC estão o DM e a HAS, que juntos representam a maior parcela dos casos no cenário mundial (Zheng; Ley; Hu, 2018; Mills; Stefanescu; He, 2020). Outras causas relevantes incluem doenças glomerulares, nefropatias hereditárias e uso crônico de medicamentos nefrotóxicos (Okoro; Farate, 2019; Vansickle; Warady, 2022). Fatores de risco como envelhecimento, obesidade, tabagismo, dieta inadequada, sedentarismo e histórico familiar também contribuem significativamente para o desenvolvimento e agravamento da doença (Evans *et al.*, 2021).

No que tange o manejo clínico da DRC, as abordagens convencionais incluem o controle rigoroso dos fatores de base, especialmente glicemia e pressão arterial, o uso de fármacos que bloqueiam o SRAA (como inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II), além da adoção de uma dieta equilibrada com restrição de sódio, fósforo e proteínas. Em fases mais avançadas, pode ser necessária a introdução da terapia renal substitutiva, como a hemodiálise, a diálise peritoneal ou o transplante renal (KDIGO, 2024).

## 2.2 EIXO ENTERO-RENAL

O eixo entero-renal representa uma via de comunicação entre a microbiota intestinal e a função renal, com impacto direto sobre a saúde do indivíduo e a progressão de doenças

(Tsugi *et al.*, 2024). Essa interação exerce um papel crucial perante a fisiologia renal, atuando em funções metabólicas, toxicidade urêmica e processos inflamatórios. Em relação aos aspectos fisiológicos, a microbiota intestinal contribui para a integridade da barreira intestinal e para a redução da inflamação sistêmica, além de favorecer a produção de metabólitos, absorção de nutrientes e a manutenção da resposta imune (Stavropoulou *et al.*, 2021). No entanto, em um cenário de disbiose, comumente presente em portadores de DRC, compromete essas funções, favorecendo o acúmulo de toxinas urêmicas e intensificando a sobrecarga renal, fazendo com que se perpetue um ciclo de deterioração entre o intestino e os rins (Lehto; Groop, 2018).

Considerando que a DRC envolve não apenas alterações renais, mas também repercussões sistêmicas, o trato gastrointestinal figura entre os sistemas mais impactados. Essa interação recíproca, conhecida como eixo entero-renal, descreve como alterações na microbiota intestinal influenciam a progressão da DRC e, inversamente, como a própria disfunção renal favorece o estabelecimento de disbiose intestinal (Ribeiro *et al.*, 2024). Um dos principais mecanismos que sustentam essa relação é a elevação da ureia plasmática, decorrente da redução da TFG (Graboski; Redinbo, 2020).

O excesso de ureia no lúmen intestinal favorece o aumento da permeabilidade intestinal, favorecendo um ambiente propício para a colonização de bactérias produtoras de ureases e uricases. A atividade dessas enzimas resulta na hidrólise da uréia em amônia, promovendo a elevação do pH intestinal e, consequentemente, facilitando o aumento de bactérias patogênicas derivadas da disbiose (Plata *et al.*, 2019).

Esse ambiente prejudica a colonização por bactérias benéficas e favorece a proliferação de espécies patogênicas, exacerbando a disbiose (Plata *et al.*, 2019). A uremia também está associada ao aumento da permeabilidade intestinal, permitindo que lipopolissacarídeos (LPS), microrganismos e toxinas urêmicas (TUs), dentre elas o p-cresol (PC), p-cresol sulfato (PCS), sulfato de indoxil (IS), ácido indol-3-acético (IAA) e trimetilamina N-óxido (TMAO) atravessem a barreira epitelial e alcancem a circulação sistêmica, promovendo inflamação crônica (Ramos *et al.*, 2018; Meijers *et al.*, 2018).

Em indivíduos com DRC, a excreção das TUs é ineficaz, resultando em acúmulo sistêmico e em efeitos nefrotóxicos diretos, incluindo estresse oxidativo, lesão endotelial e ativação de vias pró-inflamatórias (Gryp *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2021). Dessa forma,

estabelece-se um ciclo vicioso no qual a disfunção renal agrava a disbiose, e esta, por sua vez, acelera o declínio da função renal (Figura 1).

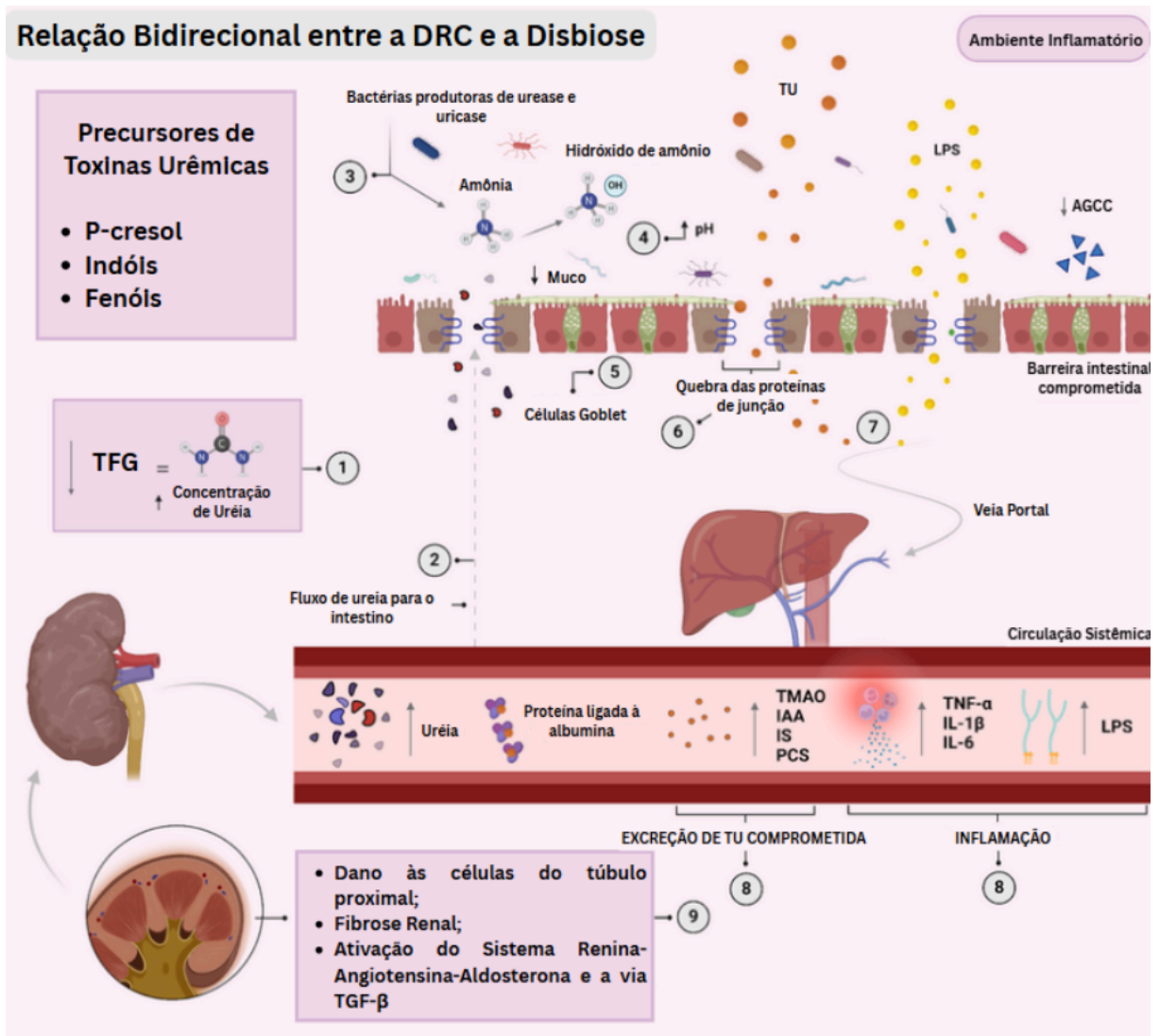


**Figura 1: Relação bidirecional entre DRC e Disbiose Intestinal.**

Esta ilustração demonstra a complexa interação entre a DRC e a disbiose intestinal, destacando o papel das TUs e da inflamação sistêmica. Na DRC, a redução da TFG leva ao acúmulo de ureia na corrente sanguínea. Os níveis elevados de ureia permitem sua difusão para o intestino, onde bactérias produtoras de urease a metabolizam em amônia. A amônia é então convertida em hidróxido de amônio, aumentando o pH intestinal. Esse processo compromete a homeostase intestinal ao reduzir a secreção de muco, prejudicar a função das células caliciformes e desestabilizar as junções de oclusão, resultando em maior permeabilidade intestinal. Moléculas precursoras de TUs (por exemplo, p-cresol, indóis, fenóis), produzidas pelo metabolismo microbiano intestinal, translocam através da barreira intestinal comprometida para a veia porta. No fígado, esses precursores são metabolizados em suas formas tóxicas, como sulfato de indoxila (IS), sulfato de p-cresila (PCS) e óxido de trimetilamina (TMAO), que são liberados na circulação sistêmica. Essas TUs contribuem para a inflamação sistêmica ao estimular citocinas pró-inflamatórias (como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) e agravam a progressão da DRC.

O ambiente inflamatório resultante e a excreção deficiente de TUs estabelecem um ciclo vicioso de lesão renal, incluindo dano tubular proximal, fibrose e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e da via do TGF- $\beta$ , acelerando ainda mais a progressão da DRC. **Fonte: Ribeiro *et al.*, 2024.**

Diversos fatores clínicos e terapêuticos contribuem para intensificar esse processo, como: aumento do influxo de ureia para o trato gastrointestinal (Chen; Chiang, 2021); restrições dietéticas de frutas, vegetais e fibras para prevenção de hiperpotassemia e sobrecarga de oxalato, reduzindo a oferta de substratos fermentáveis para a microbiota (Chen; Chiang, 2021; Vaziri *et al.*, 2013); uso de quelantes de fósforo em estágios avançados da DRC, modificando o ambiente intestinal; uso frequente de antibióticos para prevenção de infecções em acessos vasculares, alterando a composição microbiana (Kim; Song, 2020); suplementação de ferro, comum em pacientes em hemodiálise, com efeitos adversos sobre o ecossistema intestinal (Ribeiro *et al.*, 2021); e o próprio procedimento dialítico, que pode reduzir o fluxo sanguíneo intestinal, causar isquemia transitória e aumentar a permeabilidade intestinal (Vaziri *et al.*, 2013).

Diante desse cenário, o eixo entero-renal desponta como um alvo terapêutico promissor, visto que a modulação da microbiota intestinal apresenta potencial não apenas para restaurar o equilíbrio microbiano, mas também para reduzir a produção e a absorção de TUs, atenuar o estado inflamatório sistêmico e retardar a deterioração da função renal. Essa perspectiva amplia o entendimento da DRC, deslocando o foco exclusivo sobre o rim e incorporando a participação ativa do trato gastrointestinal em sua fisiopatologia. Ao integrar estratégias voltadas para o eixo entero-renal, abre-se a possibilidade de desenvolver abordagens terapêuticas mais abrangentes, capazes de atuar de forma preventiva e adjuvante ao tratamento convencional, com impacto potencial na qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes.

### 2.3 USO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA DRC

A modulação da microbiota intestinal tem se destacado como uma abordagem promissora para o manejo da DRC, sobretudo pelo papel da disbiose intestinal na progressão da doença e nas complicações sistêmicas associadas (Ribeiro *et al.*, 2024). Probióticos, prebióticos e simbióticos têm sido utilizados como opções terapêuticas capazes de restaurar o equilíbrio microbiano, reduzindo a produção e absorção de TUs e modulando a resposta inflamatória (Wehedy; Shatat; Al Khodor, 2022).

Tais compostos podem melhorar a integridade da barreira intestinal, diminuir a permeabilidade e mitigar os efeitos deletérios da uremia sobre o ecossistema microbiano, contribuindo para a preservação da função renal (Haghighat *et al.*, 2018; Tungsanga *et al.*, 2022). Segundo Hill *et al.* (2014), os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Dentre os mais utilizados destacam-se espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, além de algumas cepas de *Streptococcus* (Costa *et al.*, 2024).

Em indivíduos com DRC, o uso de probióticos tem despertado crescente interesse devido à sua capacidade de modular a microbiota intestinal, alterada em função da uremia, restrições alimentares e uso de medicamentos (Koppe; Mafra; Fouque, 2015). Esse desequilíbrio favorece a redução de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e o aumento de microrganismos proteolíticos, responsáveis pela produção de TUs, como IS e PCS, com efeitos nefrotóxicos e cardiovasculares (Wehedy; Shatat; Al Khodor, 2022).

Estudos clínicos e experimentais mostram que a suplementação com probióticos pode atenuar marcadores inflamatórios, reduzir níveis séricos de TUs e melhorar parâmetros metabólicos. Embora os resultados variem conforme a cepa, a dose e a duração da intervenção, há consenso de que os probióticos constituem uma estratégia terapêutica complementar capaz de atuar no eixo entero-renal, oferecendo suporte relevante ao manejo da DRC (Zhu *et al.*, 2023; De Mauri *et al.*, 2022).

Complementando essa abordagem, os prebióticos são substratos não digeríveis, principalmente fibras alimentares fermentáveis, que estimulam seletivamente o crescimento e a atividade de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Gibson *et al.*, 2017). Na DRC, os prebióticos podem restaurar a eubiose, favorecer a produção de AGCC e reduzir a geração de TUs derivadas do metabolismo proteico. A fermentação prebiótica também contribui para a manutenção da integridade da barreira intestinal, diminuindo a translocação de endotoxinas e atenuando a inflamação sistêmica (Cooper *et al.*, 2023).

A utilização de simbióticos, combinação de probióticos e prebióticos, em pacientes com DRC pode reduzir biomarcadores inflamatórios, modular a microbiota intestinal de forma mais estável e contribuir para a diminuição da concentração sérica de TUs,

mostrando-se uma abordagem promissora no manejo adjuvante da doença (Mitrovic *et al.*, 2022; Soleimani *et al.*, 2018).

Nesse contexto, os nutracêuticos vem recebendo atenção da comunidade científica e dos consumidores por serem produtos formulados com compostos bioativos que oferecem benefícios à saúde, incluindo a prevenção e o tratamento de doenças (Sampaio *et al.*, 2024, Benvenga *et al.*, 2019). Os nutracêuticos são definidos como fitocomplexos quando derivados de alimentos de origem vegetal ou um conjunto de metabólitos secundários quando derivados de alimentos de origem animal, que são concentrados e administrados de forma adequada, com efeitos benéficos na prevenção ou tratamento de doenças (Costa *et al.*, 2024).

Um estudo *in vitro* demonstrou que um nutracêutico composto pelas cepas de *Limosilactobacillus fermentum* 139, 263 e 296, combinado com quercetina e resveratrol, promoveu um aumento na abundância relativa de *Limosilactobacillus fermentum* e de outras bactérias benéficas, ao mesmo tempo em que reduziu a colonização por bactérias potencialmente patogênicas em condições gastrointestinais simuladas (Sampaio *et al.*, 2020). Além disso, a combinação de quercetina e resveratrol mostrou agir de forma sinérgica, exercendo efeito prebiótico ao estimular a fermentação colônica, aumentar a produção de AGCC e elevar a capacidade antioxidante, sugerindo boa biodisponibilidade e potencial benefício para a microbiota intestinal (Sampaio *et al.*, 2022).

Dessa forma, reconhecendo a relevância da microbiota intestinal e seu potencial como tratamento complementar, a principal hipótese a ser investigada no presente estudo é se a associação das cepas de *Limosilactobacillus fermentum* com a quercetina e o resveratrol pode desencadear efeitos benéficos revertendo o quadro de disbiose intestinal e, consequentemente, a progressão da DRC.

## 2.4 TREINAMENTO FÍSICO NA DRC

A atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela contração dos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético acima dos níveis de repouso, enquanto o exercício físico corresponde a uma forma estruturada, planejada e repetitiva de atividade física, direcionada para a melhoria ou manutenção da aptidão física (Booth; Roberts; Laye, 2012).

As recomendações iniciais sobre exercício físico para pacientes com DRC surgiram em 2005, quando o KDOQI incluiu orientações específicas apenas para indivíduos em hemodiálise (K/DOQI, 2005). Na época, enfatizava-se que nefrologistas e profissionais de diálise deveriam incentivar os pacientes a se manterem ativos, com a meta de realizar cerca de 30 minutos de exercício físico moderado na maioria dos dias da semana. Posteriormente, em 2012, as diretrizes do KDIGO ampliaram essa recomendação para pacientes nos estágios 3 a 5 da DRC, sugerindo sessões de 30 minutos de exercício, cinco vezes por semana, adaptadas às condições cardiovasculares e à tolerância física de cada indivíduo (Stevens; Levin, 2013).

Apesar desses avanços, grande parte das orientações iniciais foram adaptadas a partir de diretrizes destinadas à população geral ou a outras doenças crônicas, cujas evidências são mais consolidadas. Pacientes com DRC apresentam particularidades que diferem desses grupos, incluindo limitação de capacidade física, presença de múltiplas comorbidades e ampla variação na gravidade e no tipo de acometimento renal (Mallamaci; Pisano; Tripepi, 2020; Zelle *et al.*, 2017). Fatores como sedentarismo, HAS, dislipidemia, obesidade e DM são comuns nesse contexto e contribuem para o elevado risco cardiovascular observado nesses pacientes (Deligiannis; D'alessandro; Cupisti, 2021).

Mais recentemente, diretrizes específicas voltadas à população com DRC foram elaboradas pelo *UK Kidney Research Consortium Clinical Study Group*, categorizando pacientes em tratamento conservador, em diálise ou receptores de transplante renal (Baker *et al.*, 2022). De forma semelhante, as recomendações atualizadas do KDIGO em 2024, com evidência de grau 1D, passaram a orientar todos os pacientes com DRC a realizarem pelo menos 150 minutos de exercício moderado por semana, sempre levando em consideração sua tolerância física e condição cardiovascular (KDIGO, 2024).

As modalidades de exercício recomendadas incluem atividades aeróbicas de intensidade moderada, exercícios resistidos e programas combinados, adaptados às limitações físicas e ao estágio da doença de cada paciente. A individualização do plano de exercícios é fundamental, levando em consideração comorbidades, capacidade cardiorrespiratória, massa muscular e histórico clínico (Battaglia *et al.*, 2024).

A prática regular de exercício físico tem se consolidado como uma estratégia terapêutica complementar relevante para pacientes com DRC, não apenas pelos efeitos na aptidão física, mas também pelo impacto positivo sobre fatores metabólicos, cardiovasculares

e inflamatórios (Sprick *et al.*, 2022; Natale *et al.*, 2023). O exercício promove adaptações musculoesqueléticas, melhora da capacidade cardiorrespiratória e aumento da resistência à fadiga, fatores que são particularmente importantes dado o perfil de fragilidade e baixa aptidão física frequentemente observado em pacientes com DRC (Battaglia *et al.*, 2024; Pedersen; Saltin, 2015).

Outro efeito relevante do exercício físico na DRC é sua influência sobre a composição e função da microbiota intestinal. A prática do exercício físico tem sido associada à promoção da restauração do microbioma intestinal, aumento da produção de AGCC e redução da translocação de endotoxinas, reforçando a integridade da barreira intestinal e contribuindo para a modulação da inflamação sistêmica (Esgalhado; Borges; Mafra, 2016). Assim, o exercício físico não atua apenas como ferramenta para melhorar a aptidão física, mas também como intervenção integrativa capaz de interagir com o eixo intestino-rim, potencializando os efeitos de estratégias nutricionais ou suplementares voltadas à modulação da microbiota (Noce *et al.*, 2023).

Em suma, a incorporação do exercício físico no manejo da DRC deve ser considerada uma abordagem multifatorial, capaz de atuar em paralelo às intervenções farmacológicas e dietéticas. Seus efeitos positivos se estendem não apenas à aptidão física e qualidade de vida do paciente, mas também à redução da progressão da doença, à prevenção de complicações cardiovasculares e à modulação da microbiota intestinal, reforçando a visão de manejo integrativo da DRC.

Diante do exposto, evidencia-se que a DRC é uma condição complexa, na qual fatores metabólicos, inflamatórios e alterações da microbiota intestinal interagem de maneira bidirecional, influenciando a progressão da doença e suas complicações sistêmicas. Estratégias não farmacológicas, como a modulação da microbiota por meio de probióticos, prebióticos, simbióticos, assim como a prática regular de exercício físico, mostram-se promissoras para a preservação da função renal e a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

O presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de um nutracêutico simbiótico, composto por cepas de *Limosilactobacillus fermentum* 139, 263 e 296 associadas à quercetina e ao resveratrol, combinado à prática de exercício aeróbico, sobre parâmetros de função renal em ratos *Wistar* com DRC induzida por nefrectomia 5/6.

Espera-se que os achados deste trabalho contribuam para a compreensão de estratégias complementares e integrativas no manejo da DRC, ampliando as possibilidades terapêuticas além do tratamento convencional.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 ANIMAIS E ASPECTOS ÉTICOS

Foram utilizados 18 ratos *Wistar* machos com 120 dias de vida e pesando 300g a 350g. Esses animais serão mantidos em gaiolas de polipropileno sob temperatura controlada ( $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ), com umidade entre 50 – 55% e ciclo claro – escuro de 12 horas, com livre acesso a água e ração (Labina®, Purina). Todos os procedimentos experimentais foram submetidos ao Comitê Institucional de Cuidado e Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba e aprovados (CEUA Nº 6004080424) e seguiram as orientações do Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA) e os Princípios Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Animais.

#### 3.2 DESENHO EXPERIMENTAL

Os ratos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: grupo DRC (n = 6); grupo DRC + nutracêutico (n=6) e grupo DRC + nutracêutico + treinamento (n=6). Para simular a DRC, os animais passaram pela cirurgia de nefrectomia 5/6. No grupo DRC uma solução salina tamponada com fosfato (PBS) foi administrada como placebo por 6 semanas. Os animais do grupo DRC + nutracêutico receberam por via orogástrica uma formulação nutracêutica contendo quercetina, resveratrol e *L. fermentum* 139, 263 e 296 que foi administrada uma vez ao dia durante 6 semanas isoladamente sem associação do treinamento físico. O grupo DRC + nutracêutico + treinamento receberam por via orogástrica o nutracêutico em associação com o exercício físico durante 6 semanas.

#### 3.3 NUTRACÊUTICO

O nutracêutico foi fornecido pelo Laboratório de Microbiologia e Bioquímica dos Alimentos, localizado no Departamento de Nutrição da Universidade Federal da Paraíba (João Pessoa, Paraíba, Brasil). A formulação nutracêutica é composta de um mix de *Limosilactobacillus fermentum* 139, 263 e 296 ( $\sim 10 \log \text{UFC/mL}$ ), quercetina (QUE, 160 mg)

e resveratrol (RES, 150 mg) (Sampaio *et al.*, 2022). A cepa foi previamente caracterizada como potencialmente probiótica, e tem boa estabilidade em formulações nutracêuticas durante o armazenamento refrigerado e digestão gastrointestinal *in vitro* (Sampaio *et al.*, 2021). Há evidência de que a ingestão combinada de *L. fermentum* com quercetina e resveratrol como estratégia para compor formulações nutracêuticas confere benefícios à saúde humana (Sampaio *et al.*, 2021).

### 3.4 TREINAMENTO FÍSICO

O programa de treinamento físico foi realizado com os ratos correndo em esteiras motorizadas (Bonther, São Paulo, SP, Brasil). Durante o protocolo de exercício, os animais foram submetidos à corrida na esteira 5 dias por semana, durante seis semanas. Na primeira semana, os ratos passaram por um período de adaptação, correndo a uma velocidade de 9 m/min por 10 minutos diários. Na segunda semana, a velocidade foi ajustada para 12 m/min, com duração de 1 hora por dia de exercício. Após o período de adaptação, os ratos do grupo de treinamento correram a uma velocidade de 16 m/min durante 1 hora em cada sessão, mantendo esse regime pelo restante das semanas do programa de treinamento (Liao *et al.*, 2019).

### 3.5 MENSURAÇÃO DO PESO E CONSUMO DIETÉTICO E HÍDRICO

Foi realizada a pesagem dos animais uma vez a cada semana durante todo o experimento segundo escala adequada (Modelo AS-1000; Marte, Santa Rita, Minas Gerais). O consumo de ração e de água também foram avaliados uma vez a cada semana por meio da pesagem da oferta e do referente rejeito.

### 3.6 NEFRECTOMIA 5/6

O rim direito foi removido cirurgicamente e dois a três ramos da artéria renal esquerda foram isolados individualmente, reduzindo a massa renal esquerda em aproximadamente 1/3 (Saud *et al.*, 2021). Os animais foram mantidos em gaiolas individuais até se recuperarem da cirurgia. Os animais foram anestesiados com uma mistura de cetamina (75 mg/kg, i.p.) e xilazina (10 mg/kg, i.p.) e ficaram durante todo o procedimento deitados em uma mesa aquecida para manter a temperatura retal de 36,5°C. Após as cirurgias, foi administrado 0,1

mL de antibiótico em um membro pélvico (48000 UI/kg – Pentabiótico Veterinário, intramuscular). No final da cirurgia e até à recuperação completa, os animais foram imediatamente colocados em uma gaiola nova e individual e mantidos quentes com o auxílio de uma lâmpada incandescente. A analgesia foi realizada com tramadol (9 mg/kg), administrado por via orogástrica logo após o despertar dos animais. Durante este período, os ratos foram controlados três vezes por dia para detectar qualquer sinal de dor ou desconforto. Após a recuperação, os animais foram colocados numa sala de alojamento de animais e mantidos em condições normais. Os experimentos iniciaram após 7 dias.

### 3.7 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

No 7º, 21º, 35º e 42º dia pós-cirúrgico, os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas por 24 horas para mensuração do consumo hídrico e alimentar, bem como para a coleta de urina. As amostras urinárias foram utilizadas para determinação das concentrações de creatinina, ureia, proteína, empregando kits comerciais específicos. No momento da eutanásia, procedeu-se à coleta de sangue para obtenção do soro, no qual foram analisadas as concentrações séricas de creatinina, ureia albumina, assim como proteínas totais na urina. A partir dos valores séricos e urinários de creatinina, bem como do volume urinário, foi calculado o clearance de creatinina ( $ClCr$ ), considerado um parâmetro relevante da função renal. O cálculo foi realizado pela fórmula ( $ClCr = UCr \times V / PCr \times t$ ), em que  $UCr$  corresponde à concentração urinária de creatinina (mg/dL),  $PCr$  à concentração plasmática de creatinina (mg/dL),  $V$  ao volume urinário coletado (mL),  $T$  ao tempo de coleta da urina (minutos).

### 3.8 MEDIDAS PARA AMENIZAR DOR, ESTRESSE OU QUALQUER OUTRO SOFRIMENTO

Os animais foram verificados e avaliados regularmente para observar evidências de dor e estresse durante o curso do procedimento ao qual eles eram submetidos. Foram utilizados agentes tranquilizantes como analgésicos e anestésicos adequados. Além disso, para minimizar o estresse, todos os animais foram condicionados ao ambiente, aos procedimentos e à equipe envolvida no projeto (Ministério da ciência, Tecnologia e Inovação, 2016). Para os procedimentos cirúrgicos os animais foram anestesiados com cetamina (75 mg/kg, i.p) e xilazina (10 mg/kg, i.p). Após as cirurgias, foi administrado 0,1 mL de antibiótico (48000 UI/kg – Pentabiótico Veterinário, intramuscular). A analgesia foi realizada com tramadol (9 mg/kg), administrado por via orogástrica logo após o despertar

dos animais. O protocolo foi mantido nos dois dias subsequentes, com até três administrações diárias, ou até que não fossem observados sinais de dor. Após os procedimentos, os animais foram alocados em gaiolas individuais.

### 3.9 MÉTODO DE EUTANÁSIA E DESCARTE DAS CARCAÇAS DOS ANIMAIS

Ao final dos experimentos os animais foram submetidos a 6 horas de jejum e posteriormente eutanasiados por overdose de anestésico com Pentobarbital sódico (180mg/kg I.P). Os materiais biológicos que não foram utilizados no projeto e as carcaças dos animais foram acondicionados em sacos plásticos impermeáveis para lixo infectante. Este material biológico foi congelado e posteriormente recolhido pela empresa responsável pelo gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (RSS), contratada pela UFPB. Este material biológico passou pelo processo de incineração, conforme a Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, a Resolução CONAMA n. 358 29 de abril de 2005 e a Resolução RDC Nº 222 de 28 de março de 2018 (ANVISA, 2018).

### 4.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade dos dados. Os resultados foram analisados através do teste ANOVA de uma via e o pós-teste de Tukey. A análise estatística foi realizada por meio do software computacional Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA). A diferença foi considerada significativa quando  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 PESO CORPORAL, CONSUMO DIETÉTICO, CONSUMO HÍDRICO, BALANÇO HÍDRICO E VOLUME URINÁRIO

O ganho de peso ao final do protocolo foi maior no grupo DRC quando comparado aos demais grupos. A suplementação com o nutracêutico (DRC + NUT) reduziu significativamente esse aumento, apresentando valores menores em relação ao grupo DRC ( $43.54 \pm 11.7$  vs.  $61.52 \pm 9.6$ ,  $p = 0.0186$ ). Além disso, a associação do nutracêutico ao treinamento físico (DRC + NUT + TF) também foi capaz de atenuar o ganho de peso corporal ( $46.21 \pm 8.4$  vs.  $61.52 \pm 9.6$ ,  $p = 0.0456$ ) quando comparado ao grupo DRC. O

grupo DRC + NUT + TF apresentou maior consumo dietético em relação ao grupo DRC ( $27.17 \pm 4.69$  vs.  $18.72 \pm 3.91$ ,  $p = 0.0142$ ). O grupo DRC + NUT + TF não diferiu significativamente do grupo DRC + NUT. Com relação ao consumo hídrico, observou-se que o grupo DRC + NUT não apresentou diferença quando comparado ao grupo DRC. De forma semelhante, o grupo DRC + NUT + TF também não apresentou significância em relação ao grupo DRC, não havendo diferença significativa entre os grupos suplementados. Quanto ao balanço hídrico e volume urinário, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (**Tabela 1**).

**Tabela 1** Avaliação do ganho de peso corporal, consumo, volume e balanço hídricos

| Variáveis                 | DRC               | DRC + NUT          | DRC + NUT + TF     | Valor de p | F    |
|---------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------|------|
| % Ganho de peso           | $61.52 \pm 9.6$   | $43.54 \pm 11.7^*$ | $46.21 \pm 8.4^*$  | 0.0150     | 5.62 |
| Consumo dietético (g/24h) | $18.72 \pm 3.91$  | $26.11 \pm 4.86^*$ | $27.17 \pm 4.69^*$ | 0.0106     | 6.24 |
| Consumo hídrico (mL/24h)  | $59.44 \pm 11.29$ | $48.44 \pm 8.50$   | $48.56 \pm 6.97$   | 0.0997     | 2.69 |
| Balanço hídrico (ml/24h)  | $40.67 \pm 7.03$  | $32.33 \pm 11.09$  | $32.50 \pm 2.73$   | 0.1377     | 2.26 |
| Volume urinário (mL/24h)  | $13.50 \pm 1.51$  | $15.83 \pm 2.40$   | $15.50 \pm 1.04$   | 0.0732     | 3.12 |

\*Mostrou diferença significativa quando comparado ao grupo DRC

#### 4.2 FUNÇÃO RENAL

O grupo DRC + NUT não apresentou diferença na concentração de creatinina urinária comparada ao grupo DRC (**Gráfico 1**), mas apresentou valores superiores de creatinina sérica ( $1.39 \pm 0.43$  vs.  $0.43 \pm 0.10$ ,  $p < 0.0001$ , Gráfico 2). De maneira semelhante, o grupo DRC + NUT + TF não apresentou diferença nas concentrações de creatinina urinária em relação ao grupo DRC + NUT, porém apresentou menores níveis de creatinina sérica ( $0.58 \pm 0.08$  vs.  $1.39 \pm 0.43$ ,  $p = 0.0002$ ). Além disso, o grupo DRC + NUT também apresentou níveis elevados de uréia sérica em comparação ao grupo DRC ( $194.3 \pm 78.1$  vs.  $52.50 \pm 16.9$ ,  $p = 0.003$ , **Gráfico 3**).

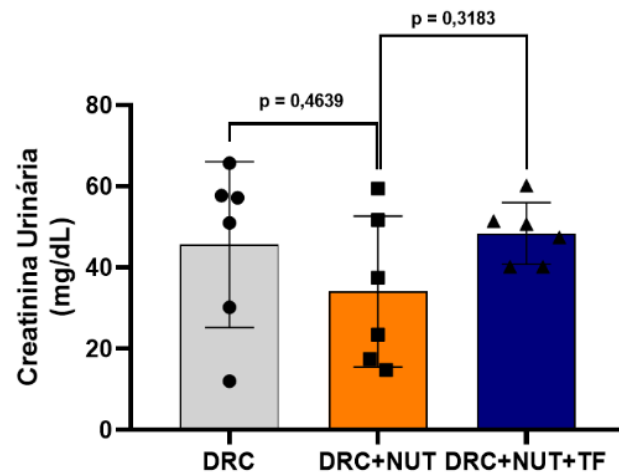


Gráfico 1 - Creatinina urinária (mg/dL) nos diferentes grupos experimentais. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Diferença considerada estatisticamente significativa para  $p < 0,05$ .

Fonte: Elaboração própria (2025).

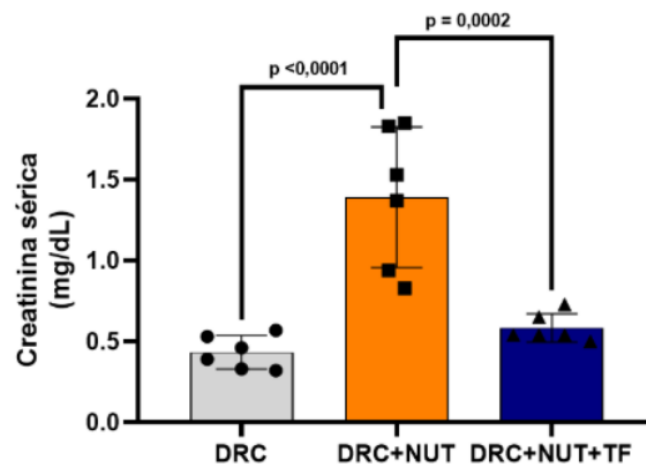


Gráfico 2 - Creatinina sérica (mg/dL) nos diferentes grupos experimentais. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Diferença considerada estatisticamente significativa para  $p < 0,05$ .

Fonte: Elaboração própria (2025).

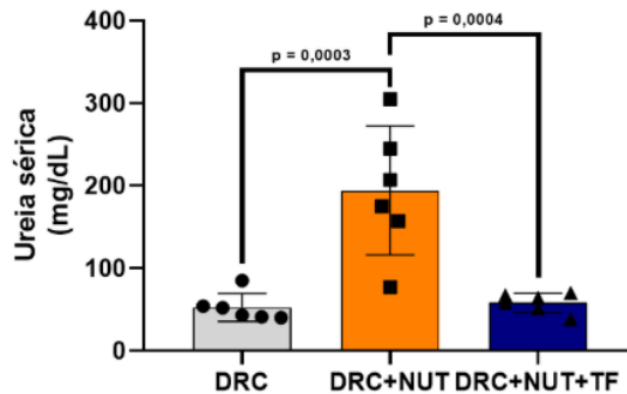


**Gráfico 3 - Uréia sérica (mg/dL) nos diferentes grupos experimentais. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Diferença considerada estatisticamente significativa para  $p < 0,05$ .**

Fonte: Elaboração própria (2025).

Os valores de creatinina sérica e urinária permitem determinar o ClCr, um importante marcador de função renal (**Gráfico 4**). Os dados apontam uma redução do ClCr no grupo DRC + NUT quando comparado ao grupo DRC ( $0.35 \pm 0.33$  vs.  $1.09 \pm 0.58$  vs.  $0.89$ ,  $p = 0.0153$ ). Esses achados sugerem que a suplementação com o nutracêutico pode ter promovido uma sobrecarga da função renal, conforme evidenciado pelo aumento da creatinina e ureia sérica e pela redução do ClCr no grupo DRC + NUT. Por outro lado, a partir do ClCr, os dados apontam que a administração do nutracêutico aliado ao treinamento físico não apresentou efeitos deletérios perante a progressão do dano renal em ratos parcialmente nefrectomizados.

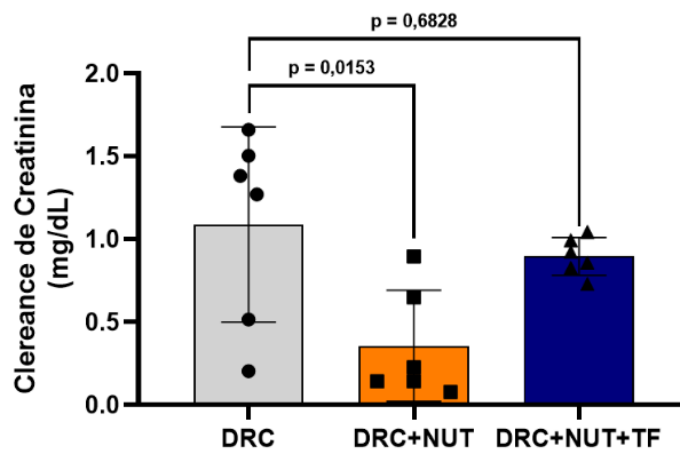


**Gráfico 4 - Clearance de creatinina (mL/min) nos diferentes grupos experimentais. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Diferença considerada estatisticamente significativa para  $p < 0,05$ .**

Fonte: Elaboração própria (2025).

A excreção de proteínas totais na urina diferiu significativamente entre os grupos ( $p < 0,0001$ , **Gráfico 5**). O grupo DRC + NUT apresentou valores mais elevados de proteinúria em comparação ao grupo DRC ( $89,20 \pm 6,67$  vs.  $110,5 \pm 5,93$ ,  $p < 0,0001$ ), indicando perda proteica exacerbada. Em contrapartida, a associação do nutracêutico ao treinamento físico resultou em redução significativa da proteinúria quando comparado ao grupo suplementado isoladamente ( $87,27 \pm 3,47$  vs.  $110,5 \pm 5,93$ ,  $p < 0,0001$ ), atingindo níveis semelhantes ao grupo DRC. Na análise da albumina sérica, observou-se diferença significativa entre os grupos experimentais (**Gráfico 6**). O grupo DRC+NUT exibiu hipoalbuminemia acentuada em comparação ao grupo DRC ( $1,82 \pm 0,16$  vs.  $2,46 \pm 0,28$ ,  $p = 0,0002$ ). Já o grupo DRC+NUT+TF apresentou níveis séricos de albumina significativamente mais elevados do que o grupo DRC+NUT ( $2,74 \pm 0,07$  vs.  $1,82 \pm 0,16$ ,  $p < 0,0001$ ), atingindo valores inclusive superiores ao grupo apenas DRC.

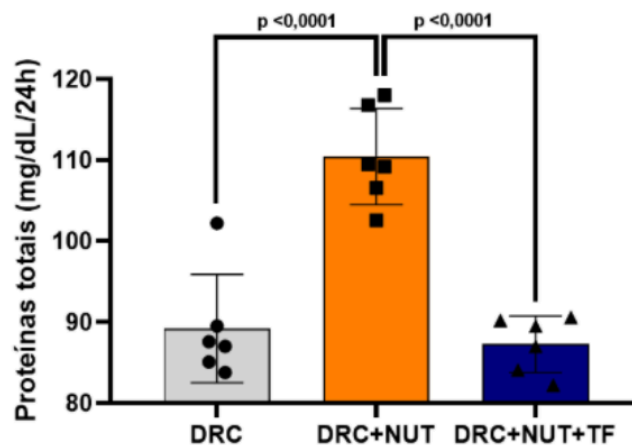


Gráfico 5 - Proteínas totais séricas (g/dL) nos diferentes grupos experimentais. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Diferença considerada estatisticamente significativa para  $p < 0,05$ .

Fonte: Elaboração própria (2025).

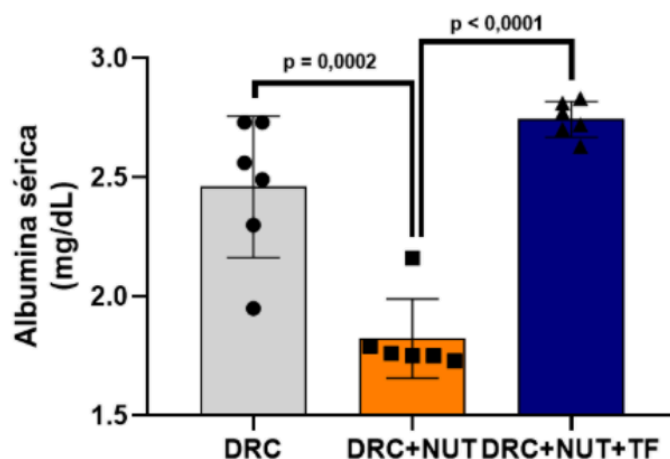


**Gráfico 5 - Albumina sérica (g/dL) nos diferentes grupos experimentais. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Diferença considerada estatisticamente significativa para  $p < 0,05$ .**

Fonte: Elaboração própria (2025).

## 5 DISCUSSÃO

Os achados sugerem que a suplementação com o nutracêutico sobrecarregou a função renal nos animais submetidos à nefrectomia %, conforme evidenciado pelo aumento significativo da creatinina e ureia sérica, proteinúria e redução do ClCr. Embora quercetina e resveratrol sejam reconhecidos por seus efeitos nefroprotetores em diferentes contextos experimentais, alguns relatos descrevem que, em situações específicas, como protocolos de toxicidade em altas doses (particularmente para o resveratrol) ou em modelos agudos de lesão não responsivos ao tratamento, não foi observada ação protetora, podendo inclusive haver aumento de marcadores renais (Crowell *et al.*, 2004).

Nesse sentido, os achados do presente estudo sugerem que a administração isolada do nutracêutico pode ter imposto uma carga adicional sobre a função renal já comprometida, refletindo em alterações bioquímicas indicativas de sobrecarga. Além dos efeitos mediados pelo eixo entero-renal, a literatura também descreve ações específicas desses compostos nos rins. A quercetina tem se mostrado eficaz na atenuação da fibrose e da injúria renal por meio da modulação da resposta imune pela polarização de macrófagos M1/M2 (Lu *et al.*, 2018, Tsai *et al.*, 2021). Já o resveratrol, por sua vez, tem apresentado propriedades nefroprotetoras, incluindo a capacidade de reduzir fibrose, expansão das células mesangiais, estresse oxidativo e níveis de citocinas inflamatórias, ao mesmo tempo em que preserva a estrutura e a função

renal (Hartogh; Tsiani, 2019).

No entanto, é importante destacar que ambos possuem excreção predominantemente renal, o que poderia explicar o agravamento dos parâmetros séricos observados quando administrados isoladamente, resultando uma situação em que compostos com potencial protetor acabam contribuindo para a sobrecarga da função excretora (Zamora-Ros *et al.*, 2017; Tanaka *et al.*, 2022). Por outro lado, a associação do nutracêutico com o treinamento físico aeróbico apresentou um perfil bioquímico indicativo de menor sobrecarga renal quando comparado ao grupo que recebeu apenas a suplementação nutracêutica. O grupo DRC + NUT + TF apresentou menores níveis de creatinina sérica e ureia sérica, paralelamente a valores reduzidos de proteinúria, em comparação ao grupo DRC + NUT.

Outro aspecto relevante observado no presente estudo foi a alteração nos níveis de albumina sérica entre os grupos experimentais. O grupo que recebeu apenas a suplementação nutracêutica apresentou hipoalbuminemia significativa, o que pode estar associado a um aumento do catabolismo protéico e à maior intensidade do processo inflamatório, uma vez que a albumina é considerada uma proteína de fase negativa e tende a reduzir-se em condições inflamatórias (Soeters *et al.*, 2019). Por outro lado, a associação entre o nutracêutico e o treinamento físico aeróbico mostrou-se eficaz em preservar os níveis de albumina sérica, que se mantiveram significativamente mais elevados em comparação ao grupo DRC+NUT.

Esse achado sugere que o exercício físico pode ter exercido um papel protetor sobre o metabolismo proteico, reduzindo o catabolismo exacerbado. Além disso, os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do treinamento físico já descritos na literatura (Arazi *et al.*, 2022; Kawakami *et al.*, 2022) podem ter contribuído para a manutenção da síntese proteica hepática, atenuando a queda dos níveis séricos de albumina. Esses achados indicam que a presença do exercício físico pode ter amenizado parcialmente os efeitos de sobrecarga renal quando comparado com o grupo que recebeu a suplementação isolada do nutracêutico, preservando parâmetros funcionais da função renal nos animais submetidos à nefrectomia 5%.

Estudos mostram que a prática de exercício físico, seja de intensidade moderada ou elevada, não promove redução significativa do fluxo sanguíneo renal, demonstrando que o exercício não exerce efeitos deletérios diretos sobre a hemodinâmica renal (Kawakami *et al.*, 2024; Kawakami *et al.*, 2022). Além disso, o exercício pode conferir efeitos protetores, como

a melhora da TFG, do perfil inflamatório, consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>max), redução do estresse oxidativo e manutenção da pressão arterial, fatores que podem contribuir para a preservação da função renal em condições de sobrecarga (Arazi *et al.*, 2022). Dessa forma, a combinação do nutracêutico com o treinamento físico aeróbico parece ter favorecido um ambiente mais equilibrado para os néfrons remanescentes, atenuando os efeitos adversos observados com a suplementação isolada.

## 6 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a suplementação com o nutracêutico composto por cepas de *Limosilactobacillus fermentum*, quercetina e resveratrol, não foi suficiente para a melhora da função renal em ratos submetidos à nefrectomia 5/6, conforme evidenciado pelo aumento da creatinina e ureia sérica, redução do ClCr e elevação da proteinúria e hipoalbuminemia. Esses resultados indicam que, em rins previamente comprometidos, a excreção renal dos compostos bioativos pode contribuir para o agravamento do estresse funcional dos néfrons remanescentes.

Por outro lado, a associação da suplementação com treinamento físico aeróbico apresentou efeito protetor parcial, preservando parâmetros bioquímicos séricos e urinários da função renal, sugerindo que o exercício pode atenuar os efeitos deletérios do nutracêutico isolado. Esses achados ressaltam a importância de considerar intervenções complementares, como a prática do exercício físico, no manejo e controle da DRC. Além disso, reforçam a importância de se avaliar cuidadosamente a utilização de suplementações a nível de dose, frequência e compostos utilizados, mesmo aquelas com potencial protetor, considerando o estado funcional do rim e os efeitos combinados com outras estratégias terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

AMES, M. K.; ATKINS, C. E.; PITT, B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 363–382, 26 fev. 2019.

ANVISA. **Resolução CONAMA n. 358 29 de abril de 2005 e a Resolução RDC Nº 222 de 28 de março de 2018 (ANVISA) - Bing**. Disponível em: <[https://www.bing.com/search?q=Resolu%C3%A7%C3%A3o+CONAMA+n.+358+29+de+abr+il+de+2005+e+a+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+N%C2%BA+222+de+28+de+mar%C3%A7o+de+2018+\(ANVISA\)&cvid=58b05c302015447ca34bc9912c82d540&gs\\_lcrp=EgRlZGdlKgYIABBFgDkyBggAEEUYOTIHCAEQ6wcYQNIBBzI4N2owajmoAgiwAgE&FORM=ANAB01&PC=W230](https://www.bing.com/search?q=Resolu%C3%A7%C3%A3o+CONAMA+n.+358+29+de+abr+il+de+2005+e+a+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+N%C2%BA+222+de+28+de+mar%C3%A7o+de+2018+(ANVISA)&cvid=58b05c302015447ca34bc9912c82d540&gs_lcrp=EgRlZGdlKgYIABBFgDkyBggAEEUYOTIHCAEQ6wcYQNIBBzI4N2owajmoAgiwAgE&FORM=ANAB01&PC=W230)>. Acesso em: 1 set. 2025.

ARAZI, H. et al. Effects of Different Types of Exercise on Kidney Diseases. **Sports**, v. 10, n. 3, p. 42, 10 mar. 2022.

BAKER, L. A. et al. Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. **BMC Nephrology**, v. 23, n. 1, 22 fev. 2022.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 93–108, mar. 2011.

BATTAGLIA, Y. et al. Physical activity and exercise in chronic kidney disease: consensus statements from the Physical Exercise Working Group of the Italian Society of Nephrology. **Journal of Nephrology**, 13 set. 2024.

BENVENGA, S. et al. Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2214, 13 set. 2019.

BIKBOV, B. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709–733, fev. 2020a.

BIKBOV, M. M. et al. Chronic kidney disease in Russia: the Ural eye and medical study. **BMC Nephrology**, v. 21, n. 1, 25 maio. 2020b.

BOOTH, F. W.; ROBERTS, C. K.; LAYE, M. J. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. **Comprehensive Physiology**, v. 2, n. 2, abr. 2012.

BUCHARLES, S.; PECOITS-FILHO, R. Doença Renal Crônica: Mecanismos da Progressão e Abordagem Terapêutica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 31, n. 1 suppl. 1, p. 6–12, 19 fev. 2009.

CHEN, J.-H.; CHIANG, C.-K. Uremic Toxins and Protein-Bound Therapeutics in AKI and CKD: Up-to-Date Evidence. **Toxins**, v. 14, n. 1, p. 8, 23 dez. 2021.

CHEN, L. et al. Effects of Microbiota-driven Therapy on Circulating Indoxyl Sulfate and P-cresyl Sulfate in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Advances in Nutrition**, 14 dez. 2021.

CLARKE, S. F. et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. **Gut**, v. 63, n. 12, p. 1913–20, 2014.

COOPER, T. E. et al. Synbiotics, prebiotics and probiotics for people with chronic kidney disease. **The Cochrane library**, v. 2023, n. 10, 23 out. 2023.

COSTA, P. C. T. et al. Nutraceuticals in the management of autonomic function and related disorders: A comprehensive review. **Pharmacological Research**, v. 208, p. 107368, 25 ago. 2024.

CROWELL, J. A. Resveratrol-Associated Renal Toxicity. **Toxicological Sciences**, v. 82, n. 2, p. 614–619, 1 dez. 2004.

DE MAURI, A. 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**, v. 14, n. 8, p. 1637, 14 abr. 2022.

DELIGIANNIS, A.; D’ALESSANDRO, C.; CUPISTI, A. Exercise training in dialysis patients: impact on cardiovascular and skeletal muscle health. **Clinical Kidney Journal**, v. 14, n. 2, 11 jan. 2021.

DEN HARTOGH, D. J.; TSIANI, E. Health Benefits of Resveratrol in Kidney Disease: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1624, 17 jul. 2019.

ESGALHADO, M.; BORGES, N. A.; MAFRA, D. Could physical exercise help modulate the gut microbiota in chronic kidney disease? **Future Microbiology**, v. 11, n. 5, p. 699–707, maio 2016.

EVANS, M. et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. **Advances in Therapy**, v. 39, n. 1, p. 33–43, 5 nov. 2021.

FRANCIS, A. et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. **Nature Reviews Nephrology**, v. 20, n. 20, p. 1–13, 3 abr. 2024.

GIBSON, G. 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**, v. 14, n. 8, 14 jun. 2017.

GRABOSKI, A. L.; REDINBO, M. R. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins. **Toxins**, v. 12, n. 9, p. 590, 11 set. 2020.

GRYP, T. et al. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. **Kidney International**, fev. 2020.

HAGHIGHAT, N. et al. Effect of Synbiotic and Probiotic Supplementation on Serum Levels of Endothelial Cell Adhesion Molecules in Hemodialysis Patients: a Randomized Control Study. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 11, n. 4, p. 1210–1218, 6 out. 2018.

HILL, C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–14, 2014.

HSU, C.-N.; TAIN, Y.-L. Chronic Kidney Disease and Gut Microbiota: What Is Their Connection in Early Life? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3954–3954, 2 abr. 2022.

K/DOQI. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 45, n. 4 Suppl 3, p. S1-153, 1 abr. 2005.

KADATANE, S. et al. The Role of Inflammation in CKD. **Cells**, v. 12, n. 12, p. 1581–1581, 7 jun. 2023.

KAWAKAMI, S. et al. The moderate-intensity continuous exercise maintains renal blood flow and does not impair the renal function. **Physiological reports**, v. 10, n. 15, 1 ago. 2022.

KAWAKAMI, S. et al. Effects of high-intensity intermittent exercise versus moderate-intensity continuous exercise on renal hemodynamics assessed by ultrasound echo. **Physiological Reports**, v. 12, n. 2, p. e15925, 23 jan. 2024.

KDIGO. **Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>>.

KEMP, J. A. et al. Dietary Intake and Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, 11 mar. 2025.

KIM, S. M.; SONG, I. H. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 35, n. 6, p. 1305–1316, 1 nov. 2020.

KOPPE, L.; MAFRA, D.; FOUQUE, D. Probiotics and chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 88, n. 5, p. 958–966, nov. 2015.

LEHTO, M.; GROOP, P.-H. The Gut-Kidney Axis: Putative Interconnections Between Gastrointestinal and Renal Disorders. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 19 set. 2018.

LIAO, H.-W. et al. Exercise Alleviates Osteoporosis in Rats with Mild Chronic Kidney Disease by Decreasing Sclerostin Production. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 2044, 1 jan. 2019.

LOPES, R. DE C. S. O. et al. Synbiotic meal decreases uremic toxins in hemodialysis individuals: A placebo-controlled trial. **Food Research International**, v. 116, p. 241–248, 1 fev. 2019.

LU, H. et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization. **Biochemical Pharmacology**, v. 154, p. 203–212, 1 ago. 2018.

MALLAMACI, F.; PISANO, A.; TRIPEPI, G. Physical Activity in Chronic Kidney Disease and the EXerCise Introduction to Enhance Trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. Supplement\_2, p. ii18–ii22, 1 mar. 2020.

MEIJERS, B. et al. Intestinal Barrier Function in Chronic Kidney Disease. **Toxins**, v. 10, n. 7, p. 298, 19 jul. 2018.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The Global Epidemiology of Hypertension. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 223–237, 2020.

MITROVIĆ, M. et al. The Impact of Synbiotic Treatment on the Levels of Gut-Derived Uremic Toxins, Inflammation, and Gut Microbiome of Chronic Kidney Disease Patients—A Randomized Trial. **Journal of Renal Nutrition**, v. 33, n. 2, p. 278–288, 1 ago. 2022.

MOECKE, D. M. P. et al. Aerobic Exercise Attenuates Kidney Injury, Improves Physical Performance, and Increases Antioxidant Defenses in Lungs of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease Mice. **Inflammation**, v. 45, n. 5, p. 1895–1910, out. 2022.

NATALE, P. et al. Interventions for fatigue in people with kidney failure requiring dialysis. **The Cochrane library**, v. 2023, n. 8, 31 ago. 2023.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 39, n. 2 Suppl 1, 1 fev. 2002.

NERBASS, F. B. et al. Brazilian Dialysis Survey 2023. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 47, n. 1, mar. 2025.

NOCE, A. et al. The possible role of physical activity in the modulation of gut microbiota in chronic kidney disease and its impact on cardiovascular risk: a narrative review. **PubMed**, v. 27, n. 8, p. 3733–3746, 1 abr. 2023.

OKORO, R. N.; FARATE, V. T. The use of nephrotoxic drugs in patients with chronic kidney disease. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 3, p. 767–775, 21 mar. 2019.

PEDERSEN, B. K.; SALTIN, B. Exercise as Medicine - Evidence for Prescribing Exercise as Therapy in 26 Different Chronic Diseases. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 25, n. s3, p. 1–72, 25 nov. 2015.

PENG, B. et al. Quercetin ameliorates hyperuricemic nephropathy through improving gut dysfunctions and decreasing gut bacteria-derived uremic toxins. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 143, p. 156801, 2025.

PLATA, C. et al. The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease. **International Urology and Nephrology**, 1 out. 2019.

RAMOS, C. I. et al. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 22 jun. 2018.

RIBEIRO, F. et al. Gut Dysbiosis and Probiotic Therapy in Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Review. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, 13 dez. 2024.

RIBEIRO, M. et al. Oral iron supplementation in patients with chronic kidney disease: Can it be harmful to the gut microbiota? **Nutrition in Clinical Practice**, 12 maio 2021.

SAMPAIO, K. B. et al. Development and in vitro evaluation of novel nutraceutical formulations composed of *Limosilactobacillus fermentum*, quercetin and/or resveratrol. **Food Chemistry**, v. 342, p. 128264–128264, 2 out. 2020.

SAMPAIO, K. B. et al. Nutraceutical formulations combining *Limosilactobacillus fermentum*, quercetin, and or resveratrol with beneficial impacts on the abundance of intestinal bacterial populations, metabolite production, and antioxidant capacity during colonic fermentation. **Food Research International**, v. 161, p. 111800–111800, 1 nov. 2022.

SAMPAIO, K. B. et al. Effects of Simulated Gastrointestinal Conditions on Combined Potentially Probiotic *Limosilactobacillus fermentum* 296, Quercetin, and/or Resveratrol as Bioactive Components of Novel Nutraceuticals. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 16, n. 1, p. 308–319, fev. 2024.

SAUD, A. et al. Resistance exercise training ameliorates chronic kidney disease outcomes in a 5/6 nephrectomy model. **Life Sciences**, v. 275, p. 119362–119362, 15 jun. 2021.

SOETERS, P. B.; WOLFE, R. R.; SHENKIN, A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 43, n. 2, p. 181–193, 4 out. 2018.

SOLEIMANI, A. et al. The Effects of Synbiotic Supplementation on Metabolic Status in Diabetic Patients Undergoing Hemodialysis: a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, 17 dez. 2018.

SONG, J. Y. et al. Influence of Resveratrol on the Cardiovascular Health Effects of Chronic Kidney Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6294–6294, 31 ago. 2020.

SOUSA, C. A.; SILVA, C. L. L. DA. Doença Renal Crônica: uma análise dos determinantes sociais em saúde. **Health Residencies Journal - HRJ**, v. 4, n. 19, 31 maio 2023.

SPRICK, J. D. et al. Aerobic exercise training improves endothelial function and attenuates blood pressure reactivity during maximal exercise in chronic kidney disease. **Journal of Applied Physiology**, v. 132, n. 3, p. 785–793, 1 mar. 2022.

STAVROPOULOU, E. et al. Focus on the Gut–Kidney Axis in Health and Disease. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 21 jan. 2021.

STEVENS, P. E.; LEVIN, A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 11, p. 825, 4 jun. 2013.

TANAKA, S. et al. Heteroconjugates of quercetin with 4'-O-sulfate selectively accumulate in rat plasma due to limited urinary excretion. **Food & Function**, v. 13, n. 3, p. 1459–1471, 1 jan. 2022.

TSAI, C.-F. et al. Regulatory Effects of Quercetin on M1/M2 Macrophage Polarization and Oxidative/Antioxidative Balance. **Nutrients**, v. 14, n. 1, p. 67–67, 24 dez. 2021.

TSUJI, K. et al. The Gut–Kidney Axis in Chronic Kidney Diseases. **Diagnostics**, v. 15, n. 1, p. 21–21, 25 dez. 2024.

TUNGSANGA, S. et al. *Lactobacillus rhamnosus* L34 attenuates chronic kidney disease progression in a 5/6 nephrectomy mouse model through the excretion of anti-inflammatory molecules. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 37, n. 8, p. 1429–1442, 9 fev. 2022.

VANDECRUYS, M. et al. Revitalizing the Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease: A Comprehensive Exploration of the Therapeutic Potential of Physical Activity. **Toxins**, v. 16, n. 6, p. 242–242, 26 maio 2024.

VANSICKLE, J. S.; WARADY, B. A. Chronic Kidney Disease in Children. **Pediatric Clinics of North America**, v. 69, n. 6, p. 1239–1254, dez. 2022.

VAZIRI, N. D. et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. **Kidney International**, v. 83, n. 2, p. 308–315, fev. 2013.

WEHEDY, E.; SHATAT, I. F.; AL KHODOR, S. The Human Microbiome in Chronic Kidney Disease: A Double-Edged Sword. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 17 jan. 2022.

WONG, J. et al. 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**, v. 39, n. 3, p. 230–237, 8 mar. 2014.

XIA, W.-J. et al. Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1854642, 31 dez. 2020.

ZAMORA-ROS, R. et al. Evaluation of urinary resveratrol as a biomarker of dietary resveratrol intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. **The British journal of nutrition**, v. 117, n. 11, p. 1596–1602, jun. 2017.

ZELLE, D. M. et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 3, p. 152–168, 31 jan. 2017.

ZHAO, M. et al. The effect of aerobic exercise on oxidative stress in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. **Renal failure**, v. 45, n. 2, 27 set. 2023.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88–98, 8 dez. 2018.

ZHU, L. et al. The Effects of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on Fecal Flora and Serum Markers of Renal Injury in Mice with Chronic Kidney Disease. **Frontiers in bioscience (Landmark edition)**, v. 28, n. 9, p. 226, 2023.

ANEXO A – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



Universidade  
Federal da  
Paraíba



Universidade Federal da Paraíba

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

CERTIFICADO : EMENDA v01/06/2025

Certificamos que a EMENDA (versão de 01/06/2025) da proposta intitulada "AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE UM NUTRACÊUTICO COM POTENCIAL SIMBIÓTICO EM UM MODELO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA INDUZIDA POR NEFRECTOMIA 5/6 ", CEUA nº 6004080424 (ID 024767), sob a responsabilidade de **José Luiz de Brito Alves e equipe; Daniella de Oliveira Coutinho; Fernanda Priscila Barbosa Ribeiro** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos vigentes para sua apresentação, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), sendo assim **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal da Paraíba (CEUA/UFPB) em 11/09/2025.

Pedido apresentado à CEUA: Solicita-se, por meio desta, a aprovação de uma emenda ao projeto previamente aprovado por este Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), em virtude de alterações metodológicas que visam aprimorar os objetivos científicos da pesquisa. O período de vigência também será alterado, diante da necessidade de alteração de protocolos experimentais do estudo. Os grupos experimentais serão alterados, para substituição do nutracêutico anteriormente utilizado por outro composto com perfil funcional semelhante, e inclusão de um protocolo de treinamento físico aeróbico, com o intuito de investigar potenciais efeitos sinérgicos entre a intervenção nutracêutica e o exercício físico. Por fim, propõe-se também a realização de cirurgia para implantação de cateteres com a finalidade de permitir o registro direto e contínuo da pressão arterial. Gostaríamos de ressaltar que fizemos inúmeras tentativas para edição do formulário 3-4 para adicionar as informações a respeito dessa cirurgia, entretanto, o sistema não está salvando a informação. Dessa forma, será enviado em anexo os dados a respeito da cirurgia, assim como, dos fármacos utilizados para anestesia e analgesia dos animais. Além disso, um novo integrante será adicionado na equipe, e será enviado certificado de curso de Princípios éticos e manejo de animais em pesquisa. Ressaltamos que todos os cuidados referentes ao bem-estar animal continuarão sendo rigorosamente seguidos, conforme as normas estabelecidas pelo CEUA.

Considerações da CEUA: O pesquisador responsável solicita-se a emenda na pesquisa devido novas alterações metodológicas ocorridas. Dessa forma, anexa na plataforma CEUA: um novo cronograma da proposta, protocolo da cirurgia para implantação de cateteres vasculares com a finalidade de permitir o registro direto e contínuo da PA. O pesquisador responsável também integra outro participante na pesquisa anexando na Plataforma CEUA a declaração de Curso de Princípios Éticos e Manejo de Animais em Pesquisa. Dessa forma, somos de parecer favorável a emenda. A comissão

Término previsto: 11/2026

Origem: Biotério Convencional de Roedores do Departamento de Fisiologia e Patologia (UFPE)

Espécie: Ratos heterogênicos      sexo: Machos      idade: 60 a 120 dias      Quantidade mantida: 0

Linhagem: Rattus Norvegicus - Wistar      Peso: 300 a 350 g

ANIMAIS UTILIZADOS

|                     |        | Total Aprovado | Quantidade Utilizada |
|---------------------|--------|----------------|----------------------|
| Ratos heterogênicos | Machos | 30             | 0                    |

João Pessoa, 15 de setembro de 2025

Profa. Dra. Juliana Késsia Barbosa Soares Moreira  
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal da Paraíba

Profa. Dra. Gláucia Veríssimo Faheina Martins  
Vice-Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal da Paraíba