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

Effect of Diet Association, the Omega Three, and Antioxidants in Dog Carriers Chronic Kidney Disease

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 de uma instituição federal de ensino superior, 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 sérica (quando a TFG apresentava-se elevada, a relação proteína creatinina urinária, assim como uréia e a creatinina séricas encontravam-se diminuídas). 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. A associação de ω 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina revelou ser um importante coadjuvante no tratamento conservador da doença renal crônica de cães, causando aumento da TFG com diminuição da proteinúria, significando que houve uma melhora na qualidade da excreção, e não um aumento da excreção, por um efeito indesejado de 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 clinical care veterinary hospital in a federal institution of higher education, 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 (GFR when the patient was high, the urinary protein creatinine ratio, and serum urea and creatinine found themselves reduced). 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. The association of ω 3, vitamin E, sodium selenite, copper gluconate, zinc gluconate, glucosamine and chondroitin sulfate proved to be an important adjunct in the conservative treatment of chronic kidney disease in dogs, causing increased GFR with decreased proteinuria, meaning that there was an improvement in the quality of excretion, and no increased excretion by undesired effect of increasing glomerular pressure.

Keywords: Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, renoprotection.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é uma condição na qual os animais apresentam rins com características anatômico-funcionais anormais. Essas alterações, causadas por malformações congênitas ou genéticas, ou por processos adquiridos, geram incapacidade de exercício de uma ou mais funções renais, que podem ser manifestadas pelos animais de maneira discreta ou acentuada. Essa condição tem característica degenerativa, progressiva e irreversível e diminui o tempo de vida do animal (Bartges, 2012; Brown, 1999; Polzin, 2011; Veado, 2011).

Condutas 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 (Bartges, 2012; Hoskins, 2008; Veado, 2011).

A terapia dietética permanece como base do tratamento médico conservador desses animais. Os principais objetivos do suporte nutricional de qualquer paciente com doença renal crônica são a manutenção da massa muscular magra e da condição corporal ideal (Bartges, 2012), controle de proteína, fósforo e sódio, além de outros compostos como vitaminas e outros minerais (Veado, 2011).

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; Hernández *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 sadios, 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®).

Material e Métodos

Animais

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da instituição federal de ensino superior onde foi realizado sob protocolo número 267/2012.

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

Foram utilizados 12 cães oriundos do atendimento clínico ambulatorial especializado em nefrologia veterinária do Hospital Veterinário, 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, hiperecóicos 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 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 – International Renal Interest Society - (IRIS Staging System of CKD, 2009), para estagiamento da DRC. Sete animais pertenciam ao estágio 1, 3 animais ao estágio 2, um ao estágio 3 e um ao estágio 4.

Alimentação

Os animais foram alimentados com dieta específica para nefropatas[1]. 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:

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

REM = Requerimento energético de manutenção
PV = Peso vivo em quilograma
$PV^{0,75}$= Peso metabólico

Gerioox®

A 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 (Gerioox, 2005).

Cada comprimido é composto de: Óleo com alto teor de ácidos graxos ômega 3 (linhaça, peixe, óleo de borragem ou óleo de rosa da primavera) (0,2 ml); D. Glucosamina (0,140g); Sulfato de Condroitina "A" (0,150g); Gluconato de Cobre (0,003g); Gluconato de Zinco (0,20g); Selenito de Sódio (0,005mg); Vitamina E (0,05g); Excipientes q.s.p. 1,800g.

Protocolo de estudo

---

[1] Ração Renal – Farmina Vetlife®

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 (Tabela1).

Análises dos pacientes

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. Animais que apresentaram os sinais ultrassonográficos de rins diminuídos, hiperecóicos 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.

Todos os dados e resultados dos exames desses animais foram registrados em fichas clínicas e organizados de maneira descritiva.

Colheita de materiais

A cada intervalo de tempo estudado os cães foram submetidos à internação de 24 horas no Hospital Veterinário para avaliação clínica e colheita de material para exames. A colheita de sangue foi realizada por venopunção da jugular após jejum alimentar de oito horas no momento da chegada desses animais. 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.

Avaliação da TFG

Para avaliação de TFG utilizou-se o marcador creatinina endógena (Finco, 1995; Grauer, 2010; Polzin, 2011). 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 aplicados 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

Resultados e Discussão

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.

Alterações hematológicas

Apesar de ser comumente encontrada nesses pacientes, a anemia foi somente detectada em um animal no presente estudo. Isso é facilmente justificado pelo grupo estudado, pois somente um animal pertencia ao estágio IV de classificação IRIS. 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.

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.

Alterações na bioquímica sérica

A azotemia, uma complicação comum que ocorre nos pacientes portadores de insuficiência renal, é caracterizada pelo aumento dos resíduos de nitrogênio não protéicos, tal como a uréia e creatinina no sangue (DiBartola, 2004; Polzin, 2011). Dez animais no estudo apresentaram valores de uréia maior que os de referência, e desses apenas quatro apresentavam valores de creatinina, também acima da referência em T0. Os valores de referência considerados neste estudo foram de 15 a 40mg/dL para uréia e 0,5 a 1,5mg/dL para creatinina (Grauer, 2010).

Sete dos 12 animais 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 valor de creatinina, apesar de ter apresentado melhora em uréia.

Na tabela 2 pode-se perceber diminuição na média dos valores de creatinina encontrados, principalmente quando comparado T0 com T2.

Comparando os resultados da média de uréia e creatinina séricas, ainda na tabela 2, 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 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.

A hiperfosfatemia também é um achado frequente em cães com DRC, sendo ocasionada pela diminuição da excreção de fosfato 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.

A variação de normalidade de valores para o fósforo sérico considerada foi de 2,5 a 5,5mg/dL (Grauer, 2010). Quando se avalia o comportamento da média de valores do fósforo sérico na tabela 2, nota-se que em T0 estes encontravam acima da faixa de normalidade e, em T1 já estavam dentro da faixa de normalidade, demonstrando que a dieta tem influência importante na regularização das concentrações de fósforo sérico. Este comportamento se modifica novamente quando é introduzido o Gerioox®, onde observa-se aumento nos primeiros 60 dias, para depois diminuir na avaliação dos 90 dias, com tendência, entretanto, a se enquadrar na faixa de normalidade. 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.

O cálcio sérico total pode apresentar valores altos, baixos ou normais em pacientes urêmicos (Grauer, 2010). Os valores de normalidade considerados para o 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.

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. Entretanto, 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, possivelmente relacionado ao aumento da produção de insulina, dentre outros fatores, foi relatado em outro estudo (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 médios de glicose sérica foram diminuindo entre os tempos T0 e T3.

Alterações na bioquímica urinária

Apesar da densidade urinária variar muito inter e intra-individuos 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 causar aumento no valor de densidade urinária. Entretanto, seus efeitos são relativamente pequenos e raramente produzem mudanças clinicamente significativas na prática. É de se esperar que pacientes portadores de DRC apresentem densidade urinária na faixa de variação conhecida como "isostenúrica" (1,008 a 1,012). Nesta pesquisa, os animais estudados apresentaram densidade urinária média com valores próximos ao menor valor da faixa de normalidade (1,015 a 1,045).

O pH urinário de cães varia de 5,5 a 7,5. No presente estudo todos os animais apresentaram o pH dentro desta faixa.

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 (Grauer, 2010; Lees *et al.,* 2005; Polzin, 2013). Vale ressaltar que uma pequena quantidade de proteína presente na urina é considerada normal. Estas se originam de proteínas plasmáticas com baixo peso molecular que 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 maneira mais prática e confiável hoje de quantificar albuminúria, é através da medida da relação proteína creatinina urinárias (Lees *et al.,* 2005) (Tabela 13).

Conforme Grauer (2010), a proteinúria deve ser quantificada pela medida da relação proteína creatinina urinária (RPCU). 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). A RPCU deve ter resultado menor que 0,2 para se considerada normal, 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, se estiverem nesta faixa de variação (Polzin, 2011).

Sete animais apresentaram relação maior que 0,4 e foram considerados proteinúricos. Onze revelaram diminuição do valor da relação proteína creatinina urinária no decorrer do estudo. (Tabela 2).

A diminuição dos valores da RPCU, ao longo dos tempos estudados, é sugestiva 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.

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; Lefebvre, 2007; Polzin, 2011).

Seis animais apresentaram TFG menor que 2ml/min/kg no início, mas, ao longo do experimento, todos apresentaram certo grau de aumento, conforme foi refletido na média do grupo demonstrado na tabela 2. Ao analisar o resultado de TFG e creatinina sérica observa-se que TFG entre T2 e T3 diminuiu e creatinina sérica aumentou. Este resultado pode ser justificado pelo tratamento proposto entre T2 e T3, que foi de diminuir em 50% a dose da associação medicamentosa. Esta diminuição causou, portanto, uma piora na excreção sinalizada pela alteração de comportamento da TFG e da creatina sérica.

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 em cada néfron (Brenner et al., 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 clearence 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, consequentemente 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 ω 3 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.

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. A análise da correlação foi de suma importância para mostrar que, o comportamento de alguns elementos analisados apresentaram 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 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 3 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.

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 RPCU. Se o aumento da TFG estivesse relacionado ao aumento da pressão glomerular, aumento este totalmente indesejado haveria, também, aumento da RPCU. 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 "melhora do ambiente renal", inibindo a vasoconstrição e a agregação plaquetária com consequente redução das reações inflamatórias no endotélio glomerular e em outros vasos renais. Devido às 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 consequente diminuição da glomeruloesclerose, e também redução do estresse oxidativo renal (Andrade; Carmo, 2006; Bartges; Polzin, 2011; Brown *et al.,* 1998; Brown, 2002; Clark *et al.,* 1991), 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.

Conclusões

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. A ração específica empregada na pesquisa contribuiu para homogeneizar o grupo de animais estudados, diminuindo concentrações de alguns compostos cujos excessos são indesejados, manter o escore corporal e status nutricional, diminuindo a possibilidade de instalação de quadros de uremia.

O 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.

A associação de ω 3, vitamina E, selenito de sódio, gluconato de cobre, gluconato de zinco, sulfato de condroitina e glucosamina revelou ser um importante coadjuvante no tratamento conservador da doença renal crônica de cães.

Agradecimentos

Laboratório Labyes Especialidades Veterinárias, Farmina Pet Food e Laboratório Tecsa.

Referências Bibliográficas

ARAÚJO, P. A. Avaliação da relação proteina/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.

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.; BARSANTI, J. A.; KANG, C. W.; ALLEN, T.; COWEL, C.; FINCO, D. R. 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; BARSANTI, J. A.; FINCO, D. R. Pathophysiology and Management of Progressive Renal Disease. Vet. J. n. 154. p. 93-10, 1997.

BROWN, S.A. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiência renal crônica em perros. Revista Walthan 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.

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.

CLARK, W.; PARBTANI, A.; PHILBRICK, D. J; HOLUB, B. J.; HUF, M. W. 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.

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.

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.

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.

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.

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; RUFINO, M.; SALIDO, E.; TORRES, A.. 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: Geriatria e Gerontologia do Cão e Gato. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 351-360, 2008.

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.; VERMUELEN, A. Renal clearance, insulin secretion and glucose tolerance in spontaneous diabetes mellitus of dogs. The Cornell Veterinarian, Cornell, v.69, n.4, p.b375-383, 1979.

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.

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.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 23, v.2, p.205-215, 2013.

REGO, A.B.A.S.; KOGIKA, M.M; SANTORO, M.L. HAGIWARA, M. K. 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.

SCOTT, A.N.D. Oxidative stress and chronic kidney disease. J**.** Vet. Clin. North Small Anim. Pract, v. 38, p. 157-166, 2008.

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. ANJOS, T. M. 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.

WONG. C.Y.; YIU, K. H.; LI, S. W; LEE, S.; TAM, S.; LAU, C. P.; TSE, H. F.. 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.

Tabelas

Tabela 1. 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 Farmina Vet life®	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

Tabela 2. Valores de média de uréia, creatinina, fósforo, relação proteína creatinina urinárias e 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

Médias					
	Uréia	Creatinina	Fósforo	Relação Proteína Creatinina Urinárias	Taxa de Filtração Glomerular
T 0	91,26	1,74	6,30	0,87	2,37
T 1	71,03	1,76	5,20	0,81	2,00
T 2	80,75	1,34	6,12	0,69	2,98
T 3	79,33	1,56	5,88	0,58	2,65

Tabela 3. 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