

# Nutrir o microbioma intestinal auxilia a saúde renal de cães e gatos com doença renal crônica

## Relatório de evidências clínicas

### Principais resultados

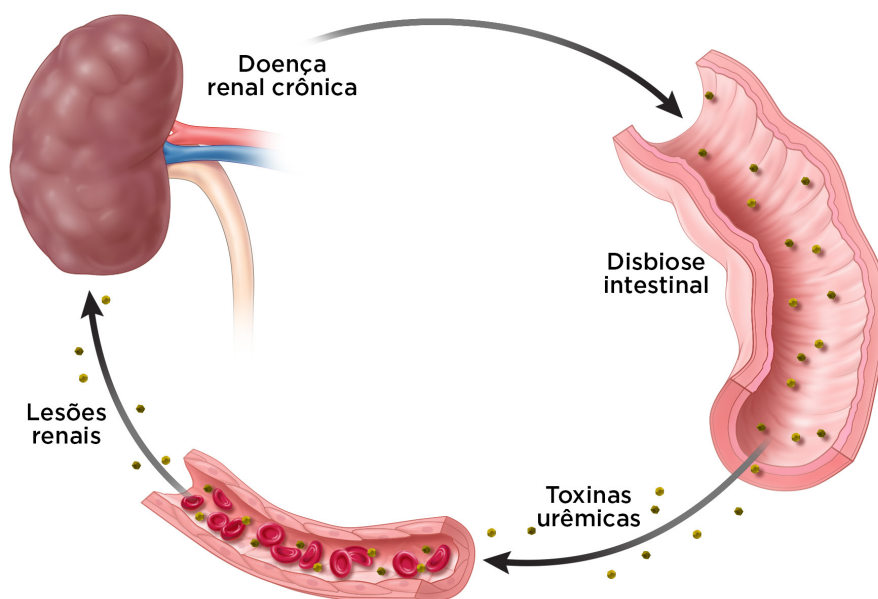
- A doença renal crônica (DRC) está associada a um microbioma intestinal alterado (disbiose), que resulta na produção de toxinas urêmicas provenientes do intestino e que são nocivas para os rins, estando também associadas à evolução da DRC.
- Mesmo não existindo sinais clínicos óbvios no estágio inicial da DRC em cães e gatos, as toxinas urêmicas nocivas estão presentes.
- Controlar a quantidade de proteína de elevada qualidade/digestibilidade na dieta diminui as toxinas urêmicas, comparativamente a uma alimentação mais rica em proteína no estágio inicial da DRC.
- Uma alimentação desenvolvida clinicamente para os rins (Hill's Prescription Diet k/d com ActivBiome+ Kidney Defense), com prebióticos e betaína, diminui consideravelmente as toxinas urêmicas originárias do intestino, além de proporcionar outros benefícios.

Existem cada vez mais evidências que indicam que a doença renal crônica (DRC) está associada a um microbioma intestinal alterado (disbiose), o que leva à produção microbiana de toxinas urêmicas passíveis de provocar danos nos rins, contribuindo para a evolução da DRC.<sup>1-6</sup> Os sinais clínicos podem ser sutis (p. ex. perda de peso) durante vários anos ou nem serem observáveis nos cães e gatos com DRC, particularmente no estágio inicial.<sup>7-8</sup> No entanto, as toxinas urêmicas já estão sendo produzidas.<sup>1-3,9-10</sup> Estas toxinas urêmicas provenientes do intestino têm diversos efeitos negativos, o que poderá ajudar a explicar a patogenia e as consequências clínicas da DRC.<sup>11-15</sup>

Toxinas urêmicas	Efeitos nocivos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Produtos resultantes de glicação avançada</li><li>• Hipuratos (p. ex. ácido hipúrico)</li><li>• Indóis (p. ex. sulfato de indoxil)</li><li>• Fenóis (p. ex. sulfato de p-cresol)</li><li>• Poliaminas (p. ex. putrescina)</li><li>• Outros (p. ex. homocisteína)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Promove lesões oxidativas, inflamação e fibrose nos túbulos renais</li><li>• Contribui para a evolução da DRC</li><li>• Compromete a síntese de eritropoetina</li><li>• Diminui a mobilidade do cólon e promove a obstipação</li><li>• Contribui para a perda de massa muscular</li></ul>

Em indivíduos saudáveis, a barreira intestinal (incluindo as junções oclusivas, as membranas dos enterócitos e a camada mucosa) impede a transposição de substâncias e microrganismos do lúmen intestinal para a corrente sanguínea. O microbioma intestinal tem uma função essencial na manutenção do funcionamento da barreira, ao modular o sistema imunológico e controlar o pH luminal, o que ajuda na proteção contra a colonização bacteriana e a disbiose. Uma dieta com a adequada ingestão de fibras contribui para o crescimento de bactérias sacarolíticas benéficas, que produzem compostos úteis (posbióticos, como os ácidos graxos de cadeia curta) que nutrem as células intestinais e contribuem para uma barreira intestinal saudável.<sup>4-6</sup>

A patogenia da disbiose na DRC está associada à comunicação bidirecional entre os rins e o trato intestinal (eixo rim-intestino). **(Figura 1)** Os fatores potenciais que contribuem para esta disbiose incluem a ingestão reduzida de fibras, tempo de trânsito colônico prolongado (obstipação), aumento da quantidade de proteína disponível para digestão pelas bactérias proteolíticas no cólon e as alterações na microbiota do cólon.<sup>16</sup> A diminuição da ingestão de fibras favorece o crescimento de bactérias proteolíticas, as quais fermentam os aminoácidos para produzir metabólitos potencialmente nocivos, como o amoníaco (que é convertido em hidróxido de amônio) e as toxinas urêmicas derivadas do intestino. Estas toxinas estimulam uma resposta inflamatória localizada e o aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a transposição das bactérias intestinais e das toxinas urêmicas provenientes do intestino para a corrente sanguínea, podendo conduzir a uma inflamação sistêmica e a lesões renais.<sup>16,17</sup>

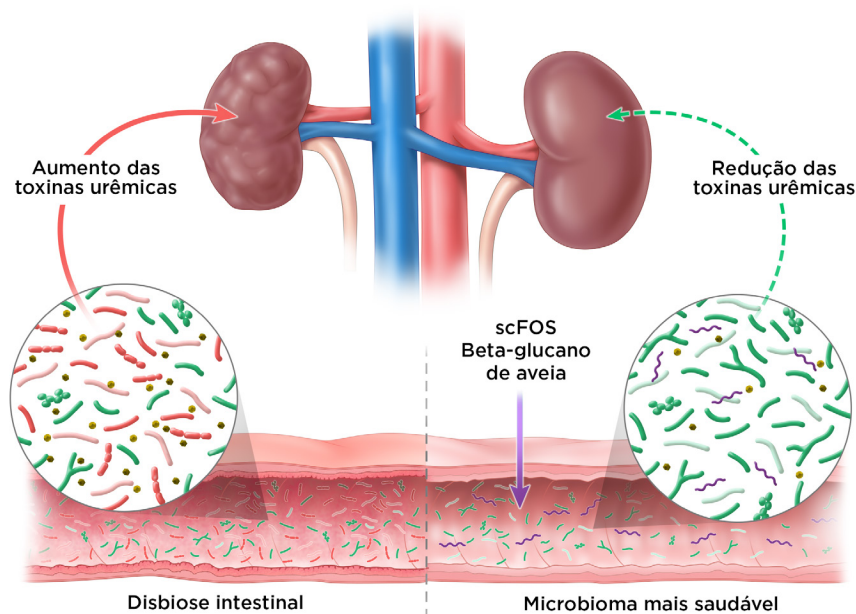


**Figura 1.** Existe uma relação bidirecional entre os rins e o microbioma intestinal (eixo rim-intestino). A DRC está associada à perturbação do microbioma intestinal (disbiose), que leva à produção de toxinas urêmicas provenientes do intestino, contribuindo para a evolução da DRC e para a retenção de cada vez mais toxinas urêmicas, o que acaba por fazer perdurar a disbiose e fomentar um ciclo vicioso.

## Novas intervenções nutricionais para a DRC

O manejo nutricional está na base dos cuidados da DRC e é o único tratamento comprovado para prolongar e melhorar a qualidade de vida de cães e gatos com DRC.<sup>18-20</sup> As evidências mais confiáveis (Grau 1) provenientes de ensaios clínicos controlados randomizados demonstram que uma alimentação desenvolvida clinicamente para os rins (Hill's Prescription Diet k/d) resulta numa expectativa de vida consideravelmente maior e numa melhor qualidade de vida para cães e gatos com DRC, em comparação com uma alimentação convencional para animais de companhia.<sup>19,20</sup> No que diz respeito à redução das toxinas urêmicas, o foco sempre esteve numa alimentação com menores quantidades de proteína nos estágios mais avançados da DRC. No entanto, através de descobertas recentes acerca dos efeitos nocivos das toxinas urêmicas no estágio inicial da DRC e o impacto da disbiose, é necessário considerar outras opções de manejo nutricional. Além disso, as toxinas urêmicas derivadas do intestino ligam-se às proteínas e não podem ser eliminadas eficazmente através de diálise ou fluidoterapia. Por conseguinte, foram avaliadas novas opções nutricionais quanto aos efeitos na redução da produção de toxinas urêmicas.<sup>21,22</sup>

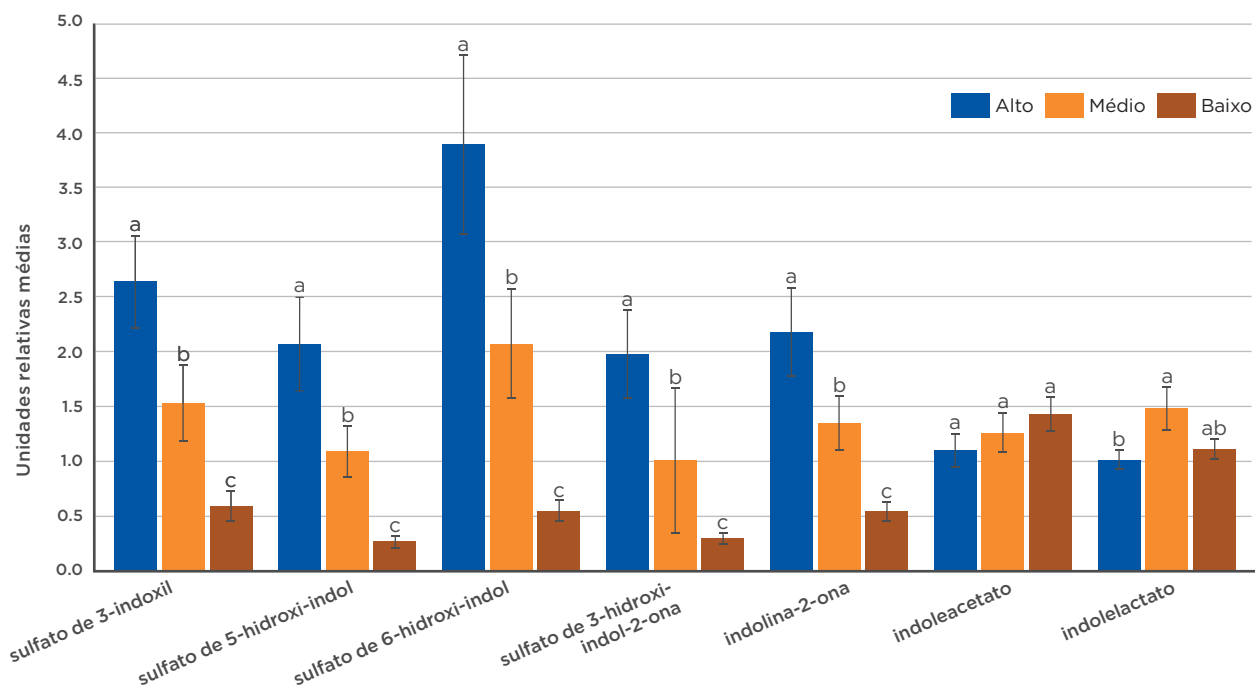
No Centro de Nutrição Animal da Hill's desenvolvemos ensaios clínicos para avaliar os efeitos das diferentes intervenções nutricionais no microbioma intestinal e na subsequente produção de toxinas urêmicas em cães e gatos saudáveis e com DRC.<sup>23-26</sup> Com base nestes estudos pioneiros, consideramos 2 abordagens nutricionais: 1) uma alimentação com quantidades reduzidas de proteína de elevada digestibilidade e qualidade, de forma que exista menos substrato que permita às bactérias intestinais produzirem toxinas urêmicas, e 2) incluir nos alimentos betaina e fibras prebióticas (fruto-oligosacarídeos de cadeia curta e beta-glucano de aveia) para alterar o equilíbrio entre bactérias intestinais que utilizam carboidratos (sacarolíticas), e bactérias que fermentam proteínas (proteolíticas), levando à diminuição da produção de toxinas urêmicas nocivas **(Figura 2)**.



**Figura 2.** Na DRC, o equilíbrio do microbioma é alterado por bactérias intestinais proteolíticas (vermelho) que utilizam proteínas para produzir toxinas urêmicas (p. ex., indóis, fenóis, outras), passíveis de danificar os rins (à esquerda). Incluir a quantidade adequada de fibras prebióticas (fruto-oligosacarídeos de cadeia curta (fruto-oligosacarídeos de cadeia curta - scFOS), bem como beta-glucano de aveia) e de betaina nos alimentos para cães e gatos com DRC promove alterações no sentido de um microbioma mais saudável (à direita), com um grande aumento de bactérias sacrolíticas (verde) e a diminuição das toxinas urêmicas, auxiliando a saúde renal.

## Um alimento com quantidades controladas de proteína de elevada qualidade diminui as toxinas urêmicas

Num estudo realizado em gatos com DRC em estágio inicial (estágio 1 da IRIS) alimentados com quantidades semelhantes de fósforo (0,5% no alimento, 96 mg/100 kcal) e diferentes quantidades de proteína durante 111 dias, os que consumiram um alimento com quantidades menores de proteína revelaram uma diminuição significativa de concentrações plasmáticas de toxinas urêmicas derivadas do intestino (Figura 3).<sup>27</sup> Os sulfatos de indol, incluindo sulfato de 3-indoxil, sulfato de 5-hidroxi-indol, sulfato de 6-hidroxi-indol, sulfato de 3-hidroxi-indol-2-ona e indolina-2-ona, aumentaram com uma maior ingestão de proteína ( $P \leq 0,0001$ ). Além disso, a razão média de proteína/creatinina na urina diminuiu consideravelmente com a introdução de valores de proteína mais reduzidos na dieta.<sup>27</sup>



**Figura 3.** Média relativa de unidades de concentração plasmática (e erros padrão) de indóis após os gatos com DRC serem alimentados com quantidades elevadas de proteína (8,07 g/100 kcal), quantidades médias de proteína (7,07 g/100 kcal) e quantidades menores de proteína (5,33 g/100 kcal). ( $P \leq 0,05$ ).

## **Um alimento com betaína e uma combinação exclusiva de fibras prebióticas reduz as toxinas urêmicas e proporciona outros benefícios**

Estudos recentes realizados em cães e gatos com DRC em estágio inicial demonstraram que incluir betaína e uma combinação exclusiva de fibras prebióticas (ActivBiome+ Kidney Defense) (consultar tabela) tem efeitos benéficos, incluindo a redução de toxinas urêmicas, aumento de antioxidantes, diminuição dos marcadores de inflamação e do estresse oxidativo, aumento das bactérias benéficas e da massa corporal.<sup>9,10,28</sup> As principais conclusões destes estudos são apresentadas abaixo.

<b>A tecnologia Hill's ActivBiome+ Kidney Defense é uma combinação exclusiva de betaína e prebióticos que demonstrou nutrir o microbioma intestinal para ajudar a apoiar a saúde renal</b>		
<b>Ingrediente</b>	<b>Área de ação</b>	<b>Descrição/ função</b>
Betaína	Rins	Um nutriente que atua como osmólito para apoiar a hidratação das células e que possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias
Beta-glucano de aveia	Cólon	Uma fibra solúvel e complexa que modula o microbioma (cólon) e ajuda a reduzir as toxinas urêmicas produzidas pelas bactérias intestinais
Fruto-oligossacarídeos de cadeia curta (scFOS)	Cólon	Fibras simples e solúveis que modulam o microbioma (cólon) e ajudam a reduzir as toxinas urêmicas produzidas pelas bactérias intestinais

### **Efeitos das diferentes fontes de fibras em gatos saudáveis e gatos com DRC**

- Um estudo cruzado com 10 gatos saudáveis e 10 gatos com DRC em estágio 1 ou 2 da IRIS.<sup>9</sup>
- Os gatos foram alimentados com o alimento seco para gato Hill's Prescription Diet k/d num período de pré-ensaio de 2 semanas e, posteriormente, atribuídos aleatoriamente a dois tratamentos com fibras (alimento do pré-ensaio mais betaína, beta-glucano de aveia e scFOS ou alimento do pré-ensaio mais betaína, beta-glucano de aveia e polpa de maçã) durante 4 semanas cada.
- Como ponto de partida, observou-se em todos os gatos com DRC níveis de concentração consideravelmente superiores de creatinina, ureia e toxinas urêmicas derivadas do intestino (p. ex. sulfatos de indol), comparativamente aos gatos saudáveis ( $P \leq 0,05$ ).
- Nos gatos com DRC verificaram-se concentrações consideravelmente baixas de toxinas urêmicas fenólicas (sulfato de guaiacol e sulfato de 4-vinilfenol) após o consumo do alimento com scFOS, comparativamente ao alimento com polpa de maçã.
- Ao contrário da polpa de maçã, o alimento com scFOS proporcionou o aumento de bactérias benéficas, o que sugere que as fibras mais prontamente fermentadas como os scFOS são preferíveis à polpa de maçã enquanto fonte de fibras para gatos com DRC.

**Um alimento desenvolvido clinicamente para os rins com adição de betaína e fibras prebióticas proporciona benefícios aos gatos com DRC**

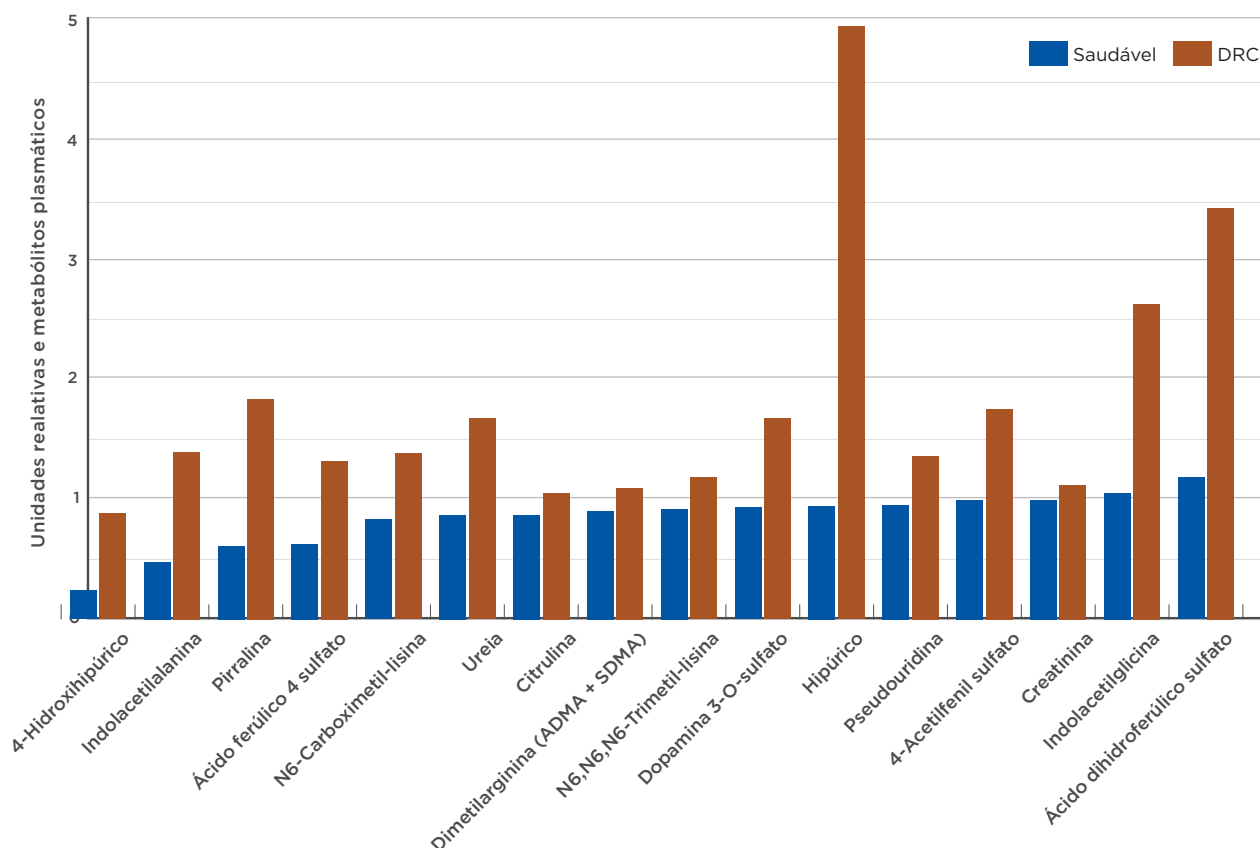
- Sete gatos com DRC foram alimentados com Hill's Prescription Diet k/d durante 4 semanas e, posteriormente, alimentados com k/d (alimento controle) ou k/d com adição de betaína e fibras (alimento teste) durante 8 semanas. Após as 8 semanas, os alimentos foram trocados e os animais alimentados durante mais 8 semanas.<sup>28</sup>
- Não houve diferença significativa na ingestão de alimento nos gatos com DRC (alimentos de controle vs teste). No entanto, a massa corporal total (mensurada por DEXA) era consideravelmente superior nos gatos com DRC depois de alimentados com o alimento de teste, comparativamente ao alimento de controle.
- Os antioxidantes (gama-tocoferol e beta-tocoferol) tiveram um aumento significativo após o consumo do alimento teste.
- As toxinas urêmicas produzidas pelo metabolismo bacteriano diminuíram consideravelmente na urina (Tabela 1) e aumentaram nas fezes dos gatos com DRC ao serem alimentados com o alimento teste.

**Tabela 1.** Concentrações relativas de metabólitos urinários (conhecidos por serem toxinas urêmicas) com variações significativas ( $P \leq 0,05$ ) em 7 gatos com DRC, após serem alimentados com o alimento de controle ou teste durante 8 semanas num estudo cruzado.<sup>28</sup>

Metabólitos Urinários	Alimento Controle (Prescription Diet k/d)	Alimento Teste (Hill's Prescription Diet k/d com adição de betaína e fibras)	Valor <i>P</i>
Sulfato de 5-hidroxi-indol	0.99	0.62	0.027
Sulfato de 6-hidroxi-indol	1.06	0.64	0.037
Sulfato de 7-hidroxi-indol	1.14	0.73	0.023

**Um alimento desenvolvido clinicamente para os rins com adição de betaína e fibras prebióticas proporciona benefícios aos cães com DRC**

- 56 beagles (28 saudáveis e 28 com DRC em estágio 1 da IRIS) foram alimentados com um alimento controle (Hill's Prescription Diet k/d) durante 4 semanas e, em seguida, distribuídos aleatoriamente em sequências variáveis por um alimento controle, um alimento teste com fibras de baixa solubilidade + betaína (Hill's Prescription Diet k/d com ActivBiome+ Kidney Defense) e um alimento teste com fibras de elevada solubilidade + betaína, durante 10 semanas cada.<sup>10</sup>
- Nos cães com DRC observaram-se concentrações consideravelmente elevadas de creatinina, ureia, indóis, produtos finais da glicação avançada e outras toxinas urêmicas derivadas do intestino, comparativamente aos cães saudáveis (**Figura 4**).
- Comparativamente ao alimento controle, observou-se uma redução significativa das toxinas urêmicas após a alimentação dos cães com DRC com ambos os alimentos teste ( $P \leq 0,05$ ).
- Nos cães com DRC, ambos os alimentos teste resultaram num aumento considerável de antioxidantes e nos marcadores de ácidos graxos poli-insaturados, bem como na diminuição de creatinina sérica e um marcador inflamatório, comparativamente ao alimento controle.
- A abundância de bactérias benéficas (filo Bacteroidetes) foi superior em cães com DRC quando alimentados com o alimento teste com fibras de baixa solubilidade.



**Figura 4.** Os cães com DRC em estágio inicial (estágio 1) registraram um aumento significativo nas quantidades destas toxinas urêmicas provenientes do intestino, comparativamente aos cães saudáveis ( $P \leq 0,05$ ).

## Resumo

Os estudos demonstraram que o microbioma dos cães e gatos com DRC é muito diferente daqueles que são saudáveis. Esta disbiose caracteriza-se por uma alteração no sentido de um metabolismo proteolítico pelo microbioma, resultando na produção de toxinas urêmicas, na perturbação da barreira intestinal e no desenvolvimento de mais lesões renais. As intervenções nutricionais, como uma alimentação com quantidades controladas de proteína de elevada qualidade e a adição de betaina e de uma combinação exclusiva de fibras prebióticas (scFOS) ao alimento **Hill's Prescription Diet k/d (Hill's Prescription Diet k/d ActivBiome+ Kidney Defense)** atua em conjunto com o microbioma do animal de companhia para aumentar os antioxidantes, as bactérias intestinais benéficas e a massa corporal, ao mesmo tempo que diminui os marcadores de inflamação, o estresse oxidativo e as concentrações de toxinas urêmicas.





**Nutrição clinicamente comprovada que melhora e prolonga a qualidade de vida de cães e gatos com Doença Renal Crônica.**

- ✓ Com ActivBiome+ Kidney Defense que ativa o microbioma intestinal para reduzir toxinas urêmicas;
- ✓ Eixo intestino-rim mais saudável;
- ✓ Modulação intestinal que impactam as funções renais;
- ✓ Suporte na construção da massa muscular e auxilia na manutenção da energia e da força.



**Conheça também  
nosso portfólio de  
Cuidados urinários**



Entre no [HillsVet.com](https://www.hillsvet.com) e acesse a nossa ferramenta de prescrição nutricional - Quick Reco.

**A CIÊNCIA  
FEZ ISSO.**

## Referências

- <sup>1</sup>Summers SC, et al. [The fecal microbiome and serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol sulfate in cats with chronic kidney disease](#). J Vet Intern Med 2019;33:662-669.
- <sup>2</sup>Chen CN, et al. [Plasma indoxyl sulfate concentration predicts progression of chronic kidney disease in dogs and cats](#). Vet J 2018;232:33-39.
- <sup>3</sup>Cheng FP, et al. [Detection of indoxyl sulfate levels in dogs and cats suffering from naturally occurring kidney diseases](#). Vet J 2015;205:399-403.
- <sup>4</sup>Graboski AL, Redinbo MR. [Gut-derived protein-bound uremic toxins](#). Toxins 2020;12(9):590.
- <sup>5</sup>Guldris SC, et al. [Gut microbiota in chronic kidney disease](#). Nefrología 2017;37:9-19.
- <sup>6</sup>Vaziri ND, et al. [Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora](#). Kidney Int 2013;83:3-8-315.
- <sup>7</sup>Green JP et al. [Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals](#) J Am Vet Med Assoc 2014;244:320-327.
- <sup>8</sup>Freeman LM et al. [Evaluation of weight loss over time in cats with chronic kidney disease](#). J Vet Intern Med 2016;30:1661-1666.
- <sup>9</sup>Hall JA, et al. [Chronic kidney disease in cats alters response of the plasma microbiome and fecal microbiome to dietary fiber](#). PLoS ONE 2020;15(7):e0235480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235480>.
- <sup>10</sup>Ephraim E and Jewell DE. [Effect of added dietary betaine and soluble fiber on metabolites and fecal microbiome in dogs with early renal disease](#). Metabolites 2020;10:0370;doi.org/10.3390/metabo10090370.
- <sup>11</sup>Evenepoel P et al. [Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism](#). Kidney Int 2009;76(Suppl 114):S12-S19.
- <sup>12</sup>Hamza E, et al. [Uremic toxins affect erythropoiesis during the course of chronic kidney disease: a review](#). Cells 2020;9:2039.
- <sup>13</sup>Sato E, et al. [Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease](#). Scientific Reports 2016;6:36618.
- <sup>14</sup>Alcalde-Estévez E, et al. [Uraemic toxins impair skeletal muscle regeneration by inhibiting myoblast proliferation, reducing myogenic differentiation, and promoting muscular fibrosis](#). Scientific Reports 2021;11:512.
- <sup>15</sup>Rosner M, et al. [Classification of uremic toxins and their role in kidney failure](#). Clin J Am Soc Nephrol 2021;16:1918-1928.
- <sup>16</sup>Sabatino A, et al. [Alternations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease](#). Nephrol Dial Transplant 2015;30:924-933.
- <sup>17</sup>Lau WL, et al. [The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease](#). Nephron 2015;130:92-98.
- <sup>18</sup>International Renal Interest Society (IRIS). [IRIS treatment recommendations for CKD](#) 2023 (accessed February 2023).
- <sup>19</sup>Jacob F, et al. [Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs](#). J Am Vet Med Assoc 2002;220:1163-1170.
- <sup>20</sup>Ross SJ et al. [Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats](#). J Am Vet Med Assoc 2006;229:949-957.
- <sup>21</sup>Ramezani A & Raj DS. [The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions](#). J Am Soc Nephrol 2014;25:657-670.
- <sup>22</sup>Hill E, et al. [Effect of oat  \$\beta\$ -glucan supplementation on chronic kidney disease: a feasibility study](#). J Ren Nutr 2020;30(3):208-215.
- <sup>23</sup>Hall JA, et al. [Changes in the fecal metabolome are associated with feeding fiber not health status in cats with chronic kidney disease](#). Metabolites 2020;10:281.
- <sup>24</sup>Ephraim E, et al. [Soluble fiber and omega-3 fatty acids reduce levels of advanced glycation end products and uremic toxins in senior dogs by modulating the gut microbiome](#). J Food Sci Nutr Res 2020;3(1):018-023.
- <sup>25</sup>Ephraim E, et al. [Varying protein levels influence metabolomics and the gut microbiome in healthy adult dogs](#). Toxins 2020;12(8):517.
- <sup>26</sup>Hall JA, et al. [Influence of dietary ingredients on lean body percent, uremic toxin concentrations, and kidney function in senior-adult cats](#). Metabolites 2019;9:238.
- <sup>27</sup>Ephraim E, Jewell DE. [High protein consumption with controlled phosphorus level increases plasma concentrations of uremic toxins in cats with early chronic kidney disease](#). J Food Sci Nutr 2021;7:1-8.
- <sup>28</sup>Hall JA, et al. [Feeding cats with chronic kidney disease food supplemented with betaine and prebiotics increases total body mass and reduces uremic toxins](#). PLoS ONE 2022;17(5):e0268624.



