

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA**

**Efeito da Associação da Dieta, do Ômega Três,
e de Antioxidantes em Cães Portadores
de Doença Renal Crônica**

Pillar Gomide do Valle

**Belo Horizonte
Escola de Veterinária - UFMG
2014**

PILLAR GOMIDE DO VALLE

**Efeito da Associação da Dieta, do Ômega Três,
e de Antioxidantes em Cães Portadores
de Doença Renal Crônica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Clínica Médica e Cirurgia Veterinárias.

Prof. Orientador: Júlio César
Cambraia Veado

Belo Horizonte
Escola de Veterinária - UFMG
2014

DISSERTAÇÃO defendida e aprovada em.../...../..... pela Comissão Examinadora composta pelos seguintes membros:

Professor Orientador Júlio César Cambraia Veado

Professor Vítor Márcio Ribeiro

Professor Rubens Antônio Carneiro

“O animal caminha para a condição de homem, tanto quanto o homem evolui no encalço do anjo.”

Emmanuel, 1988.

DEDICATÓRIA a minha família, amigos e a meu orientador. Dedico também aos cães que são a razão desse empreendimento. Espero que este estudo sirva para abrir um novo caminho na qualidade de vida dos pacientes portadores de doença renal.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Pedro Maurício do Valle e minha mãe Patrícia Maria Gomide do Valle que sempre participaram ativamente de todos meus projetos, tornando tudo mais leve.

A meus irmãos André e Arthur pelo amor e apoio incondicional.

A toda minha família, mas principalmente a Glória Gomide por se tornar exemplo e fonte inspiradora para minha nova jornada na docência.

Ao orientador e amigo Júlio César Cambraia Veado pela confiança, oportunidade e que torna possível a realização dos meus maiores sonhos.

Ao meu maior companheiro Leonardo Henrique de Souza Soares.

Aos membros da banca Vítor Márcio Ribeiro, Rubens Antônio Carneiro e Fabíola de Oliveira Paes Leme pelo aprendizado e colaboração.

A Professora Maria Isabel Vaz de Melo em especial, pela imensa colaboração na estatística desse trabalho e por toda atenção que sempre concede com tanto carinho.

Ao laboratório Labyes Especialidades Veterinárias, pela oportunidade e confiança, permitindo desenvolver esta pesquisa com um produto de sua linha comercial.

A CAPES pela bolsa concedida.

Ao Laboratório Tecsá pela presteza e disponibilidade no atendimento sempre cordial

Aos amigos Tathiana Mourão dos Anjos, Paulo César Coelho, Luiz Fernando Lucas Ferreira, Leonardo de Freitas Lucas, Kilder Alves Arantes, Renata Maria de Castro Leite e Kátia Lopes pelo apoio que deram para a construção deste trabalho.

A todos os professores de Medicina Veterinária da PUC-Betim e da Escola de Veterinária da UFMG que contribuíram e contribuem para minha formação.

Aos tutores dos animais que possibilitaram a execução desta pesquisa e a seus cães pela imensa contribuição.

A Duda, Zelda e Branca (in memoriam) pela total influência na minha escolha profissional e Allegra, Marie e Yoshi por fazerem parte da minha vida.

Aos animais, por existirem.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta construção.

A Deus, Nossa Senhora e todos os meus amigos espirituais que me inspiram e me guiam.

SUMÁRIO

Pág.

	RESUMO	
	ABSTRACT	
1.	INTRODUÇÃO	12
2.	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1.1.	Doença renal crônica.....	13
2.1.2.	Etiopatogenia.....	13
2.1.3.	Diagnóstico e avaliação laboratorial.....	15
2.1.4.	Estadiamento da doença renal crônica.....	18
2.1.5.	Tratamento.....	19
2.1.6.	Ácidos Graxos Poli-Insaturados na terapia da doença renal crônica.....	21
2.1.7.	Antioxidantes na terapia da doença renal crônica.....	26
3.	MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1.	Animais.....	29
3.2.	Alimentação.....	30
3.3.	Gerioox [®]	30
3.4.	Protocolo de estudo.....	31
3.5.	Análises dos pacientes.....	31
3.5.1.	Admissão do paciente.....	31
3.6.	Colheita de materiais.....	32
3.6.1.	Avaliação da TFG.....	33
3.7.	Delineamento experimental e análise estatística.....	34
4.	RESULTADO E DISCUSSÃO	34
4.1.	Observações clínicas.....	34
4.2.	Alterações hematológicas.....	34
4.2.	Alterações bioquímicas séricas.....	37
4.3.	Alterações em bioquímicas urinárias.....	41
4.4.	Avaliação da correlação entre os exames realizados.....	47
5.	CONCLUSÕES	48
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
7.	ANEXOS	55
	ANEXO I – Certificado do Comitê de Ética em Experimentação Animal.....	55
	ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e esclarecido.....	56
	ANEXO III – Bula Gerioox [®]	57
	ANEXO IV – Ficha Clínica.....	58
	ANEXO V – Valores de Referências.....	59

LISTA DE TABELAS

Pág.

Tabela 1	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de hematócrito de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	35
Tabela 2	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de plaquetas de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	36
Tabela 3	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de leucócitos de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	37
Tabela 4	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de uréia sérica de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	38
Tabela 5	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de creatinina sérica de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	38
Tabela 6	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de fósforo sérico de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	39
Tabela 7	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de cálcio sérico de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	40
Tabela 8	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de glicemia de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	41

Tabela 9	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de densidade urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	42
Tabela 10	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de pH urinário de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	42
Tabela 11	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de proteína urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	43
Tabela 12	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de creatinina urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	44
Tabela 13	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação da relação proteína creatinina urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	45
Tabela 14	Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação da taxa de filtração glomerular de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	46
Tabela 15	Correlações entre as avaliações de TFG e relação proteína creatinina urinária, TFG e uréia sérica, TFG e creatinina sérica, TFG e fósforo sérico, TFG e glicemia, e relação proteína creatinina urinária e glicemia, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento	47

LISTA DE FIGURAS		Pág.
Figura 1	Principais funções renais.....	16
Figura 2	Metabolismo dos ácidos graxos das famílias n-6 e n-3.....	22

LISTA DE QUADROS		Pág.
Quadro 1	Composição do Gerioox [®] e suas concentrações.....	31
Quadro 2	Momento de realização das avaliações dos pacientes e exames.....	32

LISTA DE SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
ADHGL	Ácido Dihomo-Gamma-Linolênico
AG	Ácido Graxo
AGE	Ácidos Graxos Essenciais
AGM	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
AL	Ácido Linoléico
ALN	Ácido Linolênico
AMP	Monofosfato Cíclico De Adenosina
ANOVA	Análise de Variância
Ccr	Clearence de Creatinina
COX	Ciclooxigenase
Cu	Cobre
DBC	Delineamento em Blocos Casualizados
DHA	Ácido Docosaexanóico
dL	Decilitro
DRC	Doença Renal Crônica
EPA	Ácido Eicopentanóico
EROs	Espécies de Oxigênio Reativas
Fe	Ferro
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
Kg	Quilograma
LT	Leucotrieno
MG	Miligrama
Min	Minuto
ml	Mililitros
Mn	Manganês
PCI	Prostaciclina
PG	Prostaglandina
RPC	Relação Proteína Creatinina Urinárias
PTH	Paratormônio
PUFAS	Ácidos Graxos Poli-Insaturados
PV	Peso Vivo
REM	Requerimento Energético de Manutenção
Scr	Concentração Sérica de Creatinina
Se	Selênio
T	Tempo
TFG	Taxa De Filtração Glomerular
TX	Tromboxano
Ucr	Concentração Urinária de Creatinina
Uv	Volume Urinário
Zn	Zinco
ω	Ômega

RESUMO

Com o objetivo de avaliar a contribuição da associação medicamentosa de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina (Gerioox[®]), doze cães oriundos do atendimento clínico ambulatorial do Hospital Veterinário da UFMG, portadores de doença renal crônica (DRC), foram estudados. Foram realizados exames de hemograma, medida de concentração sérica de cálcio, fósforo, glicose, uréia e creatinina, urinálise, relação proteína creatinina urinária e taxa de filtração glomerular (TFG) antes de iniciado o experimento (T0), após 30 (T1), 90 (T2) e 120 dias (T3). Houve correlação negativa significativa ($P < 0,05$) entre a TFG e a relação proteína creatinina urinária e a TFG e uréia e creatinina séricas. Houve melhora do estado clínico dos pacientes estudados observado pela sinalização dos tutores informando melhora da vitalidade e apetite e pelas observações clínicas de melhora do estado geral, da pelagem e dos parâmetros analisados. De acordo com os resultados obtidos para as condições estabelecidas para este experimento, pode-se concluir que a associação medicamentosa a base de ômega 3 (Gerioox[®]), melhora o estado geral dos portadores de DRC, melhora a excreção renal e não causa aumento da pressão glomerular.

Palavras-chave: Ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes, renoproteção.

ABSTRACT

In order to evaluate the contribution of the drug combination of omega 3, vitamin E, sodium selenite, copper gluconate, zinc gluconate, chondroitin sulfate and glucosamine (Gerioox[®]), twelve dogs from the outpatient service of the Veterinary Hospital UFMG, suffering from chronic kidney disease (CKD), were studied. Were performed exams blood count and measurement of serum calcium, phosphorus, glucose, urea and creatinine, urinalysis, urine protein creatinine ratio and glomerular filtration rate (GFR) before starting the experiment (T0), after 30 (T1), 90 (T2) and 120 days (T3). There was a negative correlation ($P < 0.05$) between the GFR and urinary protein creatinine ratio and GFR and serum urea and creatinine. There was improvement in clinical status of patients studied signaling observed by tutors informing improves vitality and appetite and the clinical observations of improved overall health status, coat and parameters. According to the results obtained for the conditions for this experiment, it can be concluded that combination therapy based omega 3 (Gerioox[®]), improves the general condition of patients with CKD, improves renal excretion and not cause increased glomerular pressure.

Keywords: Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, renoprotection.

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é uma condição na qual os animais apresentam rins com características anatômico-funcionais anormais. Essas alterações, podem ser causadas por malformações congênitas ou genéticas, ou por processos adquiridos, causam incapacidade de exercício de uma ou mais de suas funções, manifestada pelos animais de maneira discreta ou acentuada, e essa condição, diminui seu tempo de vida (Brown, 1999; Polzin, 2011; Veado, 2011; Bartges, 2012).

Conduas para o manejo clínico de cães e gatos idosos com diagnóstico de DRC objetivam maximizar a função renal residual, retardar a progressão da doença e aliviar os sinais de uremia. Esses efeitos são atingidos pela melhora da excreção, correção do equilíbrio hidroeletrolítico, ácido-básico, endócrino e nutricional (Hoskins, 2008; Veado, 2011; Bartges, 2012).

A terapia dietética permanece como base do tratamento médico desses animais. O principal objetivo do suporte nutricional de qualquer paciente com doença crônica é a manutenção da massa muscular magra e da condição corporal ideal (Bartges, 2012).

Apesar de protocolos padrão terem sido propostos para o tratamento de DRC, tem sido amplamente discutido o uso de terapias auxiliares com ação renoprotetora, como é o caso dos efeitos observados com o emprego do ômega 3

(Brown *et al.*, 2000; Hernandez *et al.*, 2005; Veado, 2005).

Recentemente, foi disponibilizado no mercado brasileiro um medicamento que consiste na associação de ômega (ω) 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina (Gerioox®), inicialmente desenvolvido para terapia geriátrica de cães e gatos, com ações antioxidantes e condroprotetoras. Foi hipotetizado que esta associação melhora a taxa de filtração glomerular, diminuindo a principal causa da progressão da DRC, a proteinúria.

Estudos vêm investigando os efeitos do ω 3 sobre os rins saudáveis, sob agressão e doentes. Por outro lado, a associação de ω 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina (Gerioox®), não foi esgotadamente avaliada, quanto ao seu verdadeiro efeito benéfico aos rins (Veado *et al.*, 2013).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a ação de ω 3 em associação com antioxidantes como tratamento coadjuvante em cães portadores de DRC. Para tanto, elegeu-se um estudo clínico com a associação medicamentosa de ω 3, vitamina E, selênio, cobre, zinco, sulfato de condroitina e glucosamina (Gerioox®).

2. Revisão de Literatura

2.1.1. Doença renal crônica

2.1.2. Etiopatogenia

Doença renal crônica consiste em lesão renal e geralmente perda progressiva e irreversível da função dos rins. Trata-se de lesão renal persistente, pelo período mínimo de três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou de ambos os rins, observando redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (Polzin, 2011; Veado, 2011; Bartges, 2012).

Diferente do que ocorre na insuficiência renal aguda (IRA), a causa da DRC é difícil de determinar. Os néfrons no rim cronicamente doente apresentam alterações que variam de atrofia grave e substituição por tecido conjuntivo fibroso à hipertrofia acentuada. As alterações histopatológicas não são específicas para a doença e, portanto, a causa quase sempre é desconhecida (DiBartola, 2004; Grauer, 2010).

A DRC pode ser congênita, familiar ou adquirida em sua origem. Em geral, pode-se suspeitar de causas congênitas e familiares com base na história familiar e racial, na idade do início da doença renal ou nos achados radiográficos e ultrassonográficos (Grauer, 2010). A DRC adquirida pode resultar de qualquer processo patológico que cause lesão aos

glomérulos, túbulos, ao interstício e/ou à vasculatura renal e provoque perda irreversível suficiente dos néfrons funcionais para resultar em insuficiência renal primária (Polzin, 2011). Dentre as causas de DRC adquirida destacam-se as doenças imunológicas, amiloidose, neoplasias, agentes nefrotóxicos, isquemia renal, causas inflamatórias ou infecciosas, obstrução do fluxo urinário e idiopática. Estudos recentes têm mostrado que as doenças glomerulares primárias são as principais desencadeadoras de DRC no cão (Grauer, 2010).

As lesões associadas com a perda massiva de néfrons levam a adaptação do parênquima renal promovendo hipertrofia e hiperplasia dos néfrons remanescentes funcionais para compensar os néfrons que foram lesionados e perdidos (Polzin, 2011). A diminuição gradativa do número de néfrons compromete as funções dos rins, ocasionando várias alterações tais como a diminuição na excreção renal de fósforo, perda da manutenção do equilíbrio ácido-base e eletrolítico, diminuição da síntese de eritropoetina e calcitriol, incapacidade de concentração urinária e comprometimento da TFG (Polzin *et al.*, 2005; Grauer, 2010).

A TFG dos néfrons hipertrofiados aumenta gerando sobrecarga, dessa forma a azotemia só é detectada quando há perda de 75% dos néfrons. Azotemia refere-se ao aumento dos níveis de resíduos de nitrogênio não protéicos tal como a uréia e creatinina no sangue (DiBartola, 2004; Polzin, 2011).

Segundo Brenner (1982), com a diminuição do número de néfrons funcionais, os glomérulos remanescentes sofrem um processo de hipertrofia devido à hiperperusão provocada pela redução do leito capilar glomerular total e a vasodilatação de suas arteríolas aferentes. A hiperperusão gera hipertensão, hiperfiltração e lesão das estruturas glomerulares. Essas alterações funcionais e morfológicas diminuem a permeabilidade e seletividade glomerular, provocando o surgimento da proteinúria. Essas proteínas são lesivas às estruturas tubulares, e estimulam a proliferação mesangial, ao mesmo tempo em que as proteínas passam a ser reabsorvidas, em grande escala, pelo túbulo contorcido proximal. Segundo este autor pode-se controlar a progressão da DRC diminuindo a pressão glomerular, com a alteração da dieta do paciente ou com uso de medicamentos.

Especificamente em relação ao tecido renal, a inflamação participa de forma ativa dos mecanismos de progressão da lesão nesta doença, independente de sua etiologia. Nas doenças de acometimento glomerular postula-se resumidamente a seguinte sequência de eventos: (Vianna *et al.*, 2011)

Agressão glomerular com lesão persistente, que produz hipertensão capilar, aumento da filtração glomerular e passagem de proteínas para o fluido tubular;

A proteinúria de origem glomerular aumenta a produção de angiotensina II e promove liberação de mediadores inflamatórios (citocinas e quimiocinas),

que induzem o acúmulo de células mononucleares no interstício renal;

O recrutamento inicial de neutrófilos é substituído por macrófagos e linfócitos T, os quais desencadeiam resposta imune, produzindo nefrite intersticial;

Resposta das células tubulares a este processo inflamatório por meio de lesão da membrana basal e pela transição epitelial-mesenquimal se transformando em fibroblastos intersticiais;

Fibroblastos formados produzem colágeno, que, por sua vez, lesa os vasos e os túbulos renais, eventualmente determinando a formação de uma cicatriz acelular.

Além das glomerulopatias e doenças imunomediadas, nas quais o papel da inflamação é evidente, estudos têm mostrado que, também em outras etiologias de DRC, a resposta inflamatória contribui para a progressão da lesão renal (Vianna *et al.*, 2011).

Entre os principais fatores para progressão da DRC, destacam-se: hipertensão glomerular, inflamação intrarrenal, hiperlipidemia com peroxidação lipídica, e lesão renal induzida pelo fator de crescimento. Lipídios oxidados, principalmente partículas de lipoproteína de baixa densidade, estimulam a proliferação de células mesangiais e a produção excessiva de matriz mesangial glomerular, este processo é referido como glomeruloesclerose (Brown, 1999).

Muitas das mudanças fisiopatológicas que ocorrem na DRC são consequências de mecanismos compensatórios. A TFG nos néfrons intactos hipertrofiados aumenta nos animais portadores de DRC em uma tentativa de manter uma função renal adequada, no entanto, a proteinúria e a glomerulosclerose que ocorrem nestes néfrons individuais levam a danos e perdas de ainda mais néfrons como consequência desta hiperfiltração (Polzin, 2011; Grauer, 2010).

A hipertensão intraglomerular, o hiperparatireoidismo secundário renal, a hipertensão sistêmica, a acidose metabólica, as dislipidemias e as infecções urinárias são consideradas alterações importantes que também contribuem para a progressão da doença além do próprio mecanismo compensatório (Chew *et al.*, 2011; Polzin, 2011).

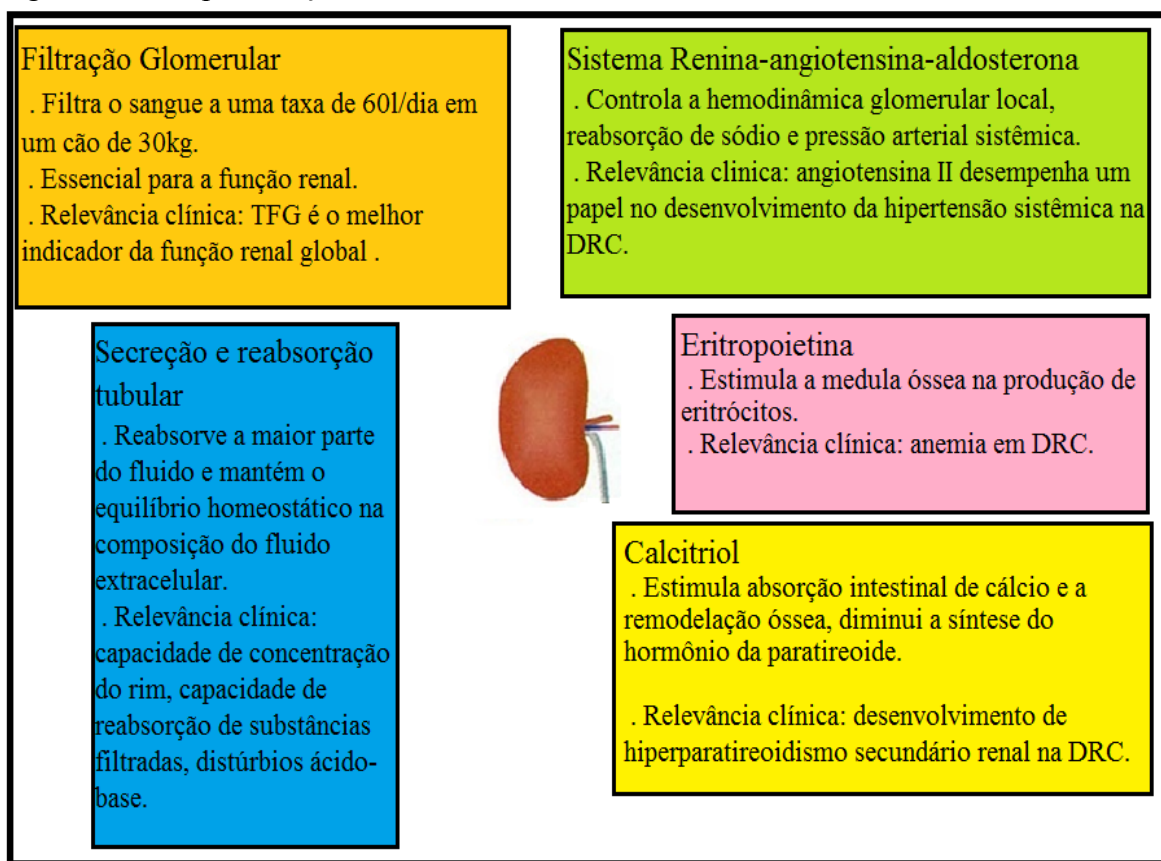
O início e a gravidade das alterações clínicas em pacientes com DRC podem variar de acordo com a natureza, duração, presença de enfermidade coexistente, idade do paciente e administração de agentes terapêuticos (Polzin *et al.*, 2005). O aparecimento das manifestações clínicas é decorrente da diminuição das funções renais acompanhada do acúmulo de metabólitos na corrente sanguínea, o que constitui a síndrome urêmica, ou simplesmente uremia (Bergström, 1997 in Mafra *et al.*, 1999). Dentre os componentes da síndrome urêmica incluem: o desequilíbrio hidro-eletrolítico, a anemia, os distúrbios neurológicos, distúrbios do trato gastrointestinal, a osteodistrofia,

disfunção imunológica e acidose metabólica (Grauer, 2010).

2.1.3. Diagnóstico e avaliação laboratorial

O diagnóstico da DRC é feito com base na anamnese, no exame físico, nos achados laboratoriais e, principalmente pela presença de lesões estruturais nos rins (biópsia e/ou exames de imagem) (Veado, 2011; Polzin, 2011). Apesar de ser considerada doença de animais mais velhos pode ocorrer em todas as idades (DiBartola, 2004; Bartges, 2012).

Figura 1- Principais funções renais



Fonte: Adaptado de Heiene e Lefebvre, 2007.

A avaliação laboratorial juntamente com a anamnese e exame físico possibilitam a detecção das alterações e consequências da DRC. Dentre os sinais específicos, incluem o histórico de perda de peso, polidipsia, poliúria, má condição corporal e rins pequenos e de formatos irregulares (Grauer, 2011). Nos cães e gatos com DRC a avaliação laboratorial comumente mostra aumento em uréia e creatinina sérica, hiperfosfatemia, acidose metabólica e anemia não regenerativa. Geralmente esses pacientes apresentam densidade urinária na faixa de variação isostenúrica (1,008 a 1,012) (Polzin *et al.*, 2005), além de hipocalcemia, hipercalcemia ou hipocalcemia e proteinúria (Hoskins, 2008).

A proteinúria, albuminúria, é um importante indicador de perda da permeabilidade dos capilares glomerulares. Na prática, pode indicar precocemente danos tubulares e glomerulares (Polzin *et al.*, 2005, DiBartola, 2004). Barsanti e Finco (1979) sugerem que a determinação da relação proteína creatinina urinárias (RPC) é melhor indicador da perda de proteína que a medida da concentração de proteína na urina isoladamente, visto que minimiza as alterações do volume urinário. A determinação da RPC em uma colheita única é considerada sensível, rápida e segura para detecção e avaliação quantitativa da proteinúria. Em muitos trabalhos a RPC é também representada

pelas siglas Pru:Cru, PU/CU, ou UPC (Grauer *et al.*, 1985).

Como visto, o rim tem múltiplas funções (Figura 1) e um único teste não é capaz de avaliar todos simultaneamente. Há, no entanto, um consenso em nefrologia humana e veterinária que o meio de avaliação da função renal mais sensível e relevante, no que se refere a sua capacidade depurativa, consiste em calcular a TFG (Heiene e Lefebvre, 2007).

A TFG (débito do filtrado glomerular, ultrafiltrado ou depuração renal) trata-se da quantidade de filtrado que passa por unidade de tempo e tem volume de 2 a 4 ml/kg/min (Polzin, 2011). Para se medir a TFG deve-se escolher uma substância que funcione como marcador. Esta substância deve estar presente na corrente sanguínea e deve ser excretada integralmente pelos rins. Por meio de uma fórmula matemática e dos resultados das concentrações da substância marcadora no sangue e na urina, pode-se obter o valor da TFG. Geralmente utiliza-se a creatinina como o marcador de TFG (Brown *et al.*, 1997, DiBartola, 2004; Grauer, 2010).

Independente da etiologia da doença de base, os principais desfechos em pacientes com DRC são as suas complicações, que como já foi citado, envolvem anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo, decorrentes da perda funcional renal (Kirsztajn *et al.*, 2011).

Esses dados mostram que os exames laboratoriais de eleição para o

acompanhamento da doença são basicamente o hemograma completo, a bioquímica sérica incluindo cálcio, fósforo, uréia e creatinina séricas, urinálise e relação proteína creatinina urinária (Brown *et al.*, 1997).

No hemograma completo, a alteração mais frequentemente encontrada é a anemia não regenerativa normocítica normocrômica (Scott, 2008; Brum *et al.*, 2012). A avaliação de proteínas plasmáticas totais concomitantes a avaliação do volume globular permite o reconhecimento precoce da anemia em pacientes desidratados. A hiperproteinemia, também pode estar presente em função de possíveis doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas, que podem estar presentes simultaneamente a doença renal. Alterações nos glóbulos brancos também podem indicar infecções (Scott, 2008; Chew *et al.*, 2011).

No perfil bioquímico é possível detectar alterações metabólicas como hiperfosfatemia, hipocalemia, hipercalcemia ou hipocalcemia. Além de alterações metabólicas é possível avaliar a TFG através das dosagens de uréia e creatinina sérica. As interpretações dos resultados referentes às concentrações de uréia e creatinina séricas devem ser criteriosas. Ambas podem estar aumentadas indicando azotemia do tipo pré-renal, renal ou pós-renal. A creatinina sérica é a principal indicadora da TFG, estando alterada na grande maioria dos pacientes com doença renal crônica. Os parâmetros considerados normais na concentração de creatinina sérica no cão é de 0,5 a 1,5 mg/dL. A uréia não é uma

boa indicadora do funcionamento renal quando comparada a creatinina, já que pode sofrer alterações em função da ingestão de proteína na dieta. A concentração sérica normal de uréia no cão é de 15 a 40 mg/dL (Grauer, 2010).

A urinálise fornece dados importantes no diagnóstico da DRC. Os valores da densidade urinária considerados normais em cães variam de 1,015 a 1,045. Uma diminuição neste valor e resultados entre 1,008 e 1,012 denotam o intervalo isostenúrico onde a densidade da urina é igual a do ultrafiltrado plasmático e ocorre, na maioria das vezes, quando há um processo renal crônico onde os néfrons perderam, parcial ou totalmente, a capacidade de concentração da urina devido a lesões irreversíveis (DiBartola, 2004; Polzin *et al.*, 2005).

A perda de proteínas também detectada através da urinálise deve ser analisada junto à densidade urinária. A proteinúria é classificada de acordo com o local da perda de proteína ou com os mecanismos que induziram essa perda, tais como as causas pré-renais, renais e pós-renais (Barsanti e Finco, 1979). A proteinúria renal patológica é persistente e classificada em glomerular, tubular ou intersticial. A de origem glomerular ocorre devido a lesões na barreira de filtração glomerular que permite a passagem de proteínas de alto peso molecular (incluindo a albumina); a proteinúria tubular é caracterizada por proteínas de baixo peso molecular e ocorre devido a não reabsorção das proteínas pelas células tubulares do segmento proximal; já a de origem renal intersticial é decorrente de processos

inflamatórios que promovem a liberação de proteínas para o espaço urinário (Less *et al.*, 2005).

A classificação do paciente como proteinúrico deve ser realizada somente após a identificação e exclusão de fatores pré e pós-renais de perda urinária de proteína e, ainda, a confirmação de sua persistência pela determinação de seu valor da razão proteína creatinina urinária (RPC) em diferentes momentos (duas a três ocasiões com intervalo mínimo de 15 dias) (Polzin *et al.*, 2005). A determinação da RPC é indicada devido à necessidade de classificar a magnitude da proteinúria o que não é possível com o método de química seca, utilizado na fita reagente (Lees *et al.*, 2005; Grauer, 2010). O uso da RPC em uma única amostra de urina para prever a perda quantitativa de proteína urinária é baseado na premissa de que ao longo do dia, a depuração proteica renal se dá de forma constante e a excreção de creatinina urinária também se apresenta constante na presença da taxa de filtração glomerular estável (Finco, 1995; Lees *et al.*, 2005).

2.1.4. Estadiamento da DRC

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), composta por profissionais Médicos Veterinários, interessados na área da nefrologia, propõe uma forma de classificação da DRC em cães e em gatos, composto por quatro estágios de evolução (IRIS Staging System of CKD, 2009) a fim de melhor conhecer a gravidade da doença e facilitar o tratamento e acompanhamento do paciente. Esses

estágios são estabelecidos de acordo com as concentrações séricas de creatinina do paciente. Creatinina é ainda o marcador de TFG considerado como a melhor variável laboratorial para emprego na rotina clínica (Polzin, 2011). Os valores de creatinina sérica devem ser obtidos no paciente em jejum e hidratado. É preciso excluir as variações de creatinina transitórias pré-renais ou pós-renais, mesmo que haja o diagnóstico já estabelecido de DRC, devendo também, considerar a condição corpórea do paciente, especialmente a massa muscular, para evitar a ocorrência de classificação errônea (Polzin, 2011).

O estágio I da DRC define-se por estado não azotêmico. A alteração renal presente, motivo do diagnóstico de DRC, foi identificada por exame de imagem (rins diminuídos, hiperecóticos e com perda da relação e da definição córtico-medular), inabilidade renal de concentração urinária, proteinúria renal e/ou biópsia (Polzin, 2011). A partir deste estágio a incapacidade de concentrar urina e a proteinúria apresentam-se mais significativas (Veado, 2011).

O estágio II caracteriza-se pela presença de discreta azotemia em avaliações seriadas (creatinina sérica entre 1,4 mg/dL e 2,0 mg/dL para cães). Pacientes nos estágios I e II não apresentam manifestações clínicas de disfunção renal, à exceção de poliúria e polidipsia (Polzin, 2011).

O estágio III é definido pela presença de azotemia em grau moderado (creatinina sérica entre 2,1mg/dL e 5,0 mg/dL para cães). O paciente poderá apresentar

manifestações sistêmicas da perda de função renal (Polzin, 2011).

O estágio IV caracteriza-se pela presença de intensa azotemia (creatinina sérica superior a 5,0 mg/dL para cães e gatos). Nesse estágio, o paciente apresenta importante perda da função renal que pode estar relacionada à falência renal e apresenta manifestações sistêmicas de uremia como, por exemplo, alterações gastrintestinais, neuromusculares ou cardiovasculares (Polzin, 2011).

Ainda, na classificação proposta pela IRIS, há os subestágios, os quais estão relacionados à proteinúria renal e à hipertensão arterial sistêmica, considerados como fatores independentes de progressão da DRC e que interferem no prognóstico e requerem intervenção terapêutica específica (Polzin, 2011).

As orientações estabelecidas pelo estadiamento IRIS auxiliam o diagnóstico, prognóstico e a terapia conforme cada estágio de evolução da doença, permitindo dessa maneira, uma maior qualidade de vida para o paciente através da redução da velocidade de progressão da doença (Polzin, 2011).

2.1.5. Tratamento

A terapia específica para cães e gatos com diagnóstico de DRC objetiva maximizar a função renal residual e retardar a progressão da doença, além de aliviar os sinais de uremia. Esses efeitos são atingidos pela melhora nutricional, da excreção renal, correção do equilíbrio

hidroeletrolítico, ácido-básico e endócrino (Hoskins, 2008; Veado, 2011; Bartges, 2012).

As instruções médicas gerais para o manejo desses animais são realizadas de forma individual de acordo com o estágio da doença e os sinais apresentados por cada paciente. Terapia dietética, fluidoterapia, agentes ligantes intestinais de fósforo, controle de vômito e náusea, estimulação de medula óssea, administração de esteróides anabólicos e controle da hipertensão são algumas das instruções indicadas para o manejo desses pacientes (Hoskins, 2008).

Tanto a proteinúria quanto a hipertensão devem ser tratadas sempre que presentes, assim como a anemia. A transfusão de sangue é recomendada quando o hematócrito for inferior a 20%, objetivando manter os valores entre 38 a 48% em cães. Deve-se atentar também para doenças concomitantes que favorecem a perda da função renal (Polzin, 2011).

A terapia dietética é à base do tratamento clínico desses animais. Segundo Hoskins (2008), as dietas renais preparadas comercialmente fornecem melhor o suporte nutricional. A desnutrição é a maior causa de mortalidade em cães e gatos com DRC nos estágios III e IV, por isso a introdução da dieta terapêutica é fortemente indicada (Polzin, 2005). A nutrição enteral e/ou parenteral pode ser necessária (Polzin, 2011).

A perda de apetite no paciente renal não está ligada apenas à ação irritante da mucosa gástrica causada pelo acúmulo de

resíduos nitrogenados. Assim como na medicina humana, o aumento de metabólitos tóxicos e a perda, ainda que parcial, da função reguladora do equilíbrio hidroeletrolítico, ácido-básico e hormonal podem causar redução do apetite, distúrbios gastrintestinais, acidose metabólica, resistência à insulina, hiperparatireoidismo secundário e inflamação. Essas condições estão associadas à diminuição da ingestão alimentar e ao hipermetabolismo (Martins *et al.*, 2011).

As dietas indicadas especificamente para cães e gatos com DRC diferem das dietas típicas de manutenção em vários aspectos – o teor proteico assim como o teor de fósforo e sódio é reduzido, há incremento de vitamina B, densidade calórica e fibras solúveis, além da suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ω 3 e da adição de antioxidantes (Bartges e Polzin, 2011).

Proteínas de alto valor biológico, caracterizadas por terem alta digestibilidade e cadeia nobre de aminoácidos, asseguram menor formação de compostos nitrogenados não protéicos. A presença de fibras fermentáveis é utilizada pelas bactérias gastrointestinais que utilizam a uréia como fonte de nitrogênio para o seu crescimento, diminuindo assim a uremia (Elliott, 2006).

A provável função reduzida do parênquima renal em manter a homeostasia do sódio e a sua consequente retenção poder resultar em hipertensão, por isso, as dietas terapêuticas possuem baixo teor de sódio. Já a restrição de

fósforo é recomendada para todos os cães no intuito de retardar a progressão da doença, devido ao acúmulo de fosfato no organismo, diminuindo os riscos de formação de calcificação de tecido mole. No entanto, em estágios mais avançados é provável a necessidade do uso de quelantes de modo a diminuir a biodisponibilidade do fósforo alimentar (Hoskins, 2008).

As gorduras e carboidratos devem ser usados para fornecer todos os requerimentos calóricos destes animais, promovendo desta forma a redução do catabolismo, perda de peso e o acúmulo de resíduos nitrogenados (Fioravanti, 2002). O enriquecimento da dieta com antioxidantes e flavonóides minimiza o estresse oxidativo que contribui para a progressão da lesão (Brown, 2002; Elliott, 2006).

Para abordar ações que visam prevenir, proteger e controlar a progressão da DRC, o termo renoproteção tem sido empregado. A terapia renoprotetora está associada ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, entretanto, essa prescrição isolada, raramente detém a progressão da doença. Uma alternativa fortemente sugerida tem sido complementar o tratamento com medidas auxiliares como, por exemplo, o uso de ácidos graxos poli-insaturados (Tassini *et al.*, 2011).

2.1.6. Ácidos Graxos Poli-insaturados na terapia da doença renal crônica

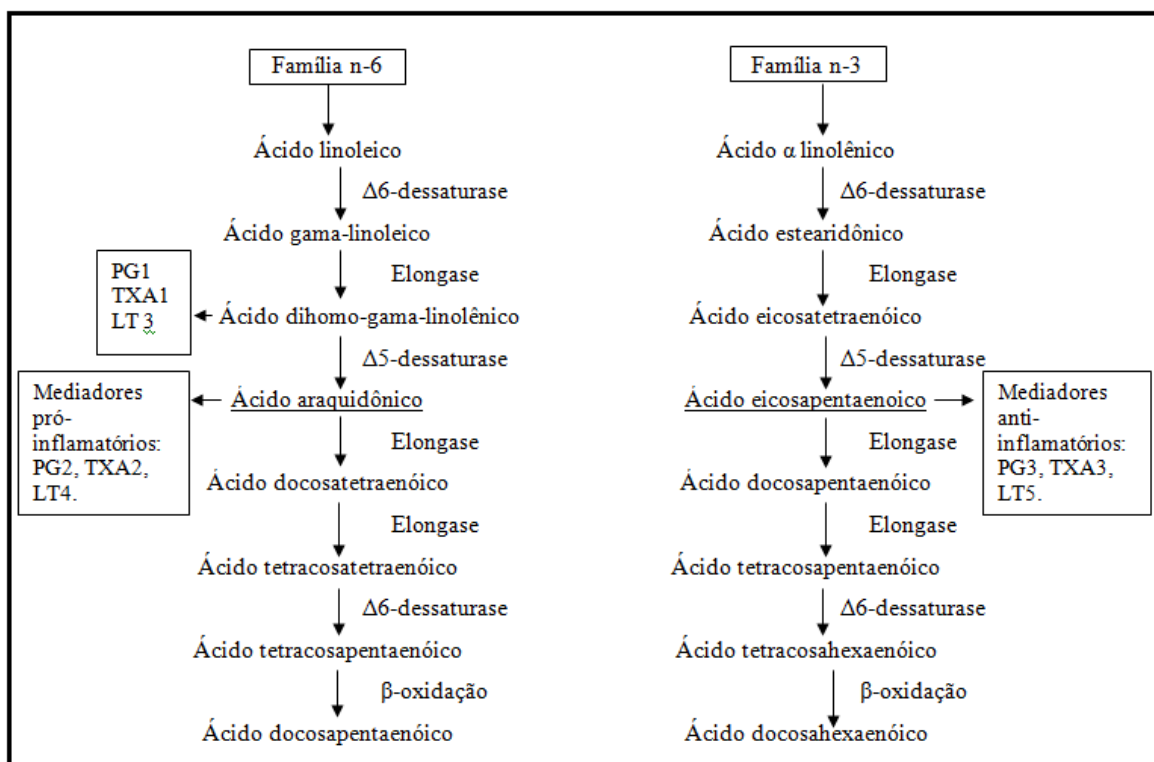
Os ácidos graxos (AG) são classificados conforme a presença de duplas ligações

(insaturações) entre as cadeias de carbono. São denominados Ácidos Graxos Saturados (AGS) na ausência de duplas ligações; Ácidos Graxos Monoinsaturados (AGMI) pela presença de uma insaturação ou Ácidos Graxos Poli-Insaturados (PUFAS) pela presença de duas ou mais insaturações (Perini, 2010).

Existem duas séries de PUFAS, que não podem ser sintetizados pelos animais e humanos e devem ser supridos pela dieta. A série n-6 é derivada do Ácido Linoléico (AL) e a série n-3, do Ácido Alfa-Linolênico (ALN). A partir destes PUFAS, são sintetizados os ácidos Araquidônico (AA), Eicosapentanoico (EPA) e Docosaexanoico (DHA) (Souza, *et al.*, 2007; Perini *et al.*, 2010).

Os ácidos AL e ALN dão origem a outros PUFAS por meio de processos de alongação (enzimas alongases) e dessaturação (enzimas dessaturases) da cadeia carbônica, conforme demonstrado na figura 2. As dessaturases atuam oxidando dois carbonos da cadeia com formação de duplas ligações e as alongases atuam adicionando dois átomos de carbono à cadeia. O processo ocorre no retículo endoplasmático, especialmente no fígado. Os AG ω 3 e ω 6 competem pelas mesmas enzimas envolvidas nas reações de dessaturação e alongação, porém essas enzimas têm maior afinidade pelos AG ω 3. Assim, uma dieta rica em ω 3 é capaz de diminuir a conversão do AL em AA elevando a quantidade de EPA e DHA (Perini, 2010).

Figura 2: Metabolismo dos ácidos graxos das famílias n-6 e n-3



Fonte: Adaptado Perini, 2010.

Nota: PG1: prostaglandinas série 1; PG2: prostaglandinas série 2; PG3: prostaglandinas série 3; TXA1: tromboxanos série 1; TXA2: tromboxanos série 2; TXA3: tromboxanos série 3; LT3: leucotrienos série 3; LT4: leucotrienos série 4; LT5: leucotrienos série 5.

Os eicosanóides são metabólitos oxigenados dos ácidos graxos essenciais e compreendem as prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) e derivados dos ácidos graxos hidroxilados. Cada família dá origem a uma série diferente de eicosanóides. Os substratos para a formação dos eicosanóides são os Ácidos dihomo-gama-linolênico (ADHGL), araquidônico (AA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA). Para a síntese destas substâncias, o AG precursor é clivado dos fosfolípidios de membrana pela ação da fosfolipase. O AG resultante da ação da fosfolipase é então metabolizado. Quando a via de metabolização é a da ciclooxigenase, há formação de endoperóxidos lábeis como

os prostanóides: prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e prostaciclina (PCI) (Andrade e Carmo, 2006; Martins *et al.*, 2008).

Do metabolismo do AA, a ciclooxigenase (COX) leva a formação de PG e TX da série 2. Do metabolismo do EPA, a mesma enzima é capaz de induzir a formação das mesmas eicosanóides, porém da série 3. Existem duas isoformas de COX: COX-1 enzima constitutiva e COX-2 induzível (König in Andrade e Carmo, 2006; Alexander in Martins *et al.*, 2008).

Os eicosanóides derivados da família ω 3 (EPA e DHA) competem com o AA pelo

COX suprimindo a formação dos mediadores pró-inflamatórios LT e TX e favorecendo a produção das séries com menor potencial inflamatório. A variedade de efeitos dos eicosanóides ω 3 e ω 6, tem levantado investigações sobre os efeitos benéficos de alimentos ricos em PUFAS no tratamento de condições inflamatórias (Alexander in Martins *et al.*, 2008)

As prostaglandinas compreendem muitos subtipos, os quais possuem diferentes funções. A prostaglandina E (PGE) tem sido amplamente investigada, em função do seu importante papel como imunomoduladora. Entre os tromboxanos, apenas o tromboxano A (TXA) é ativo, sendo o TXB inativo. Todos aqueles metabólitos formados a partir de AA recebem um sufixo “2” (PGE2, TXA2, PCI2) e aqueles oriundos do ácido EPA recebem o sufixo “3” (PGE3, TXA3, PCI3). O ADHGL origina prostaglandinas do tipo 1 (Andrade e Carmo, 2006).

Tanto a medula quanto o córtex renal sintetizam prostaglandinas. Os principais produtos eicosanóides do córtex renal são a PGE2 e PGI2, ambos compostos aumentam a liberação de renina, embora esta liberação seja mais diretamente relacionada com os receptores β adrenérgicos. As PGE2 e PGI2 aumentam a filtração glomerular por meio dos seus efeitos vasodilatadores. Essas prostaglandinas também aumentam a excreção de água e sódio. Não se sabe ao certo se o efeito natriurético é causado pela inibição direta da reabsorção de sódio no túbulo distal ou por um aumento

do fluxo sanguíneo medular (Katzung, 2007).

As prostaglandinas, especialmente PGE2 e PGI2, ajudam a manter o fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, por outro lado, o tromboxano A2 (TXA2), outro metabólito de ciclooxigenase, pode contribuir para a evolução de certas doenças renais. O TXA2 é um agente vasoconstritor, que possui potente ação de agregação plaquetária e de aglutinação de leucócitos, já o TXA3 é biologicamente inerte (Scharschmid *et al.*, 1987).

O TXA2 provoca vasoconstrição intrarrenal resultando em declínio da função renal. O rim normal sintetiza apenas pequenas quantidades de TXA2. Todavia em condições renais que envolvem infiltração de células inflamatórias, como na glomerulonefrite, essas liberam quantidades consideráveis de TXA2. Teoricamente, inibidores de TXA2 sintase ou antagonistas de receptores devem melhorar a função renal nos pacientes com glomerulopatias (Katzung, 2007). Vale lembrar que o ω 3 atua inibindo a síntese de mediadores pró-inflamatórios, derivados do AA como o TXA2, aumentando a síntese de mediadores anti-inflamatórios como a PG3 (Caterina *et al.*, 1993, Bagga, 2003, Andrade e Carmo, 2006).

Outra via de formação de eicosanóides é a via da lipooxigenase, a qual leva a síntese de leucotrienos. Da mesma forma que a formação dos prostanoídes, os ácidos graxos essenciais (AGE) liberados dos fosfolipídios pelas fosfolipases são transformados em leucotrienos (LTs) pela

enzima 5-lipoxigenase. Nesta via, há a formação do ácido hidroperóxido eicosanóico e do leucotrieno A, os quais sucedem a formação dos demais membros ativos da família dos leucotrienos, a saber, LTB, LTC, LTD e LTE. Os LTs derivados do AA recebem um sufixo “4” e aqueles oriundos do ácido EPA recebem o sufixo “5”. Os LTs derivados do ADHGL recebem o sufixo “3”, mas há pouca informação disponível sobre sua relevância clínica e bioquímica (Andrade e Carmo, 2006).

A liberação dos eicosanóides é estimulada por várias substâncias como citocinas, complexos antígeno-anticorpo, fatores de crescimento, radicais livres, colágenos e bradicininas. A disponibilidade de AGE é o mais importante regulador da formação de eicosanóides, os quais irão competir pelas vias da ciclooxigenase ou da lipooxigenase (Parker in Andrade e Carmo, 2006).

As funções biológicas dos PUFAS são muitas e, em sua maioria, não estão bem definidas. As funções mais importantes descritas na literatura envolvem: manutenção da integridade das células endoteliais, prevenção de aterosclerose e alterações cardiovasculares; estimulação da liberação de insulina; inibição da vasoconstrição e da agregação plaquetária; participação no desenvolvimento normal da placenta, do crescimento fetal e desenvolvimento neuronal e participação nas funções imunomoduladoras (Andrade e Carmo, 2006).

Trabalhos científicos relatam efeitos renoprotetores do ω 3. Polzin (2011), relata a diminuição da glomeruloesclerose, da fibrose túbulo-intersticial e de infiltrados de células inflamatórias intersticiais em cães com ω 3 suplementado na dieta. Esses AG na dieta podem afetar a função renal através de efeitos sobre o metabolismo de eicosanóides renais (Scharschmid *et al.*, 1987, Brown 1999).

Além do tratamento com ω 3 ter sido associado com uma redução clara do tromboxano, tanto no plasma como na urina, Caterina *et al.* (1993) propõem que devido a sua ação vasoconstritora, a redução da produção de tromboxanos renais pode estar ligada mecanicamente à redução observada da proteinúria.

Lofgren *et al.* (1993) e Toft *et al.* (1995) relataram que o consumo de óleo de peixe, uma importante fonte de ω 3, pode reduzir a pressão sanguínea por alteração da síntese de prostaglandina. Connor (2000), ressalta ainda a capacidade do ω 3 em reduzir os riscos de doenças cardiovasculares através de suas propriedades hipolipemiantes e sua capacidade de reduzir a susceptibilidade do coração – a arritmia ventricular devido as propriedades anti-inflamatórias e antitrombóticas, as quais inibem a síntese de citocinas e agentes mitogênicos e estimulam o óxido nítrico derivado do endotélio, inibindo assim a aterosclerose.

Da mesma forma, além dos efeitos de redução da pressão arterial, outros fatores que podem estar envolvidos na diminuição de glomeruloesclerose é a ação do ω 3 nas prostaglandinas, na

coagulação e na reversão da dislipidemia (Clark *et al.*, 1991).

Comparado com cães alimentados com dietas ricas em ω 6, aqueles que consumiram dieta suplementada com ω 3 apresentaram menor mortalidade e melhor função renal. As hipóteses para este efeito é a tendência do ω 3 reduzir as concentrações plasmáticas de colesterol e triglicérides, além da sua ação antioxidante ou do efeito deste AG limitar a calcificação intrarrenal, impedindo a deterioração da função e preservando a estrutura renal (Brown *et al.*, 1998). A suplementação com ω 3 preveniu a deterioração da filtração glomerular e preservou a estrutura renal através da redução da hipertensão glomerular (Brown, 2002). Entretanto, a suplementação com ω 6 promoveu a progressão da doença (Brown *et al.*, 1998).

O estudo de Wong *et al.* (2010) demonstrou que 12 semanas de suplemento de óleo de peixe em pacientes humanos com diabetes mellitus tipo 2 melhorou a função renal e reduziu significativamente os níveis de triglicérides séricos e de creatinina sérica. Clark *et al.* (1991), estudando ratos com DRC induzida, também demonstraram a redução de triglicérides no grupo onde havia suplementação com óleo de peixe. A redução nos triglicérides, segundo os autores pode ter algum papel na redução da lesão vascular renal, já que o grupo suplementado com óleo de peixe demonstrou pontuação para glomerulosclerose bem menor que o grupo sem este suplemento. Os dados deste trabalho indicam que o óleo de

peixe inibiu o processo de formação de cicatrizes, mas não a hiperfiltração. Além disso, este óleo aumenta a produção de prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5, que atuam predominantemente como vasodilatadores e antiplaquetários, com conseqüente redução das reações inflamatórias.

A questão-chave para Brown (1999) foi definir a proporção ideal na dieta de ω 6 : ω 3. Na composição dietética de ácidos graxos a proporção de 0,2:1 a 5:1 (ω 6 : ω 3) foi considerado um objetivo desejável para os cães com insuficiência renal precoce. Em 2002, Brown relata que a quantidade sugerida de ω 3 é de 0,5 a 1 grama para cada 100 kcal ingerida.

Em um experimento feito por Vaughn *et al.* (1994) com cães, foram utilizadas relações dietéticas de ω 6: ω 3 de 100:1, 50:1, 25:1, 10:1 e 5:1. Os autores verificaram que os neutrófilos de cães alimentados com a proporção de 10:1 e 5:1 sintetizaram 30 a 33% menos leucotrienos B4 e 370% a 500% mais leucotrieno B5. Dessa forma demonstraram que apenas nessas relações dietéticas de 10:1 e 5:1 os PUFAS ω 3 modificam significativamente a produção de eicosanóides por neutrófilos de cães.

A posologia ideal é de difícil determinação já que não existem trabalhos indicando qual seria a taxa de conversão do ALN (ω 3) para EPA e DHA e de AL (ω 6) para ADHGL e AA. Uma dieta com, por exemplo, 1% de AL poderia ter resultados diferentes de uma dieta com 1% de AA, ambos da família ω 6 (Carciofi *et al.*, 2002).

Desta feita é de se esperar que a associação de ω 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, possa contribuir promovendo a redução da pressão arterial e glomerular, inibindo a vasoconstrição e a agregação plaquetária com consequente redução das reações inflamatórias, reduzindo os níveis de triglicérides séricos, revertendo dislipidemias, limitando a calcificação intrarrenal impedindo a deterioração da função e preservando a estrutura renal com consequente diminuição da glomerulosclerose (Clark *et al.*, 1991; Brown *et al.*, 1998; Brown, 2002; Andrade e Carmo, 2006).

2.1.7. Antioxidantes na terapia da doença renal crônica

Diminuir a progressão da DRC é uma parte crítica da conduta de cães e gatos acometidos. O estresse oxidativo renal é um fator até então desconhecido na progressão desta doença em pequenos animais. A utilização de drogas como anti-hipertensivos inibidores da enzima de conversão da Angiotensina I em Angiotensina II (IECA), antagonistas dos canais de cálcio, o uso de AG ω 3, além de outras terapias antiproteinúricas são comumente recomendados para esses pacientes. Com o uso dessas medidas terapêuticas seria esperado reduzir o estresse oxidativo renal, diminuindo a produção de espécies de oxigênio reativo (EROs) (Bartges e Polzin, 2011).

Tradicionalmente, o termo estresse oxidativo descreve o desequilíbrio entre os oxidantes e os mecanismos antioxidantes de defesa (Scott, 2008; Bartges e Polzin, 2011). Uma variedade de espécies reativas do metabolismo do oxigênio é produzida em uma condição basal através do metabolismo aeróbico normal dentro das células renais. Quando ocorre hipertrofia e hipertensão glomerular, ocorre também acréscimo da fosforilação oxidativa celular, promovendo o aumento de EROs, que são potencialmente lesivas ao tecido renal. A presença de fibrose intersticial no tecido renal promove deficiência na atividade mitocondrial local, promovendo também a geração de EROs (Galvão, 2009).

As EROs de ação importante nos rins incluem o superóxido, o peróxido de hidrogênio, a radical hidroxila, o ácido hipocloroso, o peróxido nítrico, o ácido peróxido nítrico e os hidroperóxidos entre outras substâncias altamente reativas, que quando em excesso danificam lipídios, proteínas, DNA e carboidratos, conduzindo anormalidades funcionais e estruturais levando a apoptose celular e necrose (Galvão, 2009). As células glomerulares, tubulares e os macrófagos são potenciais geradores destas EROs no tecido renal (Galle, 2001; Scott, 2008). A ativação crônica de substâncias oxidativas passa a ser patológica, tal qual na uremia, contribuindo para dano celular e tecidual sistêmico (Bartges e Polzin, 2011). O aumento da produção de EROs na uremia tem sido proposta como possível fator contribuinte para a anemia e a aterosclerose na insuficiência renal

crônica (IRC) em humanos (Mafra *et al.*, 1999).

Em pesquisas realizadas com pacientes humanos que apresentam IRC comprovou-se o aumento da peroxidação lipídica, bem como a redução de enzimas e vitaminas antioxidantes, assim como de elementos traço (Selênio, Zinco) (Mafra *et al.*, 1999). O mesmo provavelmente ocorre em cães, já que animais com DRC têm frequentemente condições simultâneas que aumentam a geração de EROs, como idade avançada, ativação do sistema renina angiotensina-aldosterona e desordens sistêmicas diversas (Scott, 2008, Bartges e Polzin, 2011).

Porém, ainda não há conclusão do motivo deste aumento de peroxidação lipídica nos pacientes renais. Alguns autores referem-se ao aumento do consumo de oxigênio pelos néfrons remanescentes e consequente aumento na produção de EROs. Outros autores propõem que a uremia altera as concentrações de antioxidantes como vitamina E e de elementos traço, favorecendo assim um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio e a proteção antioxidante (Mafra *et al.*, 1999).

Carciofi *et al.* (2002), reforçam a importância da vitamina E quando relatam que o consumo de PUFAS por longo tempo pode aumentar a peroxidação lipídica. Os autores explicam que uso prolongado de PUFAS deve ser compensado com uma maior suplementação de vitamina E. Relações ω 6: ω 3 mais estreitas, como 1,3:1 estão associadas à diminuição da resposta imune mediada por células em cães e ao

decréscimo das concentrações plasmáticas de vitamina E. Para cada grama de óleo de peixe incluído à dieta de cães, deve-se adicionar 10 UI de vitamina E acima das necessidades dietéticas mínimas (AAFCO, 2000 in Carciofi *et al.*, 2002).

Existem duas vias de aparecimento de mais radicais livres. Uma delas é o caminho dos hidroperóxidos, resultando em produtos menores e mais estáveis, os aldeídos. Outro caminho é a via dos endoperóxidos, resultando em malondialdeído e alcoóis. O fenômeno da peroxidação de um PUFA dá-se justamente devido à existência de várias insaturações em sua molécula – é na ligação dupla que o radical peróxido se insere, formando, então, um lipoperóxido. A vitamina E atua neste passo, reduzindo novamente os carbonos da ligação dupla. A presença desta vitamina bloqueia a transferência de elétrons de uma molécula para outra, amenizando uma série de danos e impedindo o início da propagação da peroxidação dos lipídeos. Esta pode ser iniciada pelo hidrogênio e peróxidos orgânicos, metabólitos celulares que são inativados pela glutathione peroxidase. Desse modo, a vitamina E atua como um protetor de membrana celular (Locatelli *et al.*, 2003; Galvão, 2009).

O componente lipídico da membrana eritrocitária está também sujeito à agressão oxidativa. A peroxidação dos fosfolipídios causa consequentemente aumento da rigidez e deformidade das membranas das hemácias, que por sua vez aumenta a suscetibilidade destas à hemólise (Ongajooth *et al.*, 1996). Os

produtos desta lipoperoxidação podem induzir o estresse oxidativo intracelular, e se a defesa antioxidante estiver deficiente ocorrerá à hemólise, contribuindo para o aparecimento de anemia nos pacientes renais (Ferreira e Matsubara, 1997). A presença da anemia também exacerba a agressão oxidativa, pois a hipóxia aumenta a geração de espécies reativas do metabolismo do oxigênio, e o eritrócito possui ação antioxidante renal (Scott, 2008).

Estudos realizados por Nath e Salahudeen (1990), descrevem que ratos que foram submetidos à ablação renal, com restrição de vitamina E e de selênio na dieta, apresentaram proteinúria mais intensa e aumento da pressão arterial. Os antioxidantes podem ser enzimáticos (glutathione, superóxido dismutase, catalase), ou não enzimáticos, como os flavonóides e as vitaminas C e E. O primeiro antioxidante endógeno que atua na defesa celular é o tiol (componente sulfidril), tal como a glutathione, sendo este o mais importante antioxidante endógeno – sua forma reduzida, glutathione peroxidase, age com os radicais, formando glutathione oxidada e água. No estresse oxidativo ocorre redução da atividade do sistema da glutathione. A atividade da glutathione peroxidase é criticamente dependente de selênio, em cuja presença ocorre a transcrição regular do RNA mensageiro para formação da glutathione peroxidase. Adicionalmente, a deficiência de selênio ocorre aumento da degradação de vitamina E (Nath e Salahudeen, 1990).

Existem outras vitaminas antioxidantes além da vitamina E, como a vitamina C e

o β -caroteno, que interrompem a cadeia de peroxidação. O organismo dispõe também de enzimas antioxidantes que possuem nas suas estruturas minerais como: Zinco (Zn), Selênio (Se), Cobre (Cu), Ferro (Fe) e o Manganês (Mn), que atuam removendo o O_2^- e H_2O_2 (Mafrá *et al.*, 1999, Head *et al.*, 2008).

Santos (2009), explica que várias moléculas nos sistemas biológicos possuem capacidade de “limpar” os organismos dos radicais livres, mesmo não sendo esta sua principal função. Durante o estresse oxidativo, o aumento da concentração destas moléculas parece ser uma resposta biológica que, em sinergismo com outros sistemas de defesa antioxidante podem proteger as células da oxidação. Entre estas, está o sulfato de condroitina, que têm sido alvo de estudos como agente redutor de danos causados pelos radicais livres. O padrão de sulfatação específica parece desempenhar um papel central na atividade inibitória das moléculas de radicais livres, uma vez que o mecanismo sugerido é a quelação dos cátions metálicos, como Fe^{2+} e Cu^{2+} . A proteção oferecida pelo sulfato de condroitina está presente em várias células de diferentes órgãos. Estudos *in vitro* mostraram que a condroitina é capaz de reduzir os danos biológicos e a geração de radicais livres em casos de estresse oxidativo induzido por danos em culturas celulares. O autor afirma que o sulfato de condroitina poderá ser utilizado no futuro como agente terapêutico em doenças onde os radicais livres estão envolvidos. Efeito heparinóide do sulfato de condroitina, semelhante ao dos glicosaminoglicanos

polissulfatados, também tem sido citados na literatura (Huber e Bill, 1994).

Os dados da literatura, mesmo ainda não conclusivos a respeito da necessidade de suplementação vitamínica ou de mineral para pacientes com DRC, sugerem que um desequilíbrio destes antioxidantes na alimentação pode favorecer o efeito deletério dos radicais livres, afetando assim o estado nutricional (Mafrá *et al.*, 1999).

Brown (2008), afirma que a combinação de PUFAS na proporção de 5:1 (ω 6: ω 3) com antioxidantes parece ser mais eficaz do que qualquer a administração isolada de ω 3 ou de antioxidantes sozinho.

Atualmente, a utilização de nutrientes imunomoduladores, associados a antioxidantes, com a finalidade de estabilizar o catabolismo e reduzir os danos peroxidativos, tem demonstrado resultados promissores (Garófolo e Petrilli, 2006). Tomados em conjunto, estes resultados justificam uma recomendação para a suplementação alimentar com ω 3 e antioxidantes para cães com DRC com a finalidade de retardar a progressão da DRC (Brown, 2008).

Este trabalho teve por objetivo avaliar a contribuição da associação medicamentosa Gerioox[®] em cães portadores de DRC, observando sua contribuição na função excretora renal, função hidro-eletrolítica e seus efeitos sobre a proteinúria.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), protocolo número 267/2012 (ANEXO I).

Todos os tutores dos animais submetidos a esta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO II).

Foram utilizados 12 cães oriundos do atendimento clínico ambulatorial especializado em nefrologia veterinária do Hospital Veterinário da UFMG, sendo sete machos e cinco fêmeas (três poodles, três shih-tzu, um lhasa apso, um maltês, um bichon frisé, um pastor alemão e dois sem raça definida), com idade entre 3 e 12 anos e peso corporal entre 5,0 e 25 quilogramas.

Foram diagnosticados como portadores de DRC, através dos sinais ultrassonográficos de rins diminuídos, hiperecóticos e com perda da relação córtico-medular. Durante o experimento os animais foram mantidos em suas casas, entretanto em quatro momentos os animais foram submetidos à internação de 24 horas no Hospital Veterinário da UFMG para colheita de exames e avaliação.

Todos os animais possuíam o protocolo de vacinação e desverminação anual atualizados, e apresentavam-se livres de

doenças infecciosas para admissão neste estudo. Não foi realizado durante este estudo terapia adicional para DRC, além da dieta específica e Gerioox[®].

Os pacientes foram classificados segundo os critérios propostos pela IRIS para estagiamento da DRC. Sete animais pertenciam ao estágio 1, 3 animais ao estágio 2, um ao estágio 3 e um ao estágio 4.

3.2. Alimentação

Os animais foram alimentados com dieta específica para nefropatas¹. As dietas foram ajustadas no momento de admissão do animal ao estudo, visando o melhor balanceamento energético, bem como os melhores teores de minerais, vitaminas e proteínas. A introdução da dieta foi realizada de forma gradual e esta transição alimentar ocorreu no período de uma semana.

A quantidade de alimento que foi fornecida aos animais do experimento foi estimada por meio do cálculo de requerimento energético de manutenção, através da seguinte fórmula:

$$\text{REM} = 140 \times \text{PV}^{0,75} \text{ kcal}$$

REM = Requerimento energético de manutenção

PV = Peso vivo em quilograma

$\text{PV}^{0,75}$ = Peso metabólico

3.3. Gerioox[®]

Associação medicamentosa desenvolvida como medicamento geriátrico destinado a cães e gatos, com ações imunomoduladoras, antioxidantes e condroprotetoras. Atua melhorando as funções vitais do organismo pela ação do ω 3 em associação com antioxidantes em diferentes órgãos do corpo.

¹ Ração Renal – Farmina Vetlife[®]

Quadro 1- Composição do Gerioox[®] e suas concentrações por comprimido

Óleo com alto teor de Ácidos Graxos Ômega 3 (linhaça, peixe, óleo de borragem ou óleo de rosa da primavera)	0,200ml
D. Glucosamina	0,140g
Sulfato de Condroitina “A”	0,150g
Gluconato de Cobre	0,003g
Gluconato de Zinco	0,020g
Selenito de Sódio	0,005mg
Vitamina E	0,050g
Excipientes q.s.p	1,800g

Fonte: Bula Gerioox[®] (ANEXO III)

3.4. Protocolo de estudo:

Durante 30 dias os animais receberam somente a dieta específica, para em seguida, receberem, durante 60 dias, o Gerioox[®] na dose de meio comprimido a cada 12 horas. Ao final deste período (60 dias), o Gerioox[®] foi prescrito por mais 30 dias na dose de meio comprimido ao dia. A posologia proposta pelo fabricante foi respeitada.

3.5. Análises dos pacientes:

3.5.1 Admissão do paciente

Os cães foram selecionados a partir dos sinais característicos de DRC no exame de ultrassonografia. A avaliação ultrassonográfica constou da determinação do tamanho renal, contorno, ecogenicidade, ecotextura e definição de limite córtico-medular, além da avaliação da bexiga quanto ao conteúdo e parede. Animais que

apresentaram os sinais ultrassonográficos de rins diminuídos, hiperecóticos e com perda da relação córtico-medular foram classificados como portadores de DRC.

Após a admissão no experimento, os animais foram avaliados clinicamente pelos parâmetros semiológicos clássicos e de medida de frequência cardíaca, respiratória e temperatura retal. Exames laboratoriais de hemograma, glicemia, perfil renal (uréia e creatinina sérica), cálcio e fósforo séricos, urinálise e relação proteína creatinina urinária, bem como as avaliações clínicas, foram realizados em quatro momentos; antes de iniciado o experimento (T0), após 30 (T1), 90 (T2) e 120 dias (T3).

T0 corresponde ao início do experimento; T1 corresponde a 30 dias de uso único de dieta; T2 corresponde a 90 dias de uso de dieta e 60 dias do uso de Gerioox[®] na dose de meio comprimido a cada 12 horas; T3 corresponde a 120 dias de dieta e 30 dias de utilização de Gerioox[®] na metade da dose posológica.

Foram considerados para análise estatística quatro tratamentos, que correspondem aos quatro momentos de avaliação dos pacientes.

fichas clínicas e organizados de maneira descritiva (ANEXO IV).

Todos os dados e resultados dos exames desses animais foram registrados em

Quadro 2 - Momento de realização das avaliações dos pacientes e exames

Antes Tempo 0 (T0)	Após 30 dias Tempo 1 (T1)	Após 90 dias Tempo 2 (T2)	Após 120 dias Tempo 3 (T3)
Ração Renal	Após 30 dias de Ração Renal	Após 60 dias de Ração Renal + Gerioox [®] dose de ataque	Após 90 dias de Ração Renal + Gerioox [®] dose de manutenção

3.6. Colheita de materiais

A cada intervalo de tempo estudado (quadro 2) os cães foram submetidos à internação de 24 horas no Hospital Veterinário da UFMG para avaliação clínica e colheita de material para exames.

Os cães foram colocados em gaiolas individuais, do tipo metabólica, com tela no fundo e bandeja sob a tela, para a colheita da urina e obtenção do volume urinário, para a avaliação da TFG. O volume total de urina foi retirado da bandeja a cada oito horas e registrado o volume produzido. Parte deste volume, cerca de 10%, foi armazenado em geladeira. Ao final do período de 24 horas foi realizada a cateterização uretral asséptica, com sonda uretral flexível nos

machos e por cistocentese guiada por ultrassom nas fêmeas para recolher toda a urina residual armazenada na bexiga. As amostras reservadas em geladeira foram colocadas em alíquotas de 10,0 mL, para a realização de exames de urinálise, proteínas e creatinina urinárias. Estas amostras de urina foram colhidas em frasco padronizado, fornecido pelo laboratório, identificada logo após a sua obtenção e refrigerada imediatamente até ser enviada ao laboratório (TECSA Laboratórios), situado em Belo Horizonte, no prazo máximo de seis horas.

Durante o período em que os animais estiveram confinados em gaiola metabólica, os cães receberam ração no início do confinamento (logo após a colheita do sangue) e após 12 horas e água *ad libitum*. O exame clínico foi

realizado previamente à colocação dos animais nas gaiolas no período da manhã.

A colheita de sangue foi realizada por venopunção da jugular após jejum alimentar de oito horas no momento da chegada desses animais, utilizando seringa de 3,0 mL. De cada colheita, 0,6 microlitros de sangue foram utilizados para o exame de glicemia, uma alíquota de aproximadamente 2,0 mL foi acondicionada em tubo tipo a vácuo contendo EDTA para a realização do hemograma, leucograma e contagem de plaquetas, e outra de 1,0 mL, em tubo tipo a vácuo sem anticoagulante para a realização dos exames bioquímicos séricos. As amostras foram identificadas logo após a sua obtenção e imediatamente refrigeradas até serem enviadas em gelo, ao laboratório, no prazo máximo de 12 horas.

Foram realizados os seguintes exames: hemograma (método: citometria de fluxo com contagem diferencial em esfregaços sanguíneos corados por panótico), uréia (método enzimático), creatinina (método colorimétrico) e dosagem de cálcio (método: ensaio de ponto final/Arsenazo III) e fósforo séricos (método: ensaio fotométrico ultravioleta/Daly e Estingshausen modificado). Todos os exames foram realizados no laboratório TECSA, exceto o exame de glicemia que foi realizado imediatamente após a colheita do sangue, em um único aparelho glicosímetro portátil (Optium Xceed).

3.6.1. Avaliação da TFG

A creatinina endógena ainda é considerada a melhor variável laboratorial para avaliação da TFG na rotina da clínica (Finco, 1995; Grauer, 2010; Polzin, 2011). A creatinina é livremente filtrada no glomérulo e não há reabsorção nem excreção significantes nos túbulos. Entretanto, para avaliação da TFG, é necessária uma coleta precisa do volume urinário produzido, de cateterização vesical e somente uma coleta de sangue, pois a produção de creatinina é praticamente constante durante todo o dia (Finco, 1995).

Amostras de soro obtidas no momento da chegada do animal e a alíquota das amostras de urina colhidas durante o período de 24 horas, foram usadas para se obter as concentrações de creatinina sérica e urinária, respectivamente. O volume (em mL) de urina coletado neste período foi então dividido por 1.440 (número de minutos em 24 horas), multiplicado pelo peso, para se calcular a TFG por minuto. Os dados (volume de urina, creatinina sérica e urinária) foram submetidos à seguinte fórmula para o cálculo do TFG (Finco, 1995; Grauer, 2010):

$$TFG = \frac{Cr_u (mg/dL) \times Vol_u (ml)}{Cr_{ser} (mg/ml) \times T (min) \times PV (kg)}$$

Onde:

TFG= Taxa de filtração glomerular

Cr_u= concentração urinária de creatinina

Vol_u= volume de urina

Cr_{ser}= concentração sérica de creatinina

T= tempo em minutos (1.440 minutos)

PV= Peso vivo

3.7. Delineamento experimental e análise estatística

O tratamento estatístico dado ao experimento foi feito através de estatística básica descritiva e de correlação. O experimento foi conduzido sob delineamento em blocos casualizados (DBC), bloqueando-se o animal (o mesmo passou por todos os tratamentos). Os resultados foram tabulados e submetidos à análise de variância (ANOVA).

As médias foram comparadas pelo teste de Tukey com significância ($P < 0,05$) por sequência de normalidade. A normalidade foi testada pelo método de Kolmogorov Smirnov, sendo que as variáveis com distribuição normal envolveram eritrócitos, hematócritos, leucócitos, densidade urinária, fósforo e cálcio. Já as variáveis plaquetas, pH urinário, proteína urinária, creatinina urinária, relação proteína creatinina urinária, uréia e creatinina séricas, glicemia e TFG não apresentaram distribuição normal e precisaram ser transformadas por meio da função logarítmica (\log_{10}), passando a ter distribuição normal.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Observações clínicas

Conforme relato dos responsáveis pelos animais do estudo e, de acordo com as observações clínicas, houve expressiva melhora no estado geral dos pacientes

devido ao efeito sistêmico determinado pelo uso do Gerioox[®]. Sinais de aumento do apetite, com consequente melhora na qualidade de vida, demonstrada por uma maior vitalidade, foram relatadas pelos tutores que disseram que seus animais estavam mais animados, com mais agilidade e alegria. Ao exame clínico esta melhora pôde ser percebida devido ao melhor aspecto da pele e pelagem e do estado nutricional desses pacientes. Visto que os animais não apresentavam em condições de baixa de peso, não houve alteração de seus escores corporais.

4.2. Alterações hematológicas

Uma consequência comum encontrada na DRC é a anemia, que geralmente é normocítica e normocrômica arregenerativa, podendo variar de moderada a severa, sendo responsável por grande parte das alterações presentes nos pacientes urêmicos (Brum *et al.*, 2012). A anemia do doente renal possui caráter multifatorial e as causas incluem deficiência de eritropoetina, distúrbios nutricionais, perdas sanguíneas e depressão da medula óssea devido ao acúmulo de toxinas urêmicas (Scott, 2008). As deficiências de ferro, folatos e vitamina B também são citadas como causa e, além disso, a expectativa de vida eritrocitária também pode ficar reduzida devido à elevação dos níveis de paratormônio (PTH) e à redução da glutatona eritrocitária, um potente antioxidante intracelular (Galvão, 2009).

Apesar de ser comumente encontrada nesses pacientes, a anemia foi somente

detectada em um animal no presente estudo. Isso é facilmente justificado pelo o grupo estudado, pois somente um animal pertencia ao estágio IV de classificação IRIS. Polzin (2011), explica que a anemia compromete a qualidade de vida dos cães e gatos nos estágios III a IV da DRC. O animal que pertencia ao estágio III não apresentou anemia, o que demonstra que as complicações da DRC

são inerentes a cada paciente e a cada estágio da classificação IRIS.

Na TABELA 1 a seguir, são apresentadas as médias com os respectivos desvios padrão, medianas e coeficiente de variação dos resultados de hematócrito analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento.

TABELA 1. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de hematócrito de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	46,06	8,32 ^{AA}	45,80	18,07
T 1	42,86	10,28 ^{AA}	44,35	23,98
T 2	44,74	8,55 ^{AA}	45,95	19,12
T 3	43,81	8,97 ^{AA}	45,35	20,47

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) ao longo do tempo, entretanto apenas um animal do grupo apresentava anemia, não sendo, portanto possível avaliar o efeito da associação de ω 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina nesse aspecto.

Brum *et al.* (2012), explicam que além de hemorragias no trato alimentar devido à enterogastropatia urêmica, outra causa que predispõe o paciente urêmico às hemorragias são os distúrbios de coagulação. Apesar de ocorrer

trombocitopenia, geralmente é discreta, portanto a disfunção plaquetária é a alteração hemostática mais importante. Os mecanismos propostos para a disfunção plaquetária em cães são a diminuição do tromboxano A₂, concentração intracelular anormal de monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico) e mobilização anormal de cálcio intracelular. Estas alterações impedem a adesão subendotelial e agregação plaquetária, aumentando a tendência a sangramentos (Polzin *et al.*, 2005).

Apenas dois animais neste estudo apresentaram trombocitopenia, um deles pertencia ao estágio I e o outro ao estágio

IV – em ambos a trombocitopenia foi justificada por hemoparasitose. No paciente em estágio I, após tratada a hemoparasitose o quadro foi revertido, normalizando a contagem de plaquetas. Já o paciente em estágio IV não obteve melhora e veio a óbito 30 dias após o término desta pesquisa.

Na tabela 2 a seguir, são apresentadas as médias aritméticas com o respectivo desvio padrão, mediana e coeficiente de variação dos resultados de plaquetas, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento.

TABELA 2. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de plaquetas de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	317,00	125,99 ^{AA}	298,50	39,75
T 1	307,92	122,02 ^{AA}	280,00	39,63
T 2	295,75	109,94 ^{AA}	266,50	37,17
T 3	318,50	154,94 ^{AA}	263,00	48,65

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Na avaliação do número de plaquetas, os valores não diferiram significativamente ($P > 0,05$) ao longo do tempo estudado.

Em relação à avaliação dos leucócitos, apenas o animal pertencente ao estágio IV na classificação IRIS apresentou leucopenia. Segundo Jaber *et al.* (2001),

as toxinas urêmicas produzidas na DRC podem afetar os leucócitos, em especial os neutrófilos – tornando estes mais susceptíveis à apoptose celular e fortalecendo a hipótese de que cães com doença renal têm sua imunidade inata comprometida.

TABELA 3. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de leucócitos de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	9820,83	3187,15 ^{AA}	9350,00	32,45
T 1	9253,33	1862,85 ^{AA}	9350,00	20,13
T 2	9405,83	2316,94 ^{AA}	9185,00	24,63
T 3	9266,67	2754,94 ^{AA}	9200,00	29,73

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) ao longo do tempo no estudo do número de leucócitos, entretanto, assim como para a anemia, apenas um animal do grupo apresentou alteração do número de leucócitos, não sendo, portanto possível avaliar o efeito da associação de ω 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina nesse aspecto.

4.3. Alterações bioquímicas séricas

Como visto, a azotemia, uma complicação comum que ocorre nos pacientes renais, é caracterizada pelo aumento dos níveis de resíduos de nitrogênio não protéicos tal como a uréia e creatinina no sangue (DiBartola, 2004; Polzin, 2011). Dez animais no estudo apresentaram uréia maior do que os valores de referência, e desses apenas quatro apresentavam os valores de creatinina também acima da referência no

T0. Os valores de referência considerado neste estudo foram de 15 a 40mg/dL para uréia e 0,5 a 1,5mg/dL para creatinina (Grauer, 2010).

Sete animais dos 12 estudados apresentaram melhora dos valores de uréia e dois mantiveram os valores inalterados durante o estudo. Dos sete que apresentaram melhora, seis demonstraram melhora também dos valores de creatinina, um animal não teve nenhuma alteração no seu valor de creatinina apesar de ter apresentado melhora em uréia.

Na tabela 4 e 5 a seguir, são apresentadas as médias aritméticas com o respectivo desvio padrão, mediana e coeficiente de variação dos resultados de uréia e creatinina séricas respectivamente, analisadas no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento.

TABELA 4. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de uréia sérica de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	91,26	57,65 ^{AA}	79,50	63,17
T 1	71,03	46,02 ^{AA}	49,50	64,79
T 2	80,75	46,12 ^{AA}	66,50	57,12
T 3	79,33	47,47 ^{AA}	63,50	59,84

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

A diferença apresentada entre T0 e T1 demonstra a importância da dieta no tratamento da DRC, contudo, devido às diferenças individuais, refletidas no desvio padrão e no coeficiente de variação, a análise estatística não demonstrou diferenças significativas entre os tratamentos.

Na tabela 5 pode-se perceber diminuição dos valores de creatinina encontrados, principalmente quando comparado T0 com T2, mostrando efeito significativo quando o animal foi avaliado individualmente, entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) em relação aos tratamentos.

TABELA 5. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de creatinina sérica de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	1,74	2,01 ^{AA}	1,09	115,94
T 1	1,76	2,04 ^{AA}	1,00	115,54
T 2	1,34	0,91 ^{AA}	1,00	68,19
T 3	1,56	1,30 ^{AA}	0,92	83,14

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Comparando os resultados da uréia e da creatinina séricas nota-se que há diminuição mais evidente dos valores de uréia. A dieta utilizada neste experimento é composta por proteína de alto valor biológico, que facilita a diminuição da formação de uréia, e que pode justificar a redução do valor deste catabólito. Além disto, é composta com fibras de beterraba que estimulam o crescimento de bactérias dependentes de nitrogênio, diminuindo ainda mais a produção de uréia. Visto que a creatinina sérica não apresentou diminuição entre T0 e T1, como a uréia sérica, acredita-se que esta diminuição da uréia se deu mais pelo fato de diminuição de produção do que melhora de excreção. Entretanto, quando se avalia a média e mediana dos valores de uréia e creatinina séricas, percebe-se uma diminuição dos valores entre os tempos T0 e T3. Brown *et al.* (1998) e Wong *et al.* (2010) também relatam a diminuição de creatinina sérica em estudos realizados em cães e humanos suplementados com ω 3. Mesmo que a análise estatística não apresente esta diferença como

significativa, a correlação entre estas variáveis, como será visto posteriormente, mostra diferença significativa entre a TFG, uréia e creatinina.

A hiperfosfatemia também é um achado frequente em cães com DRC, sendo ocasionada pela diminuição da excreção de fósforo pelos rins e também como consequência da redução na síntese do calcitriol (Grauer, 2010). Segundo Grauer (2010), o aumento sérico na quantidade de PTH está relacionado à hiperfosfatemia, indicando o hiperparatireoidismo secundário renal. Lazaretti *et al.* (2006) determinaram concentrações séricas de PTH intacto, fósforo e cálcio em cães com DRC. Tais autores observaram correlação entre PTH e fósforo, o que não ocorreu entre PTH e cálcio.

Nas tabelas 6 e 7 estão apresentados os valores de fósforo e cálcio séricos respectivamente.

TABELA 6. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de fósforo sérico de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	6,30	1,86 ^{AA}	6,05	29,53
T 1	5,20	1,27 ^{AA}	5,15	24,48
T 2	6,12	2,00 ^{AA}	6,35	32,79
T 3	5,88	1,20 ^{AA}	5,85	20,35

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

A variação de normalidade de valores para o fósforo sérico considerada foi de 2,5 a 5,5mg/dL (Grauer, 2010). Oito animais apresentavam os valores séricos de fósforo maior que os valores de normalidade no T0, desses seis animais tiveram diminuição significativa no T3. Quatro desses seis animais que tiveram diminuição apresentaram os menores valores de fósforo no T2 e os dois animais restantes apresentaram seus menores valores de fósforo no T3. Quando se avalia o comportamento da média e da mediana de valores do fósforo sérico, nota-se que em T0 estes encontravam acima da faixa de normalidade e, em T1 já estavam dentro da faixa de normalidade. Este

comportamento se modifica novamente quando é introduzido o Gerioox[®], apresentando aumento nos primeiros 60 dias, para depois diminuir na avaliação dos 90 dias, com tendência, entretanto, a se enquadrar na faixa de normalidade.

O cálcio sérico total pode apresentar valores altos, baixos ou normais em pacientes urêmicos (Grauer, 2010). Os valores de normalidade considerados para cálcio foram de 9,0 a 11,3mg/dL (Grauer, 2010). Todos os animais apresentaram os valores de cálcio dentro da faixa de normalidade durante todo o estudo, como pode ser observado na tabela 7.

TABELA 7. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de cálcio sérico de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	9,40	1,56 ^{AA}	9,50	16,65
T 1	10,29	1,38 ^{AA}	10,30	13,36
T 2	10,27	2,01 ^{AA}	10,20	19,56
T 3	9,69	1,08 ^{AA}	9,85	11,17

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox[®] dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox[®] dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

A ocorrência de comprometimento renal foi relatado em cerca de 60% de cães diabéticos estudados por Kaneko *et al.* (1979). Entretanto a nefropatia diabética ocorre com pouca frequência em animais de pequeno porte segundo este autor. No presente estudo os valores de

normalidade da glicose sérica foram considerados entre 60 e 110mg/dL (Kaneko *et al.* 1979). Apenas um animal apresentou glicemia maior que 110mg/dL no T0, portanto durante o estudo e sem que nenhuma outra terapia adicional fosse realizada, este animal voltou a

apresentar sua glicemia dentro da faixa de normalidade.

Este comportamento de diminuição da glicemia foi relatado em outros estudos (Andrade e Carmo, 2006) e era, de certa forma, esperado. Mesmo que os valores

estivessem sempre dentro da faixa de normalidade para quase todos os animais, os valores da média e mediana foram diminuindo entre os tempos T0 e T3.

TABELA 8. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de glicemia de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	104,97	86,25 ^{AA}	81,05	82,16
T 1	79,76	13,65 ^{AA}	79,50	17,12
T 2	81,92	18,51 ^{AA}	76,50	22,60
T 3	76,00	12,65 ^{AA}	75,00	16,64

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

4.4. Alterações em bioquímicas urinárias

Apesar da densidade urinária variar muito inter e intra-indivíduos em condições saudáveis, esta é uma avaliação prática e sensível de avaliar a função renal, pois a diminuição da capacidade de concentração urinária é consequência frequente de danos renais (Brown *et al.*, 1997; Grauer, 2010). A presença de solutos orgânicos, tais como proteínas, glicose e aminoácidos podem conduzir a

um aumento de valor da densidade urinária, entretanto, seus efeitos são relativamente pequenos e raramente produzem mudanças clinicamente significativas na prática. Os animais estudados apresentaram a densidade urinária média com valores próximos ao menor valor da faixa de normalidade. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) em relação aos tratamentos como pode ser visto a seguir na tabela 9.

TABELA 9. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de densidade urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	1,014	3,77 ^{AA}	1015,00	0,37
T 1	1,015	4,26 ^{AA}	1015,00	0,42
T 2	1,013	3,11 ^{AA}	1015,00	0,31
T 3	1,015	3,02 ^{AA}	1015,00	0,30

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

O pH urinário considerado normal para cães varia na faixa de normalidade entre 5,5 a 7,5. No presente estudo todos os animais apresentaram o pH dentro desta

faixa, não havendo nenhuma diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) em relação aos tratamentos como pode ser visto a seguir na tabela 10.

TABELA 10. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de pH urinário de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	6,58	1,31 ^{AA}	6,50	19,92
T 1	6,54	1,30 ^{AA}	6,25	19,95
T 2	6,08	1,16 ^{AA}	6,00	19,14
T 3	6,08	1,00 ^{AA}	6,00	16,38

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

A proteinúria tem recebido muita atenção em nefrologia de pequenos animais nos últimos anos, e é considerada a principal causa da progressão da DRC. Tem sido demonstrado que a proteinúria pode

diminuir com o tratamento com inibidores da ECA em humanos e cães (Lees *et al.*, 2005; Grauer, 2010). Vale ressaltar que uma pequena quantidade de proteína presente na urina é considerada

normal. Estas se originam de proteínas plasmáticas com baixo peso molecular e atravessam o glomérulo ou são provenientes dos túbulos ou do trato gênitourinário. A urina também pode conter proteínas secretadas ativamente para o lúmen tubular, como a mucoproteína de Tamm-Horsfall e imunoglobulina A (Finco, 1995; Rego *et al.*, 2001).

Além disso, há também proteína presente na urina devido à piúria consequente de infecção do trato urinário. Sendo assim, é importante ressaltar que os resultados

precisam sempre ser interpretados em conjunto com a análise do sedimento urinário (Grauer, 2010). A proteinúria de relevância é a albuminúria significativa e persistente. Considera-se que a melhor forma de quantificar albuminúria é através da medida da relação proteína creatinina urinárias (Lees *et al.*, 2005) (Tabela 13).

Na tabela 11 estão apresentados os valores da concentração urinária de proteína nos tempos estudados.

TABELA 11. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de proteína urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	49,10	36,64 ^{AA}	38,00	74,62
T 1	55,27	52,01 ^{AA}	35,00	94,10
T 2	40,67	32,40 ^{AA}	33,00	79,68
T 3	40,08	23,64 ^{AA}	38,00	58,98

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Na tabela 12 observa-se aumento na média de creatinina urinária, indicando maior excreção deste metabólito.

TABELA 12. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação de creatinina urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	123,77	102,79 ^{AA}	79,21	83,05
T 1	133,75	86,56 ^{AA}	116,73	64,72
T 2	128,07	98,73 ^{AA}	91,85	77,09
T 3	139,52	102,90 ^{AA}	99,06	73,75

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Conforme Grauer (2010), a proteinúria deve ser quantificada através da medida da relação proteína creatinina urinária. Este exame apresenta uma forte relação estatística com a determinação da proteinúria de 24 horas. Entre as vantagens para a realização deste exame, destaca-se que uma pequena amostra de urina obtida a qualquer hora do dia pode ser utilizada, gerando pouca interferência nos resultados. Além disso, este exame também se mostrou sensível na detecção de doença glomerular discreta (Araújo, 2007). Os valores de referência para o índice de relação proteína creatinina urinária deve ser menor que 0,2, sendo que, valores entre 0,2 e 0,5 são considerados ponto de corte em cães, entretanto, se esses animais forem azotêmicos, já são considerados proteinúricos nesta faixa de variação (Polzin, 2011).

Sete apresentavam relação maior que 0,4 e foram considerados proteinúricos. Onze animais apresentaram diminuição do valor da relação proteína creatinina

urinária no decorrer do estudo. Também para esta variável, apesar das diferenças individuais refletidas na média dos tempos, não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) em relação aos tratamentos (Tabela 13).

Os resultados da RPC relacionados aos diferentes tempos são sugestivos de diminuição da albuminúria. Os animais desta pesquisa têm como característica comum serem portadores de hipertensão glomerular. Esta hipertensão causa estresse ao endotélio vascular, desencadeando reações inflamatórias, glomeruloesclerose e proteinúria. Estas consequências da hipertensão glomerular são consideradas como os principais fatores causadores de progressão da DRC. Controlar a proteinúria, portanto, é objetivo importante do tratamento conservador do paciente renal, e trata-se de um dos conceitos mais modernos de controle da progressão da doença. No presente estudo a diminuição da proteinúria é um resultado que já justifica a utilização desta associação, visto que,

controlando a proteinúria, controla-se um dos importantes fatores de progressão da DRC.

TABELA 13. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação da relação proteína creatinina urinária de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	0,87	0,80 ^{AA}	0,90	91,89
T 1	0,81	1,14 ^{AA}	0,27	141,03
T 2	0,69	0,73 ^{AA}	0,42	104,99
T 3	0,58	0,53 ^{AA}	0,49	91,16

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Há um consenso em nefrologia humana e veterinária que a TFG é o melhor indicador da função excretora renal. A estimativa da TFG é simplesmente um processo especial de medir a depuração de uma substância a partir do corpo (Grauer, 2010). Segundo DiBartola (2004), a creatinina não é metabolizada e é excretada pelos rins quase que inteiramente por filtração glomerular. Em estado de equilíbrio, sua velocidade de excreção é relativamente constante e a concentração sérica de creatinina varia inversamente com a TFG, sendo assim, a determinação da eliminação da creatinina é uma boa forma para estimar TFG.

Estudos populacionais ainda são necessários para definir valores de corte

da TFG. O valor de corte depende do método de depuração e do laboratório. Os valores de referência mais publicados em cães e gatos são entre 2 a 4 ml/min/kg (Heiene e Lefebvre, 2007; Polzin, 2011).

Seis animais apresentaram a TFG menor que 2ml/min/kg no início do experimento, e apesar de permanecerem com estes resultados, todos apresentaram certo grau de aumento da TFG, conforme foi refletido na média do grupo demonstrado na tabela 14. Entretanto não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) em relação aos tratamentos.

TABELA 14. Valores de média, desvio padrão, mediana e coeficiente de variação da taxa de filtração glomerular de cães submetidos à associação de ômega 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Coeficiente de Variação
T 0	2,37	2,44	1,75	102,68
T 1	2,00	1,24	1,98	61,99
T 2	2,98	2,43	1,76	81,57
T 3	2,65	1,79	2,55	67,54

T 0 = Antes de iniciar o experimento; T 1 = 30 dias após início: efeito dieta; T 2 = 90 dias após início, 60 dias após T 1: efeito dieta mais Gerioox® dose de ataque; T 3 = 120 dias após início, 90 dias após T 1, 30 dias após T 2: efeito dieta mais Gerioox® dose de manutenção.

Para a variável analisada, letras minúsculas codificam a análise estatística em cada linha e letras maiúsculas codificam a análise estatística em cada coluna. Valores seguidos de pelo menos uma letra igual são equivalentes ($P < 0,05$).

Rins de cães portadores de DRC têm poucos néfrons. Estes néfrons remanescentes hipertrofiam devido à má distribuição do sangue no parênquima renal. O mesmo volume de sangue entra nos rins pela artéria renal, mesmo estando eles, agora, com poucos glomérulos para recebê-lo. Isto leva a hipertensão glomerular e consequente aumento da TFG (Brenner, 1982). Os animais deste experimento apresentaram tendência de melhora da excreção (observado pelos resultados de uréia e creatinina), da diminuição da proteinúria e aumento discreto da TFG. Esta melhora da TFG, reflete também melhora do clearance da creatinina, que se associa a melhora da qualidade do endotélio vascular e não por um maior esforço da filtração, observado também por Brown, 2002. Caso o aumento da TFG fosse devido a um maior esforço, haveria um incremento da proteinúria, consequência óbvia do aumento da filtração glomerular nestes pacientes, o que não se observa neste experimento. Aumentar ainda mais a TFG seria uma melhora indesejada, visto

que aumentar-se-ia o esforço e, conseqüentemente também, o estresse sobre o glomérulo, diminuindo drasticamente seu tempo de vida. Esta melhora da qualidade do endotélio glomerular é esperada, pois é consequência do efeito anti-inflamatório do ω 3, que contribui suprimindo a formação dos mediadores pró-inflamatórios. Além disto, os PUFAS participam da manutenção da integridade das células endoteliais e dão origem as prostaglandinas que aumentam a filtração glomerular por meio dos seus efeitos vasodilatadores. O sulfato de condroitina, bem como a vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre e gluconato de zinco, são capazes de reduzir os danos biológicos e a geração de radicais livres em casos de estresse oxidativo aumentando o tempo de vida e melhorando a qualidade das células glomerulares.

4.4. Avaliação da correlação entre os exames realizados

Os testes de correlação aplicados neste experimento foram preciosos para sinalizar comportamentos coerentes de avaliações importantes, que foram capazes de confirmar a eficácia do tratamento proposto. Pelo fato de que resultados tratados por análises estatísticas clássicas não acusaram diferenças significativas entre os tratamentos, a análise da correlação foi de suma importância para mostrar que, o comportamento de alguns elementos analisados apresentaram sim, mudanças importantes.

Quando se avalia o resultado de uma correlação percebe-se que a alteração de um determinado analito está direta ou inversamente relacionada à alteração de outra análise.

Para o experimento foram consideradas todas as possibilidades de correlações entre a avaliação de TFG, uréia, creatinina e fósforo séricos, relação proteína creatinina urinária e glicemia. A possibilidade de correlação entre estes exames foi avaliada pelo teste de Pearson.

Estão representadas na Tabela 15 as correlações que apresentaram grau de significância menor ou igual a 0,05 no presente experimento. Estão demonstradas também as correlações entre TFG versus o fósforo sérico e TFG versus glicemia, que apesar do grau de significância ter sido maior que 0,05, demonstraram a interferência de uma variável sobre a outra e também um comportamento semelhante entre elas. As demais correlações apresentaram-se de baixa magnitude no presente experimento, por isso não foram destacadas.

TABELA 15. Correlações entre as avaliações de TFG e relação proteína creatinina urinária, TFG e uréia sérica, TFG e creatinina sérica, TFG e fósforo sérico e TFG e glicemia, analisados no Tempo 0, 30, 90 e 120 dias de tratamento

Variáveis	Correlações	
	Correlação (r)	Significância (P)
TFG x relação proteína: creatinina urinária	-0,56	< 0,0001
TFG x uréia sérica	-0,52	0,0002
TFG x creatinina sérica	-0,45	0,0014
TFG x fósforo sérico	-0,12	0,4334
TFG x glicemia	-0,07	0,6193

Houve correlação negativa significativa ($P < 0,05$) entre a TFG versus a relação proteína creatinina urinária.

Este resultado revela que quando houve aumento da TFG, houve diminuição da RPC. Se o aumento da TFG estivesse

relacionado ao aumento da pressão glomerular, aumento este totalmente indesejado haveria, também, aumento da RPC. A correlação seria então positiva. Aumentar a TFG e reduzir a proteinúria é uma das informações mais importantes do experimento, haja visto que ela mostra que a associação de ω 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina, parece ter contribuído com o que poderia ser chamado de “ambiente renal”, inibindo a vasoconstrição e a agregação plaquetária com conseqüente redução das reações inflamatórias no endotélio glomerular e em outros vasos renais. Devido as alterações observadas nos resultados deste experimento, como por exemplo, a melhora da TFG e diminuição da proteinúria, pode-se suspeitar que, assim como observado por outros autores, pode ter ocorrido um ou mais das seguintes alterações: diminuição da pressão glomerular, da espessura da parede do glomérulo, da viscosidade do sangue, melhora da produção de prostaglandinas, redução das concentrações séricas de triglicérides séricos, reversão das dislipidemias, limitação da calcificação intrarrenal impedindo a deterioração da função e preservação da estrutura renal com conseqüente diminuição da glomeruloesclerose, e também redução do estresse oxidativo renal (Clark *et al.*, 1991; Brown *et al.*, 1998; Brown, 2002; Andrade e Carmo, 2006, Bartges e Polzin, 2011), dentre outras várias possibilidades de benefícios esperados quando do uso e de cada um destes compostos, bem como deles associados.

Esta correlação negativa também foi observada entre a TFG versus uréia e creatinina sérica, ou seja, quando a TFG apresentava-se aumentada, uréia e a creatinina séricas encontravam-se em concentrações baixas. Este resultado confirma que, além da ração ter controlado e diminuído a concentração sérica de uréia, o Gerioox[®] melhorou a excreção de substâncias.

Apesar da correlação negativa entre a TFG versus o fósforo sérico, e TFG versus glicemia, estas apresentaram grau de significância maior que 0,05, portanto sem diferença estatisticamente significativa. Enquanto as concentrações séricas de fósforo estão dentro da faixa de valores de normalidade, não é de se esperar diminuição muito significativa de seus valores na corrente sanguínea, mesmo que a TFG melhore. Neste experimento este comportamento foi observado. O discreto aumento da TFG não foi suficiente para modificar significativamente a excreção de fósforo.

5. CONCLUSÕES

Diante das condições em que foi realizada esta pesquisa e de acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- O período de 90 dias de estudos parece ter sido suficiente para avaliar os efeitos benéficos da associação sobre os rins, no que se refere à melhora da função excretora.

- Ao se testar a significância de cada fonte de variação do modelo (Animal e Tratamento), observou-se que o efeito do animal foi significativo, porém, o efeito do tratamento não apresentou resultado significativo em nenhuma das variáveis analisadas.

- De acordo com os resultados das correlações nota-se que quando aumenta a taxa de filtração glomerular diminui a proteinúria e as uréia e creatinina séricas.

- A tendência ao aumento da TFG com diminuição da proteinúria significa que houve uma melhora na qualidade da excreção, e não um aumento da excreção, devido a um indesejado aumento da pressão glomerular.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, P. A. Avaliação da relação proteína/creatinina urinária como método de escolha para diagnóstico precoce de lesão glomerular em cães (canis familiaris). Rio De Janeiro. Especialização Latu sensu - UCB 38,p., 2007.

ANDRADE, P. M.; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. *Metabólica*, v. 8, n. 3, p. 135-143, 2006.

BAGGA, D.; WANG, L.; FARIAS, EISNER, R., et al. Differential effects of prostaglandin derived from n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA, v. 100, n. 4, p.1751–1756, 2003.

BARSANTI, J. A.; FINCO, D. R. Protein Concentration in Urine of Normal Dogs. *Am. J. Vet. Res*, v. 40, n. 11, p. 1583 – 1588, 1979.

BARTGES, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Pract Small Anim*, n. 42, p. 669-692, 2012.

BARTGES, J. W; POLZIN, D. J. Upper urinary tract disorders. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Ed: Willy Blackwell, 1 ed, section5, p.431-616, 2011.

BRENNER, B.M.; MEYER, T.W.; HOSTETTER, T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. v.307, n.11, p.652-659, 1982.

BROWN, S. A.; BROWN, C, CROWELL, W. et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *J Lab Clin Med*, v. 135, n. 3, p. 275-286, 2000.

BROWN, S.A.; CROWELL, W. A., BROWN J.A., et al. Pathophysiology and Management of Progressive Renal Disease. *Vet. J.* n. 154. p. 93-10, 1997.

BROWN, S.A. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia renal crônica em perros. Revista Waltham focus: Estúdio Del Tracto urinário, Edicion especial, p. 14-17, 2002.

BROWN, S. A. Effects of Dietary Lipids on Renal Function in Dogs and Cats. Supplement to Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, v. 21. n.11. p.11-14, 1999.

BROWN, S.A.; FINCO, D. R.; BROWN, C. A. Is There a Role for Dietary Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in Canine Renal Disease?. The Journal of Nutrition, v. 128, p. 2765-2767, 1998.

BROWN, S.A. Oxidative stress and chronic kidney disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract, v. 38, p.157-166, 2008.

BRUM, A. M.; CINTRA, P. P.; MAMÃO, L. D. Perfil eritrocitário e leucocitário de cães com doença renal crônica em relação à severidade da azotemia. Vet. Not., Uberlândia, v.18, n. 1, p. 64-73, 2012.

CARCIOFI, A. C.; BAZOLLI, R.S.; PRADA, F. Ácidos graxos poliinsaturados ω 6 e ω 3 na alimentação de cães e gatos. Rev. educ. contin. CRMV-SP. São Paulo, v.5, p. 268- 277, 2002.

CATERINA, R.; CAPRIOLI, R.; GIANNESI, D. et al. n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. Kidney International, v. 44, p. 843-850, 1993.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. Cystitis and Urethritis: Urinary Tract Infection. Canine and Feline Nephrology and Urology, ed: Elsevier, 2 ed, cap. 8, p.240-271, 2011.

CLARK, W.; PARBTANI, A.; PHILBRICK, D. J. et al. Chronic Effects of ω 3 fatty acids (Fish Oil) in a Rat 5/6 Renal Ablation Model. J. Am. Soc. Nephrol, v. 1, p.1343-1353, 1991.

CONNOR, W. E. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. Am J Clin Nutr. Printed in USA. American Society for Clinical Nutrition, v. 71, p. 171-175, 2000.

DIBARTOLA, S. P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da doença renal. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5. ed. São Paulo: Manole, p. 1686-1701, 2004.

ELLIOT, D. A. Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. Veterinary Clinics Small Animal Practice. Ed: Philadelphia, v. 36, p. 1377-1384, 2006.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. Revista da Associação Médica Brasileira, v.43, n.1, p.61-68, 1997.

FINCO, D.R. Urinary protein loss. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2.ed, p.211-215, 1995.

- FIORAVANTI, M. C. S. Suporte nutricional de pacientes nefropatas. In: Simpósio De Nefrologia Veterinária, 2002, Belo Horizonte. Anais...Belo Horizonte: UFMG, 2002.
- GALLE, J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v.16, n.11, p.233-235, 2001.
- GALVÃO, A. L. B. Estresse oxidativo nos estágios finais Da doença renal crônica em pequenos animais. *Archives of Veterinary Science*, v.14, n.3, p.178-186, 2009.
- GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Revista de Nutrição*. Campinas, v. 19, n.5, p.611-621, 2006.
- GERIOOX. Carlos D. Corrales. Buenos Aires: LABYES, Laboratório de Especialidades Veterinárias em Pequenos Animais. Bula, 2005.
- GRAUER, G. F. Insuficiência renal aguda e doença renal crônica. In: NELSON, N.W.; COUTO, C.G. *Medicina interna de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, p.647-662, 2010.
- GRAUER, G. F.; THOMAS, C. B.; EICKER, S. W. Estimation of quantitative proteinúria in the dog, using the protein-to-creatinine ration from a random, voided sample. *Am. J. Vet. Res*, v. 46, n. 10, p. 2116 -2119, 1985.
- HEAD, E.; ROFINA, J.; ZICKER, S. Oxidative Stress, Aging and CNS disease in the Canine Model of Human Brain Aging. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v. 38, n.1, p. 1-10, 2008.
- HEIENE, R.; LEFEBVRE, H. P. Assessment of renal function. In: ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F. *BSAVA Manual of Canine And Feline Nephrology And Urology*. Ed: Elsevier. 2 ed., cap. 9, p. 117-126, 2007.
- HERNÁNDEZ, D.; S. GARCÍA, S.; A. GONZÁLEZ, A. et al. Eficacia de los ácidos grasos omega-3 en las enfermedades renales: ¿está justificado su empleo? *Nefrología*, v. 25, n.3, p.221-232, 2005.
- HOSKINS, J. D. Sistema Urinário. In: *Geriatría e Gerontologia do Cão e Gato*. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 351-360, 2008.
- HUBER, M. L.; BILL, R. L. The use of polysulfated glycosaminoglycan in dogs. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, v. 16, p. 501-506, 1994.
- IRIS Staging of CKD, 2009. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckdl>. Acessado em: 15 fev. 2012.
- JABER, B. L.; CENDOROGLO, M.; BALAKRISHNAN, V. S. Apoptosis of leukocytes: Basic concepts and implications in uremia. *Journal of Leukocyte Biology*, Bethesda, v. 69, p. 1006-1012, 2001.

- KANEKO, J. J.; MATTHEEUWS, D.; ROTTIERS, R. P.; et al. Renal clearance, insulin secretion and glucose tolerance in spontaneous diabetes mellitus of dogs. *The Cornell Veterinarian*, Cornell, v.69, n.4, p.375-383, 1979.
- KATZUNG, B. G. Os eicosanóides: Prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos. In: *Farmacologia Básica e Clínica*. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 18, p. 263-274, 2007.
- KIRSZTAJN, G. M.; Souza, E.; Romão J. E. et al. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p. 1-22, 2011.
- LAZARETTI, P.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; LUSTOZA, M. D.; MIRANDOLA, R. M. S. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 58, n. 4, p. 489-494, 2006.
- LESS, G. E.; BROWN, S. A.; ELLIOTT, J.; GRAUER, G.F. VADEN, S. L. Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *ACVIM Consensus Statement. Vet Intern Med.* n. 19, p.377-385, 2005.
- LOCATELLI, F.; CANAUD, B.; ECKARDT, K.U. et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v.18. n.7, p.1272-1280, 2003.
- LOFGREN, R. P.; WILT, T. J.; NICHOL, K. L. The Effect of Fish Oil Supplements on Blood Pressure. *American Journal of Public Health*, v. 83, p. 267-269, 1993.
- LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A. Interpretation of urine protein-creatinine ratios in dogs with glomerular and nonglomerular disorders. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v.12, n.1, p.59-72, 1990.
- MAFRA, D.; ABDALLA, D. S. P.; COZZOLINO, S. M. F. Peroxidação lipídica em pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 12, n.3, p.205-212, 1999.
- MARTINS, C.; CUPPARI, L.; AVESANI, C.; et al. Terapia nutricional para pacientes na fase não-dialítica da doença renal crônica. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p. 1-10, 2011.
- MARTINS, M. B.; SUAIDEN, A. S.; PIOTTO, R.F. et al. Propriedades dos ácidos graxos poliinsaturados – Omega 3 obtidos de óleo de peixe e óleo de linhaça. *Rev Inst Ciênc Saúde*, v. 26, n. 2, p. 153-156, 2008.
- NATH, K.A.; SALAHUDEEN, A.K. Induction of renal growth and injury in the intact rat kidney by dietary deficiency of antioxidants. *The Journal of Clinical Investigation*, v.86, n. 4, p.1179-1192, 1990.

- ONGAJOOTH, L.; ONGAJYOOTH, S.; LIKIDLILID, A.; et al. Role of lipid peroxidation, trace elements and antioxidant enzymes in chronic renal disease patients. *Journal of the Medical Association of Thailand, Bangkok*, v.79, n.12, p.791-800, 1996.
- PERINI, J. A. L.; STEVANATO, F. B.; SARGI, S. C. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. *Rev. Nutr., Campinas*, v. 23, n.6, p. 1075-1086, 2010.
- POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinical Small Animal*, v.41, p.15-30, 2011.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic renal failure. In: ETTINGER S.J.; FELDMAN E.C. (ed.) *Textbook of veterinary internal medicine*. 6th. Philadelphia: W. B. Saunders, v.2, p.1756-1785, 2005.
- REGO, A.B.A.S.; KOGIKA, M.M; SANTORO, M.L. et al. Eletroforese das proteínas urinárias de cães normais e cães com doença renal em gel de sódio-dodecil-sulfato poliacrilamida (SDS-PAGE). *Veterinária Notícias*, v.7, n.2, p.65-72, 2001.
- SANTOS, C. V. Sulfato de condroitina: da matéria-prima à terapêutica. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul. Monografia. Faculdade de Veterinária. Porto Alegre, 80p., 2009.
- SCHARSCHMIDT, L. A.; GIBBONS, N. B.; MCGARRY, L. et al. Effects of dietary fish oil on renal insufficiency in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney International*, v. 32, p. 700-709, 1987.
- SCOTT, A.N.D. Oxidative stress and chronic kidney disease. *J. Vet. Clin. North Small Anim. Pract*, v. 38, p.157-166, 2008.
- SOUZA, S. M. G.; ANIDO, R. J. V.; TOGNON, F. C. Ácidos graxos Ômega-3 e Ômega-6 na nutrição de peixes – fontes e relações. *Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages*, v.6, n.1, p. 63-71, 2007.
- TASSINI, L. E. S.; VEADO, J. C. C.; VALLE, P. G. et al. Ômega-3 como terapia renoprotetora na doença renal crônica. In: *Simpósio Internacional de Nefrologia e Urologia Veterinárias, 1.Belo Horizonte. Anais... Belo Horizonte: SINUV, 2011. CD- ROM*.
- TOFT, I.; BONAA, K. H.; INGEBRETSEN, O. C. et al. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Glucose Homeostasis and Blood Pressure in Essential Hypertension: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. v.123, n.12, p. 911-918, 1995.
- VAUGHN, D. M. et al. Evaluation of effects of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. *Veterinary Dermatology*, v. 5, n. 4, p. 163- 173, 1994.
- VEADO, J. C. C. Doença Renal crônica. *Informativo científico. FVR discuss*. p.1-19, 2011.

VEADO, J. C. C.; RIBEIRO, V. M.; BANDEIRA, C. M. Associação de alfa-cetoanálogos e aminoácidos essenciais: modo de ação e sua contribuição na terapia das nefropatias. *Nosso Clínico*, n. 45, maio/junho, p. 38-46, 2005.

VEADO, J. C. C.; VALLE, P. G.; TASSINI, L. E. S. et al. Efeito de Ômega 3 e Antioxidantes em Cães Portadores de Doença Renal Crônica – Relato de Casos. In: Congresso Medvep de Especialidades Veterinárias. 3p. jul.2013.

VIANNA, H. R.; SOARES, C. M. B. M.; TAVARES, M. S. et al. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *J. Bras. Nefrol*, v.33, n.3, p. 351-364, 2011.

WONG, C.Y.; YIU, K. H.; LIT, S. W. et al. Fish-oil supplement has neutral effects on vascular and metabolic function but improves renal function in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal compilation Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 27.p. 54–60, 2010.

7. ANEXOS

ANEXO I – Certificado do Comitê de Ética em Experimentação Animal



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº. 267 / 2012, relativo ao projeto intitulado “EFEITO RENOPROTETOR DE OMEGA 3 E ANTIOXIDANTES EM CÃES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA.”, que tem como responsável Júlio César Cambraia Veado, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFMG), tendo sido aprovado na reunião de 25/10/2012. Este certificado espira-se em 25/10/2017.

CERTIFICATE

We hereby certify that the Protocol nº. 267 / 2012, related to the Project entitled “RENOPROTECTION EFFECTS OF THE OMEGA 3 AND ANTIOXIDANTS IN DOGS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.”, under the supervision of Júlio César Cambraia Veado, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the Ethics Committee in Animal Experimentation (CEUA/UFMG), and was approved in 25/10/2012. This certificates expires in 25/10/2017.

FRANCISNETE GRACIANE ARAUJO MARTINS

Coordenador(a) da CEUA/UFMG

Belo Horizonte, 25/10/2012.

Atenciosamente.

Sistema CEUA-UFMG

<https://www.ufmg.br/bioetica/cetea/ceua/>

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3499-4516 – Fax: (31) 3499-4592
www.ufmg.br/bioetica/cetea - cetea@prpq.ufmg.br

ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Aquiescência/Consentimento livre e esclarecido

Eu Sr (a) _____, portador(a) do RG: _____,
 CPF: _____, residente e domiciliado na
 Rua _____, Bairro: _____,
 Cidade: _____, MG, CEP _____, Tel: _____,
 Cel: _____, e-mail: _____, neste ato oferto a participação de
 meu (s) animal (is) da espécie canina de nome _____, raça _____, sexo _____, idade
 _____, para participar(rem) deste projeto.

De acordo com o que me foi esclarecido, minha participação neste projeto é voluntária, não havendo nenhum custo a mim conferido, portanto, não existe remuneração ou vínculo empregatício, e poderei me recusar a participar e retirar meu animal do estudo sem prejuízo ou justificativa a qualquer momento.

Fui informado que não existe risco associado ao tratamento, sendo que qualquer enfermidade ocorrida durante a pesquisa não é de responsabilidade da equipe, uma vez que os procedimentos adotados não estão associados a qualquer dano a saúde. Assim a equipe de trabalho fica isenta da obrigação de tratamento de enfermidade no (s) animal (is) durante o estudo.

Ao participar deste estudo permitirei que o (a) médico (a) veterinário (a) colete sangue, urina, realize exame de imagem (ultrassonografia abdominal) e faça avaliação clínica, ficando os resultados dos exames obtidos à minha disposição. Também fico ciente que serão coletados dados sobre meu animal e a sua criação.

A participação neste projeto não traz complicações legais. Os procedimentos adotados neste projeto obedecem aos Princípios Éticos na Experimentação Animal segundo o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e à Lei Federal 11794, de 08 de outubro de 2008.

Todas as informações coletadas neste estudo serão utilizadas apenas para fins acadêmicos.

 Assinatura do (a) Proprietário (a)

 Pillar Gomide do Valle (Mestranda)

 Júlio César Cambraia Veado (Orientador)

Belo Horizonte, _____ de _____ de 201__.

ANEXO III – Bula Gerioox®

GERIOOX Antioxidante
Condroprotetor
Omega 3

LABYES®
ESPECIALIDADES VETERINARIAS

GERIÁTRICO
Caninos e felinos

USO VETERINÁRIO**Fórmula:**

Cada comprimido contém:

Ácidos Graxos Ômega 3	0,200 mL	Gluconato de Zn	0,020 g
Glucosamina	0,140 g	Selenito de Na	0,005 mg
Sulfato de Condroitina	0,150 g	Vitamina E	0,050 g
Gluconato de Cu	0,003 g	Excipiente q.s.p.	1,800 g

Ação Terapêutica:

O Zinco, o Cobre, o Selênio e a Vit. E. são antioxidantes por definição que atuam eliminando os radicais livres, resíduo natural do metabolismo celular, onde, ao não serem eliminados, lesam as células, acelerando portanto, o envelhecimento do organismo.

O Sulf. de Condroitina se localiza na cartilagem articular e na córnea ocular formando uma matriz. É uma estrutura de alta carga aniônica e elevado peso molecular, características estas, responsáveis pela atração/retenção de água ao tecido. Melhorando portanto, a capacidade de elasticidade e permitindo a entrada de nutrientes e favorecendo a saída de catabólitos (resíduos).

Possui ainda, importante capacidade anti-inflamatória, na medida em que, inibe PGE2.

As fibras colágenas e elásticas estão entrelaçadas em uma matriz cartilaginosa formando um conjunto de consistência firme, entretanto, maleável.

A cartilagem articular não possui inervação, tampouco, vascularização. Sua nutrição se dá por difusão através dos vasos do pericôndrio que alcançam a água desta matriz, nutrindo as células responsáveis pela produção dos glicaminoglicanos e removendo/substituindo as fibras colágenas e elásticas.

Outra ação relevante do Sulf. De Condroitina A é melhora da microcirculação arterial.

GERIOOX fabrica e substitui o Sulf. de Condroitina faltante, uma vez que, animais idosos perdem a capacidade de síntese deste importante elemento.

A glucosamina presente no Gerioox, estimula a formação de ác. hialurônico, principal componente do líquido sinovial articular, promovendo contudo, alívio em seu quadro sintomatológico (efeito analgésico e anti-inflamatório).

Gerioox, aumenta o metabolismo da matriz óssea e da cartilagem favorecendo uma melhor absorção de Cálcio no osso de um animal idoso e ajudando na regeneração nos processos degenerativos articulares como no caso das osteoartrites.

A Glucosamina presente no Gerioox é muito requerida no tratamento de processos avançados da Osteoporose.

Os Ác. Graxos Ômega 3 no animal idoso, colaboram com a diminuição dos processos degenerativos e inflamatórios crônicos na pele, melhorando significativamente o pelame do animal.

A ingestão de ác. graxos Ômega 3 em animais idosos reduz consideravelmente a incidência de enfermidades crônico-degenerativas, tais como, colites, artrites, carcinomas. Ademais melhoram a elasticidade das artérias prevenindo arteromas.

A incorporação de ác. graxos Ômega 3 a formulação do Gerioox traz como benefício preventivo e terapêutico uma ação anti-inflamatória.

Os ác. graxos Ômega 3 são encontrados em altas concentrações, tanto na gordura animal de peixes, tais como, o arenque; como também, na gordura vegetal, como o óleo de linhaça.

A terminologia ác. graxos não saturados está relacionada com o número e posição da dupla ligação. Os animais são incapazes de sintetizar um ác. graxo na posição 3, bem como, converter um ácido em outro.

Indicações:

Geriatríco. Indicado para melhorar o estado geral de animais idosos. Por seu conteúdo de ác. graxos Ômega 3 é indicado para quadros que necessitem de melhora tanto da pele quanto do pelo do animal idoso.

É capaz de deter os processos catabólicos (lise celular) próprios da senilidade dos animais, melhorando sua disposição e por consequência sua qualidade de vida.

Especialmente indicado para proteção e como coadjuvante ao tratamento das doenças osteoarticulares, tão frequentemente presentes na senilidade, tais como: osteoporoses, artroses primárias ou secundárias (artropatias degenerativas), coxartrose por displasia, espondiloartroses, condroproteção (uso de corticoterapia sistêmica). Melhora a hidrofília e a viscosidade da cartilagem. Antioxidante.

Posologia:

Gerioox pode ser administrado em cães e gatos. Para animais abaixo de 25 Kg é recomendado a tomada de 1 comprimido por dia ou 1/2 comprimido pela manhã, 1/2 comprimido pela tarde/noite. Para animais acima deste peso, recomenda-se 2 comprimidos por dia ou 1 comprimido pela manhã, 1 comprimido pela tarde/noite. Duração do tratamento recomendada: 2 meses ou a critério do Médico Veterinário.

Contra-indicações:

Gerioox é um produto de base natural, não contém calmantes nem analgésicos ou anti-inflamatórios, razão do porquê, o produto é muito bem tolerado pelos animais mesmo que já estejam em tratamento com outros medicamentos.

Não administrar em animais com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Apresentações:

Caixas contendo 20, 30 e 120 comprimidos.

Precauções:

Conservar à temperatura entre 15°C e 30°C, em local limpo, fresco e seco e longe de crianças e animais domésticos.

Venda, prescrição e aplicação sob orientação do Médico Veterinário.

Licenciado no Ministério da Agricultura sob o no.: 9.451 em 23/01/2009.

Fabricante e Exportador:

LABYES S.A.

Abel Costa 833 (B1708JIO) Morón - Pcia. de Buenos Aires, Argentina

Representante exclusivo no Brasil, Importador e Distribuidor:

LABYES DO BRASIL COM. IMP. & EXP. MED. PROD. VET. LTDA.

CNPJ(MF) nº 08.632.691/0001-58 - Av. Rouxinol, 1041 - Cj.: 601 - São Paulo - SP - CEP: 04516-001

Responsável Técnico: Jefferson Talarico - CRMV/SP nº: 10.275

www.labyes.com.br

Produto importado - Indústria Argentina

ANEXO IV – Ficha Clínica

Ficha Clínica			
Nome:	Nascimento:	Sexo:	Raça:
Proprietário:			
Endereço:		Bairro:	
Cep:		Cidade:	
Tel:		Cel:	

TEMPO 0

Histórico:	Data: __/__/__
Observações:	

TEMPO 1

Histórico:	Data: __/__/__
Observações:	

TEMPO 3

Histórico:	Data: __/__/__
Observações:	

TEMPO 4

Histórico:	Data: __/__/__
Observações:	

ANEXO V – Valores de Referência

Valores de Referência Utilizados	
Hematócrito	37,00 a 55,00%
Plaquetas	200 a 500 mil/mm ³
Leucócitos	5.5 a 16.5 mil/mm ³
Uréia sérica	15 a 40 mg/dL
Creatinina sérica	0,50 a 1,50 mg/dL
Fósforo sérico	2,5 a 5,5 mg/dL
Cálcio sérico	9,0 a 11,3 mg/dL
Glicemia	60 a 110 mg/dL
Densidade urinária	1015 a 1045 g/L
pH urinário	5,5 a 7,5
Relação proteína creatinina urinária	< 0,2 - Não Proteinúrico Entre 0,2 e 0,4 - Proteinúrico Leve > 0,4 - Proteinúrico
Taxa de Filtração Glomerular	2 a 4 ml/min/kg

Fonte: Polzin *et al.*, 2005; Heiene e Lefebvre, 2007; Grauer, 2010; Polzin, 2011.