

## **Doença renal crônica, nutrição e suas inter-relações com o microbioma intestinal de cães e gatos**

### **RESUMO**

Pacientes com doença renal crônica (DRC) comumente apresentam disbiose da microbiota intestinal e acredita-se que essa alteração possa afetar a saúde do animal, contribuindo na progressão da doença. Métodos de diagnóstico para tais alterações surgem constantemente na medicina veterinária a fim de aperfeiçoar e alcançar avanços promissores. Visto que a dieta e a inserção de aditivos alimentares possam ser estratégias utilizadas como alternativas de tratamento, a presente revisão de literatura objetiva discutir o papel da nutrição clínica no manejo de animais com DRC na tentativa de modular a microbiota intestinal e reduzir as concentrações séricas das toxinas urêmicas.

**Palavras-chave:** microbiota, doente renal, disbiose, uremia, caninos, felinos.

### **INTRODUÇÃO**

Uma grande variabilidade de microrganismos habita o trato gastrointestinal de cães e gatos e desempenham papéis muito importantes na manutenção da saúde do hospedeiro, influenciando a nutrição, metabolismo, sistema imune e até mesmo o comportamento desses animais (SUCHODOLSKI; CAMACHO; STEINER, 2008; RAMEZANI; RAJ, 2014; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; NALLU et al., 2017).

Alterações no microbioma intestinal normal (disbiose) estão relacionadas com diversas doenças em humanos, incluindo a doença renal crônica (DRC), o que pode contribuir para a sua progressão e complicações. Alguns estudos utilizam a terapia dietética na tentativa de modular a microbiota intestinal e reduzir as

concentrações séricas das toxinas urêmicas presentes de forma exacerbada nesses pacientes (RAMEZANI; RAJ, 2014; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016; AL KHODOR; SHATAT, 2017; DI IORIO et al., 2019).

Embora as informações sobre o microbioma intestinal ainda sejam limitadas, bem como a sua ligação com a doença renal na medicina veterinária, essa revisão tem como objetivo entender o papel do microbioma intestinal dos animais com DRC e elencar possíveis estratégias associadas a prevenção e tratamento da disbiose intestinal.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Microbiota intestinal de cães e gatos**

O trato gastrintestinal de humanos e animais é constituído por um conjunto de microrganismos. Estudos moleculares revelaram que esse ecossistema é composto por bactérias (espécie mais abundante), arqueas, fungos, protozoários e vírus, sendo que o conteúdo gênico desses micróbios é definido como microbioma intestinal (FRANK et al., 2007; SUCHODOLSKI; CAMACHO; STEINER, 2008; HANDL et al., 2011; SUCHODOLSKI, 2011).

A microbiota intestinal varia muito entre indivíduos, sendo que cada indivíduo, cão e gato, apresenta um ecossistema único e estável. Sabe-se também que cada espécie de bactéria coloniza um nicho específico, levando a diferentes composições bacterianas ao longo do trato intestinal. Nos últimos anos, tornou-se cada vez mais evidente que o microbioma dos animais tem um impacto de longo alcance na fisiologia do hospedeiro e já é considerado por alguns autores como um "órgão" endógeno metabolicamente ativo, cuja capacidade metabólica pode

exceder a do fígado (SUCHODOLSKI, 2011; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; AL KHODOR; SHATAT, 2017).

Entender a composição e a dinâmica desse ambiente e seus agentes microbianos pode trazer grandes benefícios. Inicialmente, a técnica utilizada para identificação dessas comunidades bacterianas era a cultura fecal e, assim, os grupos bacterianos predominantes que foram cultivados a partir do intestino canino e felino foram os *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp e *Enterobacteriaceae*. Com a evolução e aperfeiçoamento das técnicas moleculares, estudos utilizando uma abordagem biológica molecular, isto é, com base na identificação do RNA ribossômico 16S (rRNA) ou do DNA ribossômico 16S (DNA que codifica o rRNA 16S), novos filotipos bacterianos foram identificados no trato gastrointestinal de várias espécies de mamíferos, trazendo ainda mais informações a respeito desse sistema que há muito a ser explorado. *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Actinobacteria* são os filos microbianos predominantes no intestino canino e felino, sendo que *Clostridia* foi a classe de bactérias mais predominante, com mais de 65% das sequências pertencentes a esse grupo, o que indica que apenas uma pequena proporção de espécies bacterianas é cultivável usando técnicas padrão de cultura bacteriana devido a suas limitações. Além disso, o trato gastrointestinal abriga predominantemente bactérias anaeróbicas, que podem ser mais propensas a danos durante o manuseio da amostra. Ainda, muitos micróbios vivem em interações mutualísticas com outros microrganismos ou com o hospedeiro, e isso dificulta seu crescimento nos meios de cultura (CP et al., 1977; SUCHODOLSKI; CAMACHO; STEINER, 2008; MIDDELBOS et al., 2010; HANDL et al., 2011; SUCHODOLSKI, 2011; SUMMERS et al., 2019).

Novos métodos de diagnóstico surgem constantemente na medicina veterinária a fim de aperfeiçoar e alcançar avanços promissores. Na medicina humana, um estudo utilizando o sequenciamento metagenômico fecal evidenciou que a microbiota intestinal apresenta oscilações em sua composição ao longo do dia, sendo influenciada pela ingestão alimentar. Além disso, foi demonstrado que os genes bacterianos envolvidos no metabolismo energético e na síntese de proteínas são abundantes durante o dia, enquanto os genes relacionados à desintoxicação se tornam abundantes no período da noite (THAISS et al., 2014; NALLU et al., 2017).

A metabolômica também tem se tornado uma abordagem emergente para identificar metabólitos bacterianos, como também do hospedeiro. A identificação desses metabólitos permite melhores correlações entre alterações metabólicas no indivíduo e alterações no microbioma, com a vantagem de que essas análises possam ser realizadas em várias amostras de um mesmo animal (por exemplo, soro, urina e fezes) (WECKWERTH, 2003; BLAKE; SUCHODOLSKI, 2016).

Como mencionado, o perfil do microbioma intestinal varia muito entre indivíduos, e sua composição pode ter influência da raça do animal, idade, ambiente em que vive, medicamentos (principalmente antibióticos) e sobretudo ser influenciado pela dieta (SUCHODOLSKI; CAMACHO; STEINER, 2008; DENG; SWANSON, 2015; CAMEROTTO et al., 2019).

Vários estudos mostraram que as dietas podem afetar a saúde intestinal e levar ao aumento do teor de água e/ou altas concentrações de amônia nas fezes. Tais alterações devem-se principalmente à fonte e concentração de proteínas, seguidas pela concentração de carboidratos da dieta, além da inclusão ou não de fibras nesses alimentos. Um estudo realizado por Deusch et al. (2014) demonstrou

que diferentes proporções proteína/carboidrato causam impacto na microbiota de gatos em crescimento. Uma dieta rica em proteínas e pobre em carboidratos levou ao aumento na diversidade de espécies quando comparada com uma dieta moderada em proteínas e carboidratos, além de terem sido identificadas diferenças funcionais relacionadas ao metabolismo e à biossíntese de aminoácidos entre os grupos (DEUSCH et al., 2014; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016). Outro estudo em que foi analisado o efeito da fibra alimentar em cães, evidenciou que a dieta que continha baixa fibra resultou em maior porcentagem de *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* e *Proteobacteria* e menor porcentagem de *Firmicutes* e *Chlorobi* quando comparada com a dieta contendo 7,5% de polpa de beterraba (SWANSON et al., 2011).

### **Doença renal crônica**

A doença renal crônica (DRC) é definida pelo comprometimento estrutural e/ou funcional que pode acometer um ou ambos os rins e que persiste por um período de, pelo menos, três meses. As alterações são caracterizadas pela presença de lesões irreversíveis e de natureza progressiva, causando permanente perda do número de néfrons. A prevalência estimada da doença varia entre 0,5 a 1,0% nos cães e 1,0 a 3,0% nos pacientes felinos. Pode acometer animais de qualquer idade, entretanto, apresenta maior prevalência entre cães e gatos idosos (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011).

Usualmente as causas primárias da DRC não são identificadas devido ao curso adaptativo de evolução da doença, sendo que as manifestações clínicas e a azotemia tornam-se evidentes somente quando ocorre o decréscimo de pelo menos 75% na taxa de filtração glomerular (TFG), o que evidencia que pelo menos

75% dos néfrons foram lesados ou já foram perdidos. Com a diminuição do número de néfrons, e conseqüentemente redução na TFG, ocorre a progressão da DRC, resultando no acúmulo de compostos nitrogenados não proteicos (toxinas urêmicas) no sangue, os quais deveriam ser eliminados do organismo através da excreção renal, mas que se encontra comprometida (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011). Com a retenção de toxinas urêmicas, a maioria das quais derivam da fermentação desequilibrada de metabólitos de nitrogênio, pacientes com DRC comumente apresentam disbiose na microbiota intestinal, resultante de mudanças qualitativas e quantitativas no perfil do microbioma do hospedeiro e no prejuízo da função da barreira intestinal (POLZIN, 2011; SUCHODOLSKI, 2011).

### **Microbiota intestinal em pacientes com DRC**

Entender o papel da microbiota intestinal em cães e gatos e sua relação com a progressão da DRC requer uma compreensão clara da composição, dinâmica e estabilidade da microbiota (VAZIRI et al., 2013; SAMPAIO-MAIA et al., 2016). Os micróbios intestinais produzem compostos que são normalmente excretados pelos rins, mas podem ser considerados potenciais moléculas de retenção urêmica em pacientes com limitações em sua excreção (VAZIRI et al., 2013; AL KHODOR; SHATAT, 2017; SUMMERS et al., 2019).

Foi demonstrado que a uremia associada à DRC afeta negativamente o microbioma intestinal em humanos e ratos, causando disbiose do intestino. Nesses estudos notou-se que a microbiota se tornou um ambiente com comunidade de bactérias menos diversificadas. Além disso, as causas da disbiose intestinal em pacientes com DRC incluem a acidose metabólica, edema da parede intestinal,

terapias farmacológicas, mudanças na dieta, tais como diminuição da ingestão de fibras e, uso de quelantes de fósforo (VAZIRI et al., 2013; RAMEZANI; RAJ, 2014; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; SUMMERS et al., 2019).

Quando a DRC se encontra em estágio avançado, todas essas alterações culminam com o avanço da inflamação sistêmica e o estresse oxidativo, que são os principais mediadores de doenças cardiovasculares, caquexia, anemia e inúmeras outras comorbidades presentes nesses animais (VAZIRI et al., 2013; SAMPAIO-MAIA et al., 2016).

As toxinas urêmicas derivadas do cólon, como indoxil sulfato (IS) e p-cresol sulfato (pCS), são as principais toxinas encontradas em pacientes com DRC, pois as famílias bacterianas produtoras dessas toxinas são as mais prevalentes nessas condições. P-cresol sulfato é um soluto ligado a proteínas que resulta da fermentação dos aminoácidos tirosina e fenilalanina. Já o IS é produzido através da metabolização do triptofano pelas triptofanases encontradas em bactérias como *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* e *Bacteroides* spp. (EVENEPOEL et al., 2009; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; NALLU et al., 2017; SUMMERS et al., 2019). Tanto IS quanto pCS são absorvidos pelo sangue, metabolizados no fígado e excretados na urina. Em humanos com DRC, o acúmulo de IS e pCS tem sido associado à progressão da doença, induzindo inflamação e danos às células tubulares renais, fibrose renal e progressão da esclerose glomerular. Outros estudos demonstraram que a retenção dessas toxinas urêmicas também contribuiu para a morbimortalidade, evidenciado por alterações do sistema nervoso, redução na produção de eritropoietina (EPO), alteração do “turnover” ósseo e aumento do risco de doenças cardiovasculares (EVENEPOEL et al., 2009; CHIANG et al., 2011;

IWASAKI et al., 2013; WATANABE et al., 2013; WATANABE; WATANABE; NAKAYAMA, 2014; LIN et al., 2015; NALLU et al., 2017; SUMMERS et al., 2019).

### **Estratégias utilizadas na prevenção e controle da disbiose em pacientes com DRC**

Tratando-se de pacientes com DRC, os quais comumente apresentam disbiose, intervenções podem ser realizadas com o intuito de reduzir a produção de toxinas urêmicas. Algumas das estratégias utilizadas são a redução de ingestão de precursores de toxinas urêmicas (por meio da dieta), restauração do microbioma intestinal com o intuito de transformá-lo em um ambiente mais equilibrado através de aditivos alimentares (uso de pré e pró-bióticos), além de outras intervenções que auxiliem no descarte dessas toxinas (POLZIN, 2011; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; CAMEROTTO et al., 2019).

A prescrição de alimentos renais para pacientes com DRC, indicada a partir do estágio 2 da doença de acordo com a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), é uma das terapias mais utilizadas com o intuito de minimizar os sinais decorrentes de uremia. Esses alimentos se diferem dos de manutenção em vários aspectos, incluindo teor reduzido de fósforo e sódio, teor de proteína moderado, aumento do teor de vitamina B e fibras solúveis, aumento da densidade calórica, excesso de bases positivo, maior inclusão de ácidos graxos polinsaturados ômega-3 e adição de antioxidantes. Os alimentos renais para gatos ainda tendem a apresentar maior inclusão de potássio (ROSS et al., 2006; POLZIN, 2011; “IRIS Staging of CKD,” 2019; CAMEROTTO et al., 2019).

Com o manejo alimentar voltado especificamente para esses pacientes, ocorre redução da produção e acúmulo de compostos nitrogenados, sendo estes



identificados pelo marcador laboratorial sérico, a ureia e, conseqüentemente, a diminuição dessa substância nos fluidos corporais. Quando ocorre acúmulo de ureia/compostos nitrogenados nesses fluidos, observa-se a difusão dessas substâncias para o lúmen intestinal. A ureia é, então, convertida em amônia por espécies bacterianas urease-positivas, e, finalmente, hidrolisada a hidróxido de amônio, que é um dos principais agentes causais de alterações na barreira epitelial. Com o aumento da permeabilidade intestinal, toxinas bacterianas passam para a corrente sanguínea. Assim, ocorre a ativação de mecanismos inflamatórios crônicos locais e sistêmicos, o que induz a ocorrência de maiores danos à barreira epitelial intestinal, desencadeando um processo que se retroalimenta e que também favorece a progressão da doença (ARONOV et al., 2011; RAMEZANI; RAJ, 2014; CAMEROTTO et al., 2019).

Outras possíveis estratégias terapêuticas moduladoras da microbiota intestinal seria pelo uso de pré e probióticos, visto que na medicina humana o uso desses aditivos alimentares influenciou na sua composição, diminuindo as concentrações do IS e pCS (SAMPAIO-MAIA et al., 2016; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016).

O termo probiótico é definido como um conjunto de microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. São exemplos de probióticos utilizados na medicina de cães e gatos, os *Lactobacillus* spp. e *Enterococcus faecium*. No entanto, em muitas circunstâncias, os benefícios à saúde não são estritamente comprovados. Já os prebióticos são definidos como ingredientes fermentados seletivamente que resultam em alterações específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, sendo também benéfico para o organismo do hospedeiro.

Geralmente, os prebióticos são compostos por fibras que não digeridas pelo trato gastrointestinal. Isso inclui dissacarídeos (lactulose, tagatose), oligo- ou polissacarídeos [frutoligossacarídeos (FOS), xiloligossacarídeos de oligossacarídeos mananos (MOS), polidextrose, galactoligossacarídeos] ou prebióticos de cadeia longa como inulina (FAO/WHO, 2001; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016).

A combinação do uso de prebióticos com probióticos, os chamados simbióticos, parece ser a estratégia mais eficiente em pacientes com DRC. Como demonstrado por Guida et al. (2014) em um estudo realizado com pacientes humanos, foram observadas reduções das toxinas urêmicas IS e pCS após a administração de simbióticos. Porém, na medicina veterinária, mais estudos necessitam ser realizados, como também observacional de longo prazo, para que se comprove sua efetividade (RAMEZANI; RAJ, 2014; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016).

Todas essas atribuições à dieta, além da inserção desses aditivos alimentares, podem ter vários efeitos favoráveis no metabolismo da microbiota intestinal, além de diminuir a produção de toxinas urêmicas, as quais estão associadas com a progressão e aumento de mortalidade na DRC (POLZIN, 2011; SAMPAIO-MAIA et al., 2016; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016).

Atualmente, tem-se falado a respeito da terapia de transplante de microbiota fecal, principalmente na medicina humana. Essa terapia consiste em um transplante de bactérias fecais de um indivíduo saudável para um hospedeiro doente, o qual geralmente é tratado por apresentar colite por *Clostridium difficile*. Estudos demonstraram bons resultados, porém, na medicina veterinária, a segurança e eficácia dessa terapia ainda não foram comprovadas, sendo

necessários estudos prospectivos (GOUGH; SHAIKH; MANGES, 2011; SCHMITZ; SUCHODOLSKI, 2016).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O entendimento do microbioma intestinal e sua relação com a DRC é de suma importância, visto que a elucidação desse sistema pode direcionar a preconização de novas alternativas terapêuticas de prevenção e manutenção. A prescrição de um alimento específico para estes casos, formulado de maneira precisa, suscita a importância do manejo adequado pela alimentação, o que reforça a importância da nutrição clínica nos pacientes com DRC. A recomendação de simbióticos é cada vez mais discutida como uma possível alternativa preventiva e terapêutica em pacientes com DRC. Além disso, entender se a disbiose intestinal ou se as toxinas urêmicas de origem microbiana podem ser usadas como futuros biomarcadores da DRC, desafia a compreensão desse sistema que tem muito para ser explorado.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AL KHODOR, S.; SHATAT, I. F. Gut Microbiome and Kidney Disease: A Bidirectional Relationship. **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 6, p. 921–931, 2017.

ARONOV, P. A. et al. Colonic Contribution to Uremic Solutes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, n. 9, p. 1769–1776, 2011.

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, 2011.

BLAKE, A. B.; SUCHODOLSKI, J. S. Importance of Gut Microbiota for the Health and Disease of Dogs and Cats. **Animal Frontiers**, v. 6, n. 3, p. 37–42, 2016.

CAMEROTTO, C. et al. Dietary Fiber and Gut Microbiota in Renal Diets. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 1–15, 2019.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. Chronic Renal Failure. In: **Canine and Feline Nephrology and Urology**. 2nd. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011. p. 153–196.

CHIANG, C. K. et al. Indoxyl Sulfate, a Representative Uremic Toxin, Suppresses Erythropoietin Production in a HIF-Dependent Manner. **Laboratory Investigation**, v. 91, n. 11, p. 1564–1571, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2011.114>>.

CP, D. et al. Bacterial Association in the Gastrointestinal Tract of Beagle Dogs. **Appl Environ Microbiol**, v. 34, n. 2, p. 194–206, 1977.

DENG, P.; SWANSON, K. S. Gut Microbiota of Humans, Dogs and Cats: Current Knowledge and Future Opportunities and Challenges. **The British journal of nutrition**, v. 113, p. S6–S17, 2015.

DEUSCH, O. et al. Deep Illumina-Based Shotgun Sequencing Reveals Dietary Effects on the Structure and Function of the Fecal Microbiome of Growing Kittens. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 2014.

DI IORIO, B. R. et al. Nutritional Therapy Modulates Intestinal Microbiota and Reduces Serum Levels of Total and Free Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Chronic Kidney Disease (Medika Study). **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 9, p. 1424, 2019.

EVENEPOEL, P. et al. Uremic Toxins Originating from Colonic Microbial Metabolism. **Kidney International**, v. 76, n. SUPPL. 114, 2009.

FAO/WHO. **Working group for drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food**. Disponível em: <<http://www.fao.org/3/a-i5933e.pdf>>. Acesso em: 13 mar. 2020.

FRANK, D. N. et al. Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases. **Pnas**, v. 104, n. 34, p. 13780–13785, 2007. Disponível em: <[www.pnas.org/cgi/content/full/104/34/13780](http://www.pnas.org/cgi/content/full/104/34/13780)>.

GOUGH, E.; SHAIKH, H.; MANGES, A. R. Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent Clostridium Difficile Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 10, p. 994–1002, 2011.

HANDL, S. et al. Massive Parallel 16S rRNA Gene Pyrosequencing Reveals Highly Diverse Fecal Bacterial and Fungal Communities in Healthy Dogs and Cats. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 76, n. 2, p. 301–310, 2011.

**IRIS Staging of CKD**. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/>>. Acesso em: 26 nov. 2019.

IWASAKI, Y. et al. Accumulated Uremic Toxins Attenuate Bone Mechanical Properties in Rats with Chronic Kidney Disease. **Bone**, v. 57, n. 2, p. 477–483, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.037>>.

LIN, C. J. et al. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–14, 2015.

MIDDELBOS, I. S. et al. Phylogenetic Characterization of Fecal Microbial Communities of Dogs Fed Diets with or without Supplemental Dietary Fiber Using 454 Pyrosequencing. **PLoS ONE**, v. 5, n. 3, 2010.

NALLU, A. et al. Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. **Translational Research**, v. 179, n. May, p. 24–37, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2016.04.007>>.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. (Ed.). **Nephrology and Urology of Small Animals**. 1st. ed. Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing, 2011. p. 433–471.

RAMEZANI, A.; RAJ, D. S. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 4, p. 657–670, 2014.

ROSS, S. J. et al. Clinical Evaluation of Dietary Modification for Treatment of Spontaneous Chronic Kidney Disease in Cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 2006.

SAMPAIO-MAIA, B. et al. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. **Advances in Applied Microbiology**, v. 96, p. 65–94, 2016.

SCHMITZ, S.; SUCHODOLSKI, J. Understanding the Canine Intestinal Microbiota and Its Modification by Pro-, Pre- and Synbiotics – What Is the Evidence? **Veterinary Medicine and Science**, v. 2, n. 2, p. 71–94, 2016.

SUCHODOLSKI, J. S. Intestinal Microbiota of Dogs and Cats: A Bigger World than We Thought. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 2, p. 261–272, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.006>>.

SUCHODOLSKI, J. S.; CAMACHO, J.; STEINER, J. M. Analysis of Bacterial Diversity in the Canine Duodenum, Jejunum, Ileum, and Colon by Comparative 16S rRNA Gene Analysis. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 66, n. 3, p. 567–578, 2008.

SUMMERS, S. C. et al. The Fecal Microbiome and Serum Concentrations of Indoxyl

Sulfate and P-Cresol Sulfate in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 2, p. 662–669, 2019.

SWANSON, K. S. et al. Phylogenetic and Gene-Centric Metagenomics of the Canine Intestinal Microbiome Reveals Similarities with Humans and Mice. **ISME Journal**, v. 5, n. 4, p. 639–649, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2010.162>>.

THAISS, C. A. et al. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. **Cell**, v. 159, n. 3, p. 514–529, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048>>.

VAZIRI, N. D. et al. Chronic Kidney Disease Alters Intestinal Microbial Flora. **Kidney International**, v. 83, n. 2, p. 308–315, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.345>>.

WATANABE, H. et al. P-Cresyl Sulfate Causes Renal Tubular Cell Damage by Inducing Oxidative Stress by Activation of NADPH Oxidase. **Kidney International**, v. 83, n. 4, p. 582–592, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.448>>.

WATANABE, K.; WATANABE, T.; NAKAYAMA, M. Cerebro-Renal Interactions: Impact of Uremic Toxins on Cognitive Function. **NeuroToxicology**, v. 44, p. 184–193, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2014.06.014>>.

WECKWERTH, W. Metabolomics in Systems Biology. **Annual Review of Plant Biology**, v. 54, n. 1, p. 669–689, 2003.