

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

TESE

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO TRATAMENTO COM
LACTULOSE DE CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Juliana de Abreu Pereira

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DO TRATAMENTO COM
LACTULOSE DE CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

JULIANA DE ABREU PEREIRA

Sob a Orientação da Professora

Rita de Cássia Campbell Machado Botteon

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ

Abril de 2017

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Divisão de Processamentos Técnicos

P436a Pereira, Juliana de Abreu, 1987-
Avaliação clínica e laboratorial do
tratamento com lactulose de cães com
doença renal crônica / Juliana de
Abreu Pereira. - 2017.
111 f.: il.

Orientadora: Rita de Cássia Campbell
Machado Botteon. Tese (Doutorado). -
- Universidade Federal Rural do Rio
de Janeiro, Programa de Pós
Graduação em Medicina Veterinária
(Patologia e Ciências Clínicas),
2017.

1. Prebióticos. 2. Doença renal. 3.
Cães. 4. Nefrologia veterinária. I.
Botteon, Rita de Cássia Campbell
Machado, 1964-, orient. II.
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro. Programa de Pós Graduação
em Medicina Veterinária (Patologia e
Ciências Clínicas) III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

JULIANA DE ABREU PEREIRA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Ciências**, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração Ciências Clínicas.

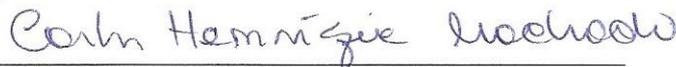
APROVADA EM 27/04/2017.



Rita de Cássia Campbell Machado Botteon (Ph. D) UFRRJ
(orientador)



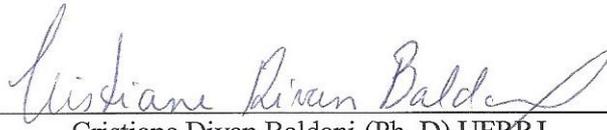
Julio César Cambraia Veado (Ph. D) UFMG



Carlos Henrique Machado (Ph. D) UFRRJ



Maria Cristina Nobre e Castro (Ph. D) UFF



Cristiane Divan Baldani (Ph. D) UFRRJ

Dedico esta obra aos meus pais Gisele e Carlos Alberto; aos meus avós Elcyra, Carlos, Maria Aparecida e José (*in memoriam*); a todas as pessoas queridas e a todos que me apoiaram no exercício da profissão que escolhi.

AGRADECIMENTOS

Ao Criador do Céu e da Terra, Deus nosso Pai. Sempre em primeiro lugar estará Ele que nos sustenta em cada momento de nossa existência neste caminho tão alegre, e ao mesmo tempo complexo, que é viver.

Aos meus amores, meus pais Gisele Melo de Abreu Pereira e Carlos Alberto Maciel Pereira; e meus avós Elcyra Varela e Melo de Abreu, Carlos de Souza Abreu e Maria Aparecida Maciel Pereira. Sonhos somente são realizados quando possuímos uma base sólida para isto; e essa base só pode vir quando existe amor, carinho, compreensão e respeito. Sem vocês jamais poderia ser a pessoa e profissional que sou hoje. Vocês são meus exemplos; e certamente, os melhores exemplos.

Aos meus queridos ausentes, minha amada bisavó Carmélia Varela de Souza e Melo e meu avô José do Nascimento Pereira (*in memoriam*), pois sei que estariam muito felizes com a conquista de mais esta etapa. Infelizmente, vocês não estão presentes fisicamente; mas estarão presentes eternamente em meu coração.

À minha orientadora, professora Rita de Cássia Campbell Machado Botteon. Difícil dizer algo sobre você depois de sete anos juntas. Só posso lhe parabenizar por ser esta mulher tão forte, batalhadora, honesta e amiga. Uma guerreira! Você é um exemplo profissional e pessoal; uma grande educadora e mestre. Obrigada por tudo, pois hoje sou uma pesquisadora e médica veterinária muito melhor após ter trabalhado todos estes anos ao seu lado.

Ao professor Paulo de Tarso Landgraf Botteon por todo apoio fornecido à este projeto, seja na parte estatística ou na parte laboratorial.

Aos professores Maria Cristina Nobre e Castro (UFF), Julio Cesar Cambraia Veado (UFMG), Carlos Henrique Machado (UFRRJ) e Cristiane Divan Baldani (UFRRJ) pela disposição e boa vontade em participar da banca avaliadora desta tese. Poder receber sugestões para melhoria de seu trabalho a partir de grandes nomes em suas respectivas especialidades é um verdadeiro privilégio.

Aos professores Carlos Henrique Machado (UFRRJ), Daniel de Almeida Balthazar (UFRRJ) e Cristiane Divan Baldani (UFRRJ) pelas contribuições fornecidas durante o processo de qualificação deste trabalho.

Às minhas colegas de curso Bianca Pachiel Medeiros (MSc, residente, UFRRJ), Rosângela Antunes Terra (doutoranda, UFRRJ), Eliene Porto Sad (doutoranda, UFRRJ) e Fátima Itzel Valdés Pérez (mestranda, UFRRJ) pelo agradável convívio de laboratório ao longo destes anos de pós-graduação.

Às amigas que ganhei como presentes do doutorado Rita de Cássia Silva da Costa (DSc, UFRRJ) e Ana Paula Lopes Marques (DSc, professora UFRRJ). Obrigada por trilharem este caminho da pesquisa junto comigo com todo apoio, carinho e amizade.

À funcionária da secretaria do Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV – UFRRJ) Lorena Florêncio de Oliveira por fornecer apoio e auxílio em todas as necessidades dos discentes deste curso.

Aos residentes, estagiários e funcionários do Hospital Veterinário de Pequenos Animais (HVPA – UFRRJ); em especial aos diretores Felipe Delorme Azevedo (DSc – HVPA – UFRRJ) e João Carlos Sena Maia (MV – HVPA – UFRRJ), por possibilitarem os atendimentos do Setor de Nefrologia, o que contribuiu para a triagem e obtenção de pacientes; além dos enfermeiros Julio Cesar Poiars (Julinho) e João Carlos Medeiros (Medeiros) pelo auxílio no manejo dos animais atendidos ao longo destes anos de trabalho.

Às médicas veterinárias Ana Carolina de Oliveira Almeida e Anielli da Costa Pinheiro (MV – UFRRJ), e Giselle Arieiro Jones (MSc, UFRRJ) por colaborarem ativamente com este experimento; seja em avaliações clínicas, coletas de sangue e realização de exames

laboratoriais dos animais envolvidos.

Aos queridos amigos da época de graduação Flávia Rosental de Oliveira (MV, residente UFRRJ) e Ricardo Luis Lopes Braga (DSc, UERJ) pelo maravilhoso período (2005-2009) em que estivemos juntos para nos graduarmos neste curso tão especial.

A toda a equipe da Veterinária Km 32, em especial aos Médicos Veterinários Alexandre de Souza Jorge (MV) e Aline de Souza Ferreira Jorge (MV); e à estagiária Luciene Soares de Souza Berriel (curso de Medicina Veterinária da UFRRJ) por estarem ao meu lado durante estes sete anos de dedicação à Clínica Médica de Animais de Companhia.

A todos os residentes de Patologia Clínica e ao professor Fábio Barbour Scott pela possibilidade de realização de análises laboratoriais no Laboratório de Quimioterapia Experimental de Parasitologia Veterinária da UFRRJ.

A todos os membros do Colégio Brasileiro de Nefrologia e Urologia Veterinárias (CBNUV); em especial à Karine Kleine Figueiredo dos Santos (MSc, doutoranda, UFRJ) e Julio Cesar Cambraia Veado (UFMG). Vocês foram muito especiais e importantes no início de minha carreira na Nefrologia Veterinária. Muito obrigada por me mostrarem o mundo fantástico que se abre a partir do momento em que passamos a estudar o sistema urinário.

Ao meu noivo Cláudio Ramos por todo o carinho, apoio e companheirismo durante estes anos.

Aos meus animais, que sempre foram uma fonte de inspiração para me aprimorar como profissional. A todos os animais participantes deste estudo, pois sem eles não seria possível evoluir na compreensão e tratamento da doença renal crônica, que afeta gravemente tantos cães e gatos no mundo inteiro.

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, toda gratidão por ter sido minha casa ao longo de todos estes anos; por ser esse lugar tão mágico. Ser aluno desta instituição é um presente e uma filosofia de vida.

E por fim, a todos aqueles que acreditaram e contribuíram direta ou indiretamente na execução deste trabalho, pois o apoio de cada um foi essencial para alcançar o objetivo deste período de estudo.

BIOGRAFIA

Juliana de Abreu Pereira, filha de Gisele Melo de Abreu Pereira e Carlos Alberto Maciel Pereira, nasceu a 06 de maio de 1987, na cidade de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro.

Cursou o primeiro grau no Instituto Iguaçuanos de Ensino em Nova Iguaçu – RJ, tendo concluído o curso em 2001. Realizou o segundo grau no Colégio Eme, Nova Iguaçu – RJ, no período de 2002 a 2004.

Ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro em 2005, obtendo o grau de Médico Veterinário em fevereiro de 2010.

Em sua trajetória acadêmica, estagiou em diversas áreas como produção animal; bacteriologia; clínica e cirurgia de pequenos e grandes animais. Exerceu monitorias no Departamento de Histologia e Embriologia, no período de junho a outubro de 2007; e na disciplina de Parasitologia II do Departamento de Parasitologia Animal, no período de outubro de 2007 a julho de 2008.

Sua atuação profissional concentra-se na Clínica Médica de Pequenos Animais desde 2010, mesmo ano que ingressou no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas – da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (PPGMV – UFRRJ), área de concentração Ciências Clínicas; ao nível de mestrado.

Em 2012 obteve o título de Mestre em Ciências pelo PPGMV – UFRRJ, com a defesa da dissertação intitulada “Efeito da lactulose sobre os parâmetros clínicos e bioquímicos séricos de cães azotêmicos e não azotêmicos”.

Ingressou novamente, em 2013, no PPGMV – UFRRJ, área de concentração Ciências Clínicas; nível de doutorado. No mesmo ano, se afiliou ao Colégio Brasileiro de Nefrologia e Urologia Veterinárias (CBNUV). Desde então tem participado ativamente de cursos e palestras no âmbito da Clínica Médica de Animais de Companhia, especialmente voltados para a educação continuada em Nefrologia e Urologia de Pequenos Animais.

Desde que iniciou o mestrado tem se dedicado à pesquisas na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, especialmente voltados à temática da Nefrologia e Urologia de Animais de Companhia. Atua principalmente em temas correlacionados à utilização de prebióticos no tratamento da Doença Renal Crônica.

RESUMO

PEREIRA, Juliana de Abreu. **Avaliação clínica e laboratorial do tratamento com lactulose de cães com doença renal crônica.** 2017. 111 p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2017.

Prebióticos, como a lactulose, podem favorecer a alteração do padrão fermentativo da microbiota colônica de proteolítico para sacarolítico; o que possibilita maior assimilação de compostos nitrogenados pelos microrganismos do cólon. O presente estudo teve por objetivo avaliar, em cães com DRC, o efeito da utilização continuada de lactulose por via oral, sobre o metabolismo de compostos nitrogenados; o metabolismo do ferro, e sobre as concentrações séricas de albumina, magnésio, cálcio e fósforo. Vinte e um animais portadores de DRC em estágios IRIS II e III, com manejo e alimentação normais, foram avaliados clinicamente e laboratorialmente por um período de 28 dias; divididos em três grupos conforme o tratamento: T1 – lactulose + ração terapêutica, T2 – lactulose + tratamento convencional + ração terapêutica, T3 – tratamento convencional + ração terapêutica. Para os três grupos (T1, T2 e T3), os parâmetros clínicos foram indicativos de anemia e escore corporal de regular a ruim, de acordo com o grau da enfermidade, ao longo de todo tratamento. As médias dos parâmetros hematológicos e bioquímicos são condizentes com achados laboratoriais comuns em nefropatas; com elevados valores de ureia e creatinina e valores decrescidos de hematócrito. Para todos os parâmetros as variações durante o período não apresentaram diferença significativa entre os tempos e tratamentos, à exceção das médias de calcemia que foram maiores para o grupo T1; o que pode indicar que para os animais deste grupo a monoterapia com lactulose pode ter aumentado a absorção deste mineral. Com relação ao metabolismo de ferro, os dados revelaram que a anemia encontrada nos cães em todo o período experimental apresentou características de cronicidade, uma vez que as médias dos grupos permaneceram dentro dos intervalos de referência para ferro e transferrina; além de médias elevadas de ferritina, sem diferenças significativas entre grupos e momentos. Os dados obtidos permitiram concluir que não houve diferença entre os tratamentos propostos com relação ao estado clínico e aos perfis bioquímicos e minerais, bem como ao metabolismo de ferro; o que justifica que os mecanismos de ação dos prebióticos em nefropatas devem ser avaliados com maiores detalhes.

Palavras chaves: prebióticos, nefropatia, cães, doença renal

ABSTRACT

PEREIRA, Juliana de Abreu. **Clinical and laboratorial evaluation of the treatment with lactulosis of dogs with chronic kidney disease.** 2017. 111 p. Tesis (Doctor Science in Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Veterinary Institute, Federal University of Rio de Janeiro, Seropédica, 2017.

Prebiotics, such as lactulosis, may favor the switch on the fermentative pattern of the colonic microbiota from proteolytic to saccharolytic, which allows bigger assimilation of nitrogenous compounds by the microorganisms of the colon. The present study aimed to evaluate, in dogs with CKD, the effect of the continued orally use of lactulosis over the nitrogenous compounds metabolisms', the iron metabolism and on serum levels of albumin, magnesium, calcium and phosphorus. Twenty-one animals with CKD in IRIS II and III stages, under normal handling and feeding, were clinically and laboratorially evaluated by a 28 days period; divided in three groups according to treatment: T1 – lactulosis + therapeutic diet, T2 – lactulosis + standard treatment + therapeutic diet, T3 – standard treatment + therapeutic diet . For the three groups (T1, T2 and T3), clinical parameters indicated anaemia and body score from regular to bad, according to the disease's degree, during the hole treatment. The haematological and biochemical's averages are consistent with common laboratorial findings in nephrophatic patients, with high levels of urea and creatinine; and low leves of haematocrit. For all the evaluated parameters in this study, the averages' variations during the period didn't show any significant difference between times and treatments, with the exception of the calcemia averages that were greater for T1 group; which may indicate that for this animals' group the monotherapy with lactulosis could have increased the absorption of this mineral in those patients. With regard to iron metabolism, this study's data revealed that the anaemia found in the dogs throughout the experimental period presented chronicity features, since the groups' means remained within the iron and transferrin references, besides high ferritin averages, without significant differences between groups and moments. The obtained data allowed to conclude that there was no difference between the proposed treatments in relation to clinical state and the biochemical and mineral profiles, such as iron metabolism; which justifies that the action mechanisms of prebiotics in nephrophatic patients should be evaluated with more details.

Keywords: prebiotics, nephropathy, dogs, kidney disease

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
AA	Aminoácidos
ADC	Anemia da doença crônica
ADH	Hormônio anti-diurético
AEE	Agentes estimulantes da eritropoiese
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ATP	Trifosfato de adenosina
Ca	Cálcio
CLLF	Capacidade latente de ligação do ferro
CTLF	Capacidade total de ligação do ferro
CT	Calcitonina
DHA	Ácido docosaexaenóico
dL	Decilitro
DMT-1	Proteína transportadora de metal divalente
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DRC	Doença Renal Crônica
DTUS	Doenças do trato urinário superior
DTUI	Doenças do trato urinário inferior
EDTA	Etilenodiaminotetracetato de sódio
EPA	Ácido eicosapentaenóico
EPO	Eritropoetina
ERO	Espécies reativas de oxigênio
Fe	Ferro
FGF-23	Fator 23 de crescimento fibroblástico
FPT	Ferroportina
Hb	Hemoglobina
HCL	Ácido clorídrico
HCP-1	Proteína transportadora heme-1
HSR	Hiperparatireoidismo secundário renal
iECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina
IRA	Injúria renal aguda
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
K	Potássio
Kg	Quilograma
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
mg	Miligrama
Mg	Magnésio
ml	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
N	Nitrogênio

NH ₄ ⁺	Íon amônio
OR	Osteodistrofia renal
P	Fósforo
PTH	Paratormônio
PTHi-c	Paratormônio intacto canino
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados ômega 3
REB	Requerimento energético basal
RIE	Radioimunoensaio
RJ	Rio de Janeiro
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRD	Sem Raça Definida
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TU	Trato urinário
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
UPC	Relação proteína/creatinina urinária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	2
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Anatomofisiologia do Sistema Urinário	3
2.2 Os minerais no organismo	3
2.2.1 Cálcio	3
2.2.2 Fósforo	5
2.2.3 Metabolismo de cálcio e fósforo na Doença Renal Crônica.....	6
2.2.4 Magnésio.....	7
2.2.5 Metabolismo do Ferro.....	8
2.3 Doença Renal Crônica (DRC)	10
2.3.1. Definição e conceitos.....	10
2.3.2. Causas	11
2.3.3. Ocorrência.....	11
2.3.4. Sinais clínicos	11
2.3.5. Patogenia.....	13
2.3.6. Diagnóstico	13
2.3.7. Classificação	14
2.3.8. Diretrizes de tratamento.....	15
2.4 Microbiota colônica	22
2.5 Prebióticos	24
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	27
3.1. Animais	27
3.2. Avaliação preliminar, constituição dos grupos e periodicidade.....	27
3.3 Amostras de sangue	28
3.4. Análise dos resultados.....	31
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
4.1. Avaliação clínica	32
4.2 Hematologia.....	34
4.2.1 Eritrograma e Proteína Plasmática Total (PPT) refratométrica	34
4.1.2.2 Leucometria global, leucometria específica e plaquetometria.....	35
4.1.3 Bioquímica sérica	37
4.1.3.1 Compostos nitrogenados.....	37
4.1.3.2 Cálcio, fósforo e magnésio	40

4.1.3.3 Albumina.....	45
4.1.3.4 Metabolismo do ferro.....	46
5 CONCLUSÕES	52
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
7 ANEXOS	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Fisiopatologia da retenção de solutos urêmicos no cólon (ARONOV et al., 2011)	24
Figura 02: Animal do grupo de tratamento I (T1) sendo submetido à coleta de sangue por punção da veia cefálica no dia 21 (D21) do período experimental (UFRRJ, 2016).....	29
Figura 03: Analisador automatizado de acesso randômico para realização de dosagens bioquímicas e turbidimétricas, por leitura fotométrica.....	30
Figura 04: Fotômetro para microplacas de 96 poços utilizado para realização das análises de Capacidade Total de Ligação do Ferro (CTLF).....	31
Figura 05: Variações das médias de ureia ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental.	38
Figura 06: Variações das médias de creatinina ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental.	39
Figura 07: Variações das médias de cálcio sérico ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental.	41
Figura 08: Variações das médias de fósforo ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental	43
Figura 09: Variações das médias de magnésio para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental	44
Figura 10: Variações das médias de albumina para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental	46
Figura 11: Ferro sérico de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias	47
Figura 12: Ferritina sérica de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.	48
Figura 13: Capacidade total de ligação do ferro (CTLF) em cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.	50
Figura 14: Transferrina em cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 01: Classificação estabelecida pela <i>International Renal Interest Society</i> (IRIS, 2013) para doença renal crônica em cães.	15
Quadro 02: Determinação clínica do grau de desidratação em cães em virtude dos sinais clínicos (adaptado de VIANA, 2013)	16
Quadro 03: Avaliação do escore de condição corporal em cães (adaptado de LAFLAMME, 1997).....	19
Quadro 04: Fármacos utilizados no manejo de alterações oriundas da uremia (adaptado de Viana, 2013).....	22
Quadro 05: Número de animais portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento durante 28 dias em relação à coloração das mucosas (normal ou pálida).	32
Quadro 06: Número de animais portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento durante 28 dias em relação ao estado geral (bom, regular ou ruim).....	32
Quadro 07: Evolução clínica em cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias de tratamento.	33
Quadro 08: Número de animais portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento durante 28 dias em relação ao grau de hidratação (normal ou desidratado).	33

LISTA DE TABELAS

- Tabela 01:** Média e desvio padrão dos valores de hematócrito (Ht), proteínas plasmáticas totais (PPT), hemoglobina (Hb), hematimetria (He), volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento (T) ao longo de 28 dias..... 35
- Tabela 02:** Média e desvio padrão da contagem global de leucócitos (LG) e plaquetas (plaq), neutrófilos (Neut), linfócitos (Linf), eosinófilos (Eos) e monócitos (Mon) de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento (T) ao longo de 28 dias..... 36
- Tabela 03:** Média e desvio padrão dos valores séricos de ureia e creatinina de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias. 37
- Tabela 04:** Média e desvio padrão dos valores séricos de cálcio, fósforo e magnésio de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias... 40
- Tabela 05:** Média e desvio padrão dos valores séricos de albumina de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias..... 45
- Tabela 06:** Média e desvio padrão dos valores séricos de ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro (CTLF), transferrina (Transf) e índice de saturação do ferro (Sat) de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias 47

LISTA DE ANEXOS

Anexo 01: Certificado de aprovação do experimento pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UFRRJ).....	72
Anexo 02: Termo de consentimento livre e esclarecido	74
Anexo 03: Ficha para avaliação clínica dos animais dos grupos.	77
Anexo 04: Animais do grupo de tratamento T1 segundo sexo, raça, idade e estágio da doença renal crônica conforme classificação da IRIS	78
Anexo 05: Animais do grupo de tratamento T2 segundo sexo, raça, idade e estágio da doença renal crônica conforme classificação da IRIS	79
Anexo 06: Animais do grupo de tratamento T3 segundo sexo, raça, idade e estágio da doença renal crônica conforme classificação da IRIS	80
Anexo 07: Variações de coloração de mucosas e estado geral de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias	81
Anexo 08: Variações de grau de hidratação e tempo de preenchimento capilar de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.....	82
Anexo 09: Variações de hematócrito e proteína plasmática total (PPT) de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias	83
Anexo 10: Variações de volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias	84
Anexo 11: Variações de leucometria global e plaquetometria de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias	85
Anexo 12: Variações de neutrófilos e linfócitos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias	86
Anexo 13: Variações de eosinófilos e monócitos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias	87
Anexo 14: Variações de ureia e creatinina séricas de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.....	88
Anexo 15: Variações de cálcio e fósforo séricos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.	89
Anexo 16: Variações de albumina e magnésio séricos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.....	90
Anexo 17: Variações de ferro e ferritina séricos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.	91

Anexo 18: Variações de capacidade total de ligação de ferro (CTLF) em cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias. 92

Anexo 19: Variações de transferrina e índice de saturação do ferro (ISF) em cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias..... 93

1 INTRODUÇÃO

Os rins exercem múltiplas funções, sendo sua função primordial a manutenção da integridade fisiológica do meio interno, predominantemente pela reabsorção e excreção de substâncias e íons filtrados nos glomérulos. A Doença Renal Crônica (DRC) consiste na perda progressiva e irreversível de unidades funcionais renais. A elevada concentração de metabólitos, tais como ureia, creatinina e fósforo; bem como a perda de elementos, como proteínas e distúrbios do metabolismo do cálcio; culminam com graves consequências ao organismo. Com a deterioração das funções relacionadas ao órgão, os animais tendem a apresentar distúrbios metabólicos e endócrinos que reduzem consideravelmente sua expectativa, bem como a qualidade de vida. Atualmente poucas opções terapêuticas estão disponíveis para pacientes renais crônicos e as opções possíveis têm como meta minimizar as manifestações clínicas e retardar progressão da enfermidade; uma vez que a cura para esta doença ainda não é uma possibilidade.

A utilização de prebióticos tem se estabelecido como opção promissora de tratamento adjuvante para diversas afecções em humanos e animais. Estes componentes auxiliam o crescimento de determinados microrganismos intestinais, afim de que os mesmos promovam o consumo de substâncias ou inibam o crescimento de microrganismos patogênicos. A lactulose, um dissacarídeo, favorece o crescimento de bactérias urease positivas do intestino delgado, capazes de utilizar os compostos nitrogenados acumulados no lúmen intestinal, reduzindo assim a absorção de amônia. Sua utilização é descrita em medicina humana, sobretudo para atenuar os sinais clínicos relacionados com a encefalopatia hepática.

Esses alimentos funcionais têm sido pesquisados nos últimos 50 anos, especialmente para a utilização em pacientes hepatopatas, e recentemente foi estabelecida correlação benéfica entre a sua utilização e a redução de compostos nitrogenados em cães e humanos portadores de nefropatias. Neste sentido investigou-se o efeito da utilização continuada de lactulose por via oral, sobre o estado clínico, o metabolismo de compostos nitrogenados, o metabolismo do ferro, e sobre as concentrações séricas de albumina, magnésio, cálcio e fósforo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomofisiologia do Sistema Urinário

Os rins são órgãos pares, em formato de caroço de feijão, de coloração castanho-avermelhada; e localização retroperitoneal, próxima à coluna vertebral na região sublombar da cavidade abdominal. Apresentam relativa mobilidade, diretamente correlacionada à movimentação do diafragma; porém o rim direito possui posição mais fixa em virtude de sua sintopia com o fígado (DYCE; SACK; WENSING, 1990).

A margem medial apresenta uma fenda denominada hilo que constitui a região onde afere a artéria renal, efere a veia renal e o ureter. O hilo se abre no interior no seio renal, onde se localizam os vasos renais e a pelve renal. O parênquima é revestido externamente por uma cápsula fibrosa, que limita a capacidade de dilatação do tecido renal; porém, esta se desprende com facilidade quando o órgão encontra-se normal. Além do revestimento do peritônio visceral, os rins encontram-se recobertos por uma considerável quantidade de tecido adiposo, denominada gordura perirrenal; às vezes suficiente para ocultá-los completamente (DYCE; SACK; WENSING, 1990).

Histologicamente, o parênquima renal pode ser dividido em cortical e medular. Na cortical localizam-se os glomérulos, enovelados de capilares envolvidos pela cápsula de Bowman, arteríolas aferente e eferente; e túbulos contorcidos proximal e distal; na medular localizam-se as alças dos néfrons e ductos coletores. Ainda, na região cortical localizam-se as células justaglomerulares, próximas às arteríolas aferentes; e a mácula densa do túbulo distal, que combinados originam o aparelho justaglomerular. As células justaglomerulares são responsáveis pela produção do hormônio renina, que possui importante papel na regulação hídrica e eletrolítica do organismo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Um resumo compilado de Guyton e Hall (2011) sobre o funcionamento renal é apresentado a seguir.

Os rins são os meios primários de eliminação de excretas do organismo: uréia, do metabolismo de aminoácidos; creatinina, do metabolismo da creatina muscular; ácido úrico, proveniente dos ácidos nucléicos; e produtos finais do metabolismo da hemoglobina, como a bilirrubina; além de toxinas exógenas. Apresentam correlação com o tênue equilíbrio homeostático de água e eletrólitos e equilíbrio ácido-básico, por constituírem parte integrante de um sistema tampão, em conjunto com os pulmões e tampões de líquidos corporais. Além disso, os rins possuem atividade de regulação glicêmica semelhante à realizada pelo fígado e podem realizar a gliconeogênese em períodos de jejum prolongado.

A secreção hormonal constitui um ponto chave da função renal. A regulação da pressão arterial em longo prazo é realizada pela excreção de quantidades variáveis de sódio e água; além da secreção de hormônios vasoativos, como a renina; que levam à produção de produtos vasoativos, como a angiotensina II.

A produção de hemácias também tem importante correlação à secreção hormonal renal de eritropoetina que atua sobre as células-tronco hematopoiéticas na medula óssea; sendo a hipóxia o estímulo à produção do hormônio. A produção da forma ativa da vitamina D3 é crucial para a regulação do metabolismo Ca-P.

2.2 Os minerais no organismo

2.2.1 Cálcio

O cálcio (Ca) é um dos elementos essenciais para os animais que deve ser obtido através da alimentação. Sua maior concentração está presente na matriz óssea e nos dentes, na

forma de fosfato de Ca, constituindo em torno de 99% do Ca presente no organismo (HEANEY et al., 2002). A quantidade de 1% restante pode ser encontrada nos meios intra e extracelulares, principalmente ligados a proteínas como a albumina (JACKSON et al., 2006). Apresenta basicamente as funções de regulação de processos orgânicos e formação/manutenção da matriz óssea, podendo atuar como transmissor de sinais ou ativador de proteínas (CHAPUY et al., 1992). A ingestão de quantidades adequadas é importante para a formação do esqueleto durante o crescimento e adequada manutenção óssea durante a senilidade, uma vez que nesta fase ocorre grande perda do mineral e este mineral possui correlação direta com a resistência dos ossos (ALMEIDA JR.; RODRIGUES, 1997).

A absorção intestinal depende de dois mecanismos principais: o paracelular e o transcelular. A absorção paracelular é passiva e insaturável, dependente da quantidade do íon presente no quimo. O mecanismo transcelular (ativo e saturável) envolve a participação de canais e proteínas transportadoras presentes no epitélio intestinal (DOS REIS; JORGETTI, 2000; WEAVER; HEANEY, 2003).

O pH ácido é determinante para a absorção intestinal de Ca, e por este motivo a absorção é mais expressiva no duodeno. Após ser absorvido o Ca se liga à proteína calbindina, o que permite a manutenção do Ca em solução. A regulação do processo ocorre através da ativação da vitamina D que proporciona a abertura dos canais de Ca. Além disso, a vitamina D atua aumentando a reabsorção renal de Ca, e indiretamente regula a calcificação e mineralização óssea (BRONNER, 2009).

O paratormônio (PTH), um polipeptídeo de cadeia simples, constituído por 84 aminoácidos (KLAHR; SLATOPOLSKY, 1986; ROSOL; CAPEN, 1996) é o principal hormônio responsável pela homeostase do Ca no organismo. Secretado pelas células principais das glândulas paratireóides, é inicialmente sintetizado na forma de pré-pró-hormônio e posteriormente convertido em pró-hormônio, o qual é transportado através do retículo endoplasmático rugoso das células secretoras e sob a forma de hormônio é estocado em vesículas secretórias nas paratireóides (BERGWITZ; JUPPNER, 2010).

A concentração de Ca do fluido extracelular é controlada por um complexo mecanismo homeostático envolvendo fluxos de Ca entre o fluido extracelular, o rim, o osso e o intestino. Estes fluxos são cuidadosamente regulados pelos hormônios da paratireoide (PTH), calcitonina e 1,25-dihidroxitamina D para manter a concentração de Ca ionizado dentro de um intervalo muito estreito.

O PTH atua sobre os ossos e rins por *feedback* rápido, ou atuação direta. O hormônio se liga a um receptor de membrana acoplado à proteína G chamado PTH/PTHrp tipo 1 ou PRP1 presente em todos os órgãos de atuação do hormônio. Nos ossos ocorre o estímulo à atividade osteoblástica, com diferenciação dos pré-osteoclastos em células maduras; que estimulam a digestão da matriz óssea e reabsorção de Ca, o que gera degeneração óssea e aumento da calcemia. Em nível renal, o hormônio regula a excreção tubular de fósforo e reabsorção tubular de Ca, além de estimular a conversão da pró-vitamina D em vitamina D ativa. A ação do hormônio no intestino é denominada *feedback* lento, ou atuação indireta, pois ocorre apenas 1 ou 2 dias após a liberação hormonal pelas paratireóides (ARIOLI; CORRÊA, 1999; GRACITELLI et al., 2002; BATISTA, 2005; GUYTON; HALL, 2006).

Quedas sutis nos níveis séricos de Ca são suficientes para aumentar de modo considerável a liberação de PTH (aproximadamente uma redução da calcemia em 10% estimula a secreção de PTH entre 200 a 300%), o que conseqüentemente aumenta a reabsorção tubular renal de Ca e a mobilização de Ca ao sangue periférico (PAULA et al., 2001; LANNA et al., 2001).

A determinação dos níveis séricos de PTH em cães portadores de hiperparatireoidismo secundário renal (HSR) facilita o diagnóstico, bem como permite um acompanhamento mais apurado do tratamento. Apesar de importante na avaliação de distúrbios do metabolismo

ósseo em cães, a dosagem sérica de PTH é um exame muito pouco realizado em virtude da característica muito sensível da molécula, que pode ter seus níveis afetados na amostra em caso de processamento tardio, armazenamento acima de 20 °C ou ciclos repetidos de congelamento-degelo. Os valores referenciais para cães e gatos são de 10 a 60 ng/l e 3 a 25 ng/l, respectivamente (MOONEY; PETERSON, 2004).

A calcitonina, hormônio secretado pela glândula tireóide, possui atuação antagonista ao PTH, porém possui papel muito menos expressivo na regulação da calcemia. Este hormônio tem por finalidade reduzir as concentrações séricas de Ca, além de reduzir os níveis séricos de fosfatos (CASHMAN, 2002).

Pacientes portadores de DRC podem apresentar hipocalcemia, sendo esta independente de PTH. Outras causas do déficit de Ca são as deficiências de vitamina D, da enzima alfa hidroxilase e do receptor de vitamina D; carência nutricional; síndrome da má absorção; insuficiência hepática; uso de medicamentos como asparaginase, nitrato de gálio, cisplatina e cetoconazol; hiperfosfatemia; pancreatite; mineralização óssea acelerada; pós-cirúrgico de hiperparatireoidismo primário e septicemia (CAMPOS; PINHATI, 2013). O paciente pode apresentar-se assintomático ou com sintomatologia dependente do grau de hipocalcemia a citar: osteoporose, tetania, anemia e fraqueza (GRÜDTNER et al., 1997). O tratamento objetiva restabelecer os níveis séricos de Ca, além da correção da causa. A administração de Ca por via oral deve ser realizada utilizando carbonato ou citrato de Ca (CAMPOS; PINHATI, 2013).

2.2.2 Fósforo

O fósforo (P) é o sexto elemento mineral mais abundante no organismo e possui importante papel em diversos processos biológicos. Além de ser um dos principais componentes da estrutura cristalina dos ossos e dentes (GENUTH, 2000), atua em diferentes processos metabólicos, dentre os quais a produção de fosfolipídeos e ácidos nucleicos, constituição estrutural da membrana celular e contração muscular pelo armazenamento nas ligações de trifosfato de adenosina (ATP), além de atuar no metabolismo intermediário de carboidratos, lipídeos e proteínas (HENDRIX; RAFFE, 1996; DIBARTOLA, 2006). Possui ainda extrema importância no balanço dos cátions sódio e magnésio no meio intracelular.

Aproximadamente 65% do P ingerido diariamente é absorvido no intestino delgado nas porções de duodeno e jejuno. A excreção renal é a principal via de manutenção do balanço de P em indivíduos saudáveis (XING et al., 2010). Não existe um mecanismo de secreção ativa para que o organismo possa regular a excreção de P (ELLIOTT; BROWN, 2004).

Apenas 1% do P presente no organismo encontra-se fora do esqueleto. Cerca de 70% do P extracelular é orgânico, presente nos fosfolipídeos de membranas, enquanto os 30% restantes encontram-se na forma inorgânica, dentre os quais 15% constituem o P extracelular livre na circulação (KIDDER; CHEW, 2009; XING et al., 2010).

A regulação fisiológica deste elemento está intimamente ligada à vitamina D ou colecalciferol, calcitonina e PTH. Em estudos recentes foi identificada uma fosfatina denominada fator 23 de crescimento fibroblástico (FGF-23), produzida pelos osteócitos, sendo um importante regulador do metabolismo de P que atua através de receptores específicos. A FGF-23 reduz a expressão do co-transportador sódio-fosfato NPT2a e NPT2c nos túbulos proximais e parece estar correlacionada à redução da produção do PTH. A síntese e secreção por osteócitos e osteoblastos do FGF-23 são regulados por meio de 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25 (OH)₂D3) e através de uma ingestão aumentada de fosfato. Nas pesquisas atuais em humanos observou-se o aumento sérico desta fosfatina em pacientes com

DRC, com valores crescentes de acordo com o estágio clínico da enfermidade (XING et al., 2010; MARTIN et al., 2011).

Os rins constituem a principal rota de excreção do P, sendo assim o declínio da função renal resulta em retenção do mineral (POLZIN, 2013). O P é livremente filtrado no glomérulo e reabsorvido por um processo de cotransporte de sódio ao nível do túbulo contornado proximal. A concentração plasmática de P aumenta à medida que a taxa de filtração glomerular (TGF) diminui, a menos que a ingestão de P seja alterada (ELLIOTT; BROWN, 2004). A concentração plasmática de P é superior em animais jovens, o que pode dificultar a detecção precoce do aumento sérico acima do normal (KIDDER; CHEW, 2009). Tonelli et al. (2010) afirmaram que em pacientes humanos o fosfato sérico não apresenta aumento significativo até que a TGF decresça até 30 ml/min/1,73 m² de área corporal.

O túbulo contorcido proximal é responsável pela reabsorção de 80% do P filtrado pelos glomérulos; ao passo que a reabsorção realizada pelo túbulo contorcido distal é de 10%. As regiões de alça de Henle e ductos coletores reabsorvem uma porção muito pequena do P filtrado; assim 10% de todo o P filtrado é excretado (STANTON; KOEPPEN, 2000).

A fosfatemia tem importante correlação com a absorção intestinal ou excreção renal do P. Assim, a hipofosfatemia pode ser decorrente de absorção gastrointestinal reduzida; excreção renal aumentada ou desvio do fosfato do compartimento extracelular para o intracelular (PAULINO; BONDAN, 2002). Por outro lado, a hiperfosfatemia ocorre em situações de excreção renal diminuída e pode estar correlacionada à hemólise, acidose metabólica, ingestão aumentada de P ou intoxicação aguda pela vitamina D (WILLARD; DIBARTOLA, 2002).

Em estudo conduzido por Brown et al. (1991) com cães submetidos à dietas com alto ou baixo teor de P durante um período de 2 anos observaram-se um aumento da sobrevivência para os animais com baixa ingestão de P devido à uma lenta deterioração da função renal neste grupo. Os mecanismos pelos quais o excesso de P na dieta promove efeitos adversos à nível renal ainda não estão bem compreendidos, porém acredita-se que os níveis aumentados tenham correlação direta com a aceleração dos processos de mineralização e fibrose renais (ROUDEBUSH et al., 2010).

2.2.3 Metabolismo de cálcio e fósforo na Doença Renal Crônica

A DRC é um fator de risco para a deficiência de vitamina D, e já foi bem demonstrado que a frequência de hipovitaminose D é elevada em pacientes humanos nefropatas (ISHIMURA et al., 1999; HEAF et al., 2000; GONZALES et al., 2004; LOMONTE et al., 2005; AL-BADR; MARTIN, 2008; DINIZ et al., 2012).

A deficiência de vitamina D não está associada apenas a um aumentado risco de doença osteometabólica, mas a outros problemas clínicos relevantes, incluindo neoplasias (DEL VALLE et al., 2007; EWERS et al., 2008) e doenças cardiovasculares (FOURNIER et al., 1999). Ao mesmo tempo, níveis baixos de vitamina D têm sido associados a uma taxa de mortalidade elevada na população geral e em pacientes mantidos em programa de hemodiálise (HOLICK, 2007).

A concentração sérica de 25-hidroxivitamina D é usada para determinar o padrão corporal de vitamina D. Mesmo sendo o Brasil um país tropical com elevada radiação e níveis de exposição solar adequados, foi descrito um elevado percentual de pessoas com hipovitaminose D na cidade de São Paulo (UNGER et al., 2009). Em cães e gatos saudáveis e com DRC a vitamina D é pouco estudada.

A DRC predispõe a osteodistrofia renal (OR), uma doença osteometabólica decorrente da incapacidade dos rins de manter níveis adequados de Ca e P na circulação sanguínea. A doença é diagnosticada, principalmente, pela dosagem, no plasma sanguíneo, dos níveis de

Ca, P, PTH e calcitriol. O diagnóstico conclusivo geralmente é obtido por meio de uma biópsia tecidual. Níveis séricos de Ca, P e fosfatase alcalina têm sido usados como base para o desenvolvimento de possíveis tratamentos enquanto a variação nos níveis plasmáticos de PTH é o principal indicador da osteodistrofia (CARAVACA et al., 1998; CANNATA-ANDIA; GOMEZ ALONSO, 2002).

Levey et al. (2005) destacaram que independente da etiologia, do tempo e da evolução, os pacientes com DRC sempre apresentam algum grau de alteração óssea.

A fisiopatologia da osteodistrofia no contexto de DRC envolve a perda da capacidade funcional dos rins em excretar P, o que promove estímulo da paratireóide e aumento da secreção de PTH, na tentativa de manutenção da homeostase do Ca pelo aumento da reabsorção óssea, e também da diminuição da produção de vitamina D ativa (calcitriol) (PATEL et al., 1995). Por fim, a redução da taxa de filtração glomerular (TFG), a deficiência de calcitriol e a redução da absorção intestinal de Ca, em parte, acarretam hiperfosfatemia e hipocalcemia (HANSEL; DINTZIS, 2007).

A secreção de PTH é estimulada de maneira persistente em resposta à hiperfosfatemia, resultante da redução da sua excreção, e da hipocalcemia, ocasionada pela não produção da 1,25-hidroxilase pelo tecido renal. Com o tempo, as paratireóides ficam hiperplásicas e menos sensíveis à reposição de Ca e calcitriol, produzindo uma secreção contínua de PTH ocasionando o hiperparatireoidismo secundário, responsável pelo surgimento da osteíte generalizada (GOODMAN et al., 1999). O PTH promove desmineralização óssea e calcificação de tecidos moles, incluindo o parênquima renal (KRUEGER; OSBORNE, 1995; KRUEGER et al., 1996), o que contribui para progressão da lesão e perda de mais néfrons.

O uso do calcitriol pode aumentar o produto Ca:P, elevando a probabilidade de calcificação metastática (SLATOPOLSKY; BROWN, 2002).

A hiperfosfatemia não é observada em pacientes renais não azotêmicos (POLZIN et al., 1997) e a dosagem sérica de P pode ser usada como indicativo precoce de alteração renal (POPPL; GONZÁLES; SILVA, 2004). Lazaretti et al. (2006) relatam que níveis persistentemente elevados de P sérico tem correlação direta com hiperestimulação das paratireóides, hiperparatireoidismo secundário renal e níveis séricos elevados de PTHi.

O quadro de acidose metabólica na DRC é bastante comum e, nesta condição, o Ca pode ser retirado dos ossos (desmineralização óssea), e transferido para o sangue na tentativa do organismo de controlar o excesso de H⁺ (CAETANO et al., 2012).

2.2.4 Magnésio

O magnésio (Mg) é o segundo cátion mais abundante no meio intracelular, e apresenta correlação direta com a manutenção do tônus vascular (através da modificação da formação e liberação do óxido nítrico), efeito anti-arrítmico, metabolismo glicêmico e homeostase da insulina (BARBAGALLO et al., 2003). Outras funções do Mg correspondem à estabilidade da membrana celular e contribuição na estabilização da estrutura terciária de proteínas e ácidos nucleicos (BARA et al., 1988; BARA et al., 1989; SARIS et al., 2000).

A redução da resistência vascular decorre do bloqueio dos canais de Ca, o que afeta a redução da liberação de Ca pelas células. Ocorre também ativação da bomba sódio-potássio-ATPase, que regula o equilíbrio destes minerais e mantém a homeostase iônica celular (SONTIA; TOUYZ, 2010). A utilização de glicose e a produção de ATP podem aumentar secundárias à elevados níveis de Mg devido à ação deste mineral como cofator de todas as reações que envolvem a transferência de ATP (BARBAGALLO; DOMINGUEZ, 2007).

Situações de hipomagnesemia tendem a estimular a produção de insulina e adrenalina para tentar manter os níveis de AMPc (adenosina 3',5' monofosfato cíclico) e Mg no meio intracelular. O Mg intracelular possui importante papel na regulação da atividade dos

principais canais da membrana celular. Assim, a alteração da composição iônica intracelular de Mg através de sua suplementação dietética pode ter correlação com efeitos anti-hipertensivos (SANJULIANI et al., 1996).

Kawano (2002) relatou que pacientes hipertensos sem controle da pressão arterial tendem a apresentar deficiência de Mg; porém estudos em pacientes humanos apresentam resultados divergentes, e não é possível afirmar que a hipomagnesemia está correlacionada ao desenvolvimento de disfunções vasculares.

Outras funções orgânicas associadas ao Mg são as propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e regulatórias do crescimento celular. A produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) tende a aumentar no sistema vascular de pacientes hipertensos. A atuação do Mg nos vasos sanguíneos tende a reduzir o estresse oxidativo nestes pacientes (TOUYZ; SCHIFFRIN, 2004).

Ao contrário do sódio e do Ca, apenas 15% do Mg filtrado é reabsorvido pelos túbulos proximais, enquanto que 50 a 60% são reabsorvidos pelo ramo ascendente fino da alça de Henle. Em condições normais apenas 3 a 5% do magnésio Mg filtrado é excretado pela urina (SHILS, 1994; QUAMME, 1997).

Tanto as vias paracelulares quanto o transporte epitelial são importantes na reabsorção tubular de Mg, o que varia extensivamente com a carga do filtrado. Drogas como diuréticos, tiazídicos, cisplatina, gentamicina e ciclosporina causam perda de Mg pela urina por inibição da reabsorção do mineral pelos rins (SHILS, 1994; QUAMME, 1997).

A deficiência de Mg parece ter correlação direta com a piora da função renal. Em estudo conduzido por Silva e Seguro (2002), utilizando ratos wistar, a hipomagnesemia potencializou a insuficiência renal pós-isquêmica. Ávila et al. (2008) consideram a hipomagnesemia em animais de companhia como um fator limitante à realização de terapias dialíticas, uma vez que procedimentos de diálise podem agravar a depleção de Mg nestes pacientes.

2.2.5 Metabolismo do Ferro

O ferro (Fe) atua como cofator ou constituinte de enzimas responsáveis pelo transporte de elétrons, ativação e transporte do oxigênio, síntese de DNA e metabolismo energético (WIJAYANTI et al., 2004). Nos mamíferos é utilizado principalmente na síntese da hemoglobina (Hb) nos eritroblastos, mioglobina nos músculos e citocromos no fígado (HOFFBRAND, 2006).

A deficiência de Fe tem consequências em todo o organismo, sendo a anemia a manifestação mais relevante. Por outro lado, o excesso de Fe é extremamente nocivo para os tecidos, uma vez que o Fe livre promove a síntese de espécies reativas de oxigênio (ERO) que em quantidade excessiva pode lesar DNA, proteínas e lipídeos. A geração de radicais livres, que compreende espécies reativas do oxigênio (ERO), do enxofre (ERE) e do nitrogênio (ERN) é um processo contínuo e fisiológico (MAGDER, 2006). Esses radicais atuam como mediadores para a transferência de elétrons e, em proporções adequadas, possibilitam a geração de energia sob a forma de ATP. Porém, a produção excessiva pode conduzir a danos oxidativos (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004). O estresse oxidativo causa uma gama de lesões aos constituintes celulares como: a peroxidação dos lipídeos de membrana; a oxidação de receptores hormonais e enzimas (MAGDER, 2006; LEONARDUZZI; SOTTERO; POLI, 2010) e lesões no material genético, como oxidações de bases do DNA que podem culminar em processos mutagênicos e tumorais (SVILAR et al., 2010).

A homeostase do Fe se dá de maneira mais eficiente através da regulação da absorção e distribuição do mineral, uma vez que os mecanismos para sua excreção não são bem desenvolvidos (BEAUMONT; VAILONT, 2006; DONOVAN et al., 2006). Para evitar

excesso ou falta de Fe livre dentro da célula, proteínas reguladoras controlam a expressão dos genes moduladores da captação e estoque do Fe (KRAUSE et al., 2000).

O Fe utilizado pelo organismo é obtido de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem de hemácias. A maior parte é fornecida por vegetais e cereais na forma de Fe^{+3} . Apenas 1/3 do Fe obtido através da dieta constitui a fração heme, proveniente da quebra da Hb e mioglobina (FAIRBANKS; BEUTLER, 2001), melhor absorvida que a forma inorgânica (HOFFBRAND et al., 2006).

Duas proteínas estão envolvidas na absorção intestinal do Fe; a proteína transportadora de metal divalente (DMT-1 ou Nramp2) e a ferroportina (FPT). O transporte do Fe heme para o interior celular é realizado pela proteína transportadora heme-1 (HCP1), posicionada na membrana apical das células duodenais. Esta proteína também é expressa no fígado e nos rins (KRISHNAMURTHY et al., 2007).

A acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares favorecem a absorção intestinal do Fe. A quantidade absorvida é regulada pela necessidade do organismo. Em situações em que há falta ou aumento da necessidade, há uma maior expressão da DMT-1 e da FPT e aumenta a absorção. Para absorção é necessário que o Fe^{3+} seja convertido a Fe^{2+} , o que é mediado pela redutase citocromo duodenal (ANDREWS, 2002). A internalização do Fe heme é feita pela HCP1 (KRISHNAMURTHY et al., 2008).

Como a maior parte do Fe no organismo está associada à molécula de Hb, a fagocitose e a degradação de hemácias senescentes representam a principal fonte de Fe. Esse Fe reciclado é suficiente para manter a necessidade diária para a eritropoiese (FAIRBANKS; BEUTLER, 2001). O Fe reciclado das hemácias ou absorvido no intestino é transportado no plasma pela transferrina (Tf) ou siderofilina, uma glicoproteína sintetizada e secretada pelo fígado, que possui alta afinidade pelo Fe^{3+} (PONKA et al., 1998). Ligado à Tf o Fe é transportado predominantemente para medula óssea, onde participa da hemoglobinizacão de novos eritrócitos (KNUTSON; WESSLING-RESNICK, 2003). Além da medula óssea, o Fe fica estocado no fígado e baço, nas formas de ferritina e hemossiderina (FAIRBANKS; BEUTLER, 2001).

Ferritina, a mais importante proteína que atua na reserva orgânica de Fe, possui uma fração proteica denominada apoferritina, que pode se ligar a até 4.500 moléculas de Fe, representando em torno de 31% do Fe presente no organismo. A formação do complexo apoferritina-ferro constitui uma forma importante de estocagem do Fe^{2+} , o que impede a ação oxidativa do mesmo (PAPANIKOLAOU; PANTOPOULOS, 2004; GROTTTO, 2008; OLVER et al, 2010).

Em condições normais, a Tf plasmática tem a capacidade de transportar até 12 mg de Fe, mas em geral apenas 30% da Tf está saturada com o Fe. Quando a capacidade de ligação da Tf está saturada, o Fe pode circular livremente pelo soro, e é facilmente internalizado pela célula, contribuindo para o dano celular. A homeostase do Fe é regulada por dois mecanismos principais: um intracelular, de acordo com a quantidade de Fe que a célula dispõe, e o outro sistêmico, onde a hepcidina tem papel crucial (KRAUSE et al., 2000). O equilíbrio do Fe requer uma comunicação entre os locais de absorção, utilização e estoque. Essa comunicação é feita pela hepcidina, um peptídeo antimicrobiano que atua como mediador da imunidade inata, principalmente pela restrição da disponibilidade de Fe ao microrganismo (KRAUSE et al., 2000). Regulam a expressão da hepcidina o *status* do Fe (a sobrecarga de Fe aumenta sua expressão, enquanto a anemia e hipoxemia a reduzem) e o estado inflamatório, em que a IL-6 tem um papel fundamental (NEMETH et al., 2004a).

Rivera et al. (2005) demonstraram que a infusão de IL-6 estimula rapidamente a excreção urinária de hepcidina e induz à hipoferremia.

A ferroportina é o receptor da hepcidina e a interação hepcidina-ferroportina controla os níveis de Fe nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos (NEMETH et al., 2004b). A redução

da passagem do Fe para o plasma resulta na baixa saturação da transferrina e menos Fe é liberado para a formação do eritroblasto (DE DOMENICO; WARD, 2007). Em situações de anemia e hipóxia a inibição da expressão da hepcidina, aumenta a absorção e a exportação de Fe aumentando a disponibilidade para a eritropoiese (GROTTO, 2008).

Alterações nos valores séricos de ferritina têm correlação direta com anemias, sendo o valor diminuído implicado com anemia da doença crônica (ADC) e o valor aumentado com anemias ferroprivas (JAIN, 2000; WALLACH; KANAAN, 2003; LEWIS et al., 2005).

A ADC é um tipo de anemia hipoproliferativa correlacionada a processos inflamatórios, neoplásicos ou infecciosos; com característica laboratorial de hipoferremia, mesmo com adequado estoque de Fe no organismo. Esta condição ocorre em virtude da liberação exacerbada de citocinas e proteínas de fase aguda secundárias à ativação do sistema imune e da cascata de inflamação. As consequências do excesso destes mediadores sobre o metabolismo de Fe são anormalidades metabólicas e prejuízo na utilização do Fe; redução da sobrevivência dos eritrócitos; alteração na diferenciação e proliferação dos progenitores eritróides; e bloqueio da resposta destes progenitores à eritropoetina (EPO) (NAIRZ; WEISS, 2006).

Considera-se que, apesar de apresentarem níveis séricos de ferritina dentro dos padrões de normalidade, a liberação desta proteína pode estar prejudicada nos pacientes com DRC a ponto de não suprir as necessidades dos eritrócitos. Assim, não são mantidos níveis suficientes para permitir a hemoglobinizacão normal das células (HENNEBERG et al., 2011; FIGUEIREDO, 2010; HOFFMANN et al., 2007).

A deficiência de vitamina C pode reduzir as concentrações séricas de Fe e ferritina, sendo a única situação onde a ferritina pode estar reduzida; porém sem deficiência de Fe (ERSLEV, 2001). Por outro lado, a hiperferritinemia ocorre em diversas afecções como hepatopatias, doenças inflamatórias, sobrecarga de Fe e neoplasias malignas (CHIKAZAWA, 2013; WEISS; WARDROP, 2010).

Segundo Pires et al. (2011) há poucos estudos relacionados ao metabolismo de Fe em cães no Brasil, sendo necessários parâmetros laboratoriais aplicados à realidade dos pacientes caninos brasileiros. A dosagem específica de ferritina em cães ainda não está disponível no Brasil, porém kits humanos para determinação do parâmetro em cães, por método turbidimétrico, foram utilizados em estudo realizado em cães com escores corporais distintos (CARNEIRO, 2013).

2.3 Doença Renal Crônica (DRC)

2.3.1. Definição e conceitos

A DRC é definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, evidenciadas alterações histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda em exames de imagem (ALMEIDA et al., 2011); por um período igual ou superior a três meses com diminuição ou não da função glomerular (POLZIN et al., 2005; POLZIN, 2008), com ou sem lesão renal evidente (CHONCHOL et al., 2008).

Caracteriza-se por perda lenta, progressiva e irreversível da função dos néfrons (MCGROTTY, 2008), desde a filtração glomerular, o equilíbrio da volemia, o controle da pressão arterial e dos eletrólitos, até as funções endócrinas renais, desencadeando uma série de fenômenos humorais e celulares, resultando no declínio progressivo da TFG, até a perda da função renal (CILKUBA; RACEK, 2007; KOVEDSY, 2010).

Alguns animais podem sobreviver por longos períodos com uma pequena fração do tecido renal (estimada entre 5 a 8%) em virtude da mobilização progressiva da enorme reserva funcional renal (ELLIOTT; GRAUER, 2014). O prognóstico pode ser caracterizado como reservado a desfavorável, uma vez que alguns animais vêm a óbito alguns meses após o

diagnóstico, enquanto outros podem permanecer estáveis durante anos (BARTLET et al., 2011).

2.3.2. Causas

As doenças renais podem acometer os glomérulos, os túbulos, o tecido intersticial e/ou os vasos sanguíneos, e podem ter origem hereditária/congênita e adquirida (LUSTOZA; KOGIKA, 2003) por causas infecciosas, tóxicas, imunomediada, desequilíbrios eletrolíticos e traumática (POLZIN, 2008).

A insuficiência renal adquirida pode ser devida a fatores pré-renais como fluxo reduzido (POPPL; GONZALEZ; SILVA, 2004); hipertensão sistêmica (BROWN et al., 1997), fatores renais (glomerulonefrite, pielonefrite) e pós-renais (obstrução do trato inferior) (POPPL; GONZALEZ; SILVA, 2004).

Segundo Nelson e Couto (2009) os distúrbios glomerulares primários são as principais causas de insuficiência renal crônica (IRC) em cães e gatos, sendo descritos diversos fatores predisponentes como senilidade, febre, septicemia, hepatopatias, *diabetes mellitus*, uso de antibióticos aminoglicosídeos (gentamicina, clindamicina), analgésicos, antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e anestésicos.

2.3.3. Ocorrência

As doenças renais afetam aproximadamente 1% dos cães atendidos em consultórios veterinários. Em animais idosos, acima de 15 anos de idade, esse percentual pode atingir 10% (POLZIN et al., 1992). A DRC é uma importante causa de morbidade e mortalidade em cães e gatos (BROWN et al., 1997; POLZIN et al., 2005) com prevalência de 0,5 a 7% e 1,6 a 20%, respectivamente para cães e gatos (WATSON, 2001; POLZIN, 2007).

Ambos os sexos são igualmente acometidos, tanto na forma juvenil quanto senil (ADAMS, 1997) e algumas raças como Cocker Spaniel Inglês, Shih Tzu, Weimaraner, Beagle, Samoieda, Basenji, Dálmata, Lhasa Apso, Dobermann, Schnauzer miniatura, Poodle, Golden Retriever, Pastor Alemão e Bull Terrier apresentam maior tendência ao desenvolvimento de DRC congênita por caráter hereditário (FINCO, 1995; LEES, 2004).

Em levantamento da incidência de doenças do trato urinário em cães e gatos, atendidos no Hospital Universitário Veterinário da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, no período de 2004 a 2008, os casos relacionados ao sistema urinário representaram 4,1% dos atendimentos. As doenças do trato urinário inferior (139 casos) foram mais frequentes em relação ao trato superior (109 casos). Em relação às doenças do trato urinário superior, 46% dos cães atendidos foram acometidos contra 40% dos gatos atendidos. A doença do trato superior de maior ocorrência foi a DRC (60%), seguida das nefrites (25%), injúria renal aguda (12%) e cálculo renal (3%) (SILVA et al., 2008).

2.3.4. Sinais clínicos

A história clínica varia segundo a natureza, severidade, duração e progressão do quadro, presença de doenças coexistentes, idade e espécie. Alguns cães e gatos, nas fases iniciais podem apresentar-se assintomáticos ou com muitos sinais insidiosos (RUBIN, 1997). As manifestações clínicas mais precoces da DRC são poliúria e polidipsia, com intensidade variada, além de perda da capacidade renal em concentrar urina. Estas alterações são pouco observadas pelos proprietários e já caracterizam perda de aproximadamente 66% da função renal (NICHOLS, 2001).

A uremia é o estágio clínico final no qual todas as alterações progressivas

generalizadas confluem (POLZIN et al., 1997). Manifestações extra-renais são imprevisíveis e inconstantes, sendo mais evidentes nos sistemas gastrointestinal, esquelético, respiratório e cardiovascular (MAXIE, 1993). Sinais correlacionados à síndrome urêmica ocorrem em animais descompensados. Náuseas, vômitos, diarreia, úlceras orais, halitose, letargia, apatia, mioclônias e crises convulsivas são observadas na síndrome urêmica. Êmese é comum em cães urêmicos devido à estimulação da zona quimiorreceptora do gatilho, que particularmente está exposta à toxemia urêmica devido à cobertura insuficiente da barreira hemato-encefálica no local (PINTO; RENNÓ, 2002).

Outra importante consequência da uremia a ser considerada em pacientes desnutridos é a doença periodontal. Cães portadores de úlceras na região mucogengival ou lingual; bem como portadores de periodontite possuem dor na região do periodonto. Erosões da mucosa oral resultam do aumento da excreção de uréia na cavidade oral, degradação da uréia em amônia pelas bactérias urease positivas, e subsequente lesão da mucosa por ação irritativa da amônia. Além disso, ocorre redução do pH salivar (PINTO; RENNÓ, 2002). Conseqüentemente, estes animais apresentam uma redução da ingestão de alimentos; culminando em hipoalbuminemia (FELDMANN, 2006).

O baixo consumo de alimento em decorrência de doença periodontal mantém o animal em constante balanço energético negativo, o que favorece a lise protéica e disponibiliza maior quantidade de amônia; culminando em aumento expressivo da uremia (STOCKHAM; SCOTT, 2002).

A encefalopatia consiste em uma das principais complicações da uremia correlacionada com a velocidade de desenvolvimento da doença renal; porém é rara nos cães. A neuropatia urêmica caracteriza-se por polineuropatia insidiosa, simétrica e mista, indistinguível das demais neuropatias metabólicas (MACIEL, 2001). Episódios urêmicos agudos geralmente possuem sinais clínicos mais pronunciados, ao passo que na uremia crônica os sinais podem ocorrer de maneira intermitente (POLZIN et al., 2005). Este distúrbio é determinado por ação de diversas toxinas urêmicas. Os níveis séricos elevados de PTH podem causar aumentos consideráveis dos níveis cerebrais de Ca, o que cursa com alterações no traçado de eletroencefalograma. Além disso, ocorre favorecimento ao desequilíbrio eletrolítico, mineral e de neurotransmissores, a citar o ácido gamaminobutírico (GABA), glutamina, dopamina e serotonina (POLZIN et al., 2005).

Pacientes urêmicos tendem a apresentar hiperglicemia branda no jejum em virtude de resistência periférica à insulina. A hiperinsulinemia estimula o aumento da síntese de lipoproteínas de baixa densidade pelo fígado, o que diminui a eliminação dos triglicérides do sangue. Outra alteração endócrina consiste no aumento das concentrações plasmáticas de glucagon, o que contribui para o equilíbrio negativo do nitrogênio e catabolismo tecidual. O hipotireoidismo secundário à enfermidade renal crônica costuma ocorrer em virtude da redução das concentrações de T3 pelo comprometimento da conversão periférica de T4 em T3 (CHAMPÉ; HARVEY; FERRIER, 2006).

Maciel (2001) afirmou que alterações cardiovasculares como pericardite, edema pulmonar e pneumopatia urêmica são raras em cães, porém a pericardite é uma complicação comum da uremia em humanos submetidos à diálise. Dispnéia é observada em 40% dos pacientes portadores de pneumopatia urêmica e em animais urêmicos portadores de edema pulmonar (MOON et al., 1986; CHEVILLE, 1994).

Estudo conduzido por Dantas e Kommers (1997) utilizando 72 cães com uremia evidenciou que para esta população a ocorrência de pneumopatia urêmica foi de 40,27%; correspondente a 29 casos do total estudado. As características macroscópicas incluíram pulmões não colapsados, de coloração pálida, textura firme e resistente ao corte; presença de líquido esbranquiçado e espumoso nos brônquios principais, característico de edema pulmonar. Alguns casos evidenciaram pleura visceral com granulações firmes e de

consistência arenosa. À histopatologia foram observadas mineralização de septos interalveolares, além da presença de fibrina, edema e infiltrado inflamatório constituído por linfócitos e neutrófilos.

Anemia assintomática é freqüente uma vez que a ocorrência de sinais clínicos possui correlação direta com idade, adaptação à anemia e compensação do sistema cardio-pulmonar (SMITH, 1991). Mucosas hipocoradas, fraqueza, intolerância ao exercício, taquicardia, dispnéia de esforço, tontura e alterações de apetite são sinais clínicos freqüentes em pacientes com anemia (VANNUCCHI; FREITAS; SZARFARC, 1992); frequentemente mais observada em estágios mais avançados da doença (IRIS 3 e 4). Sopros cardíacos em variados graus pode ser um achado clínico correlacionado à anemia e sua intensidade está diretamente proporcional ao grau de anemia. Turgor cutâneo aumentado e retração de globo ocular constituem achados comuns em pacientes desidratados.

2.3.5. Patogenia

Independente da causa primária ocorre lesões estruturais renais irreversíveis que causam declínio progressivo e inexorável da função dos rins que, por sua vez, acarretam uma série de alterações metabólicas (RUBIN, 1997; POLZIN, 1997). O impacto final consiste em alteração da função de praticamente todos os sistemas.

Alguns mecanismos compensatórios como hipertensão, hiperfiltração capilar glomerular, hipertrofia renal, aumento do consumo renal de oxigênio, aumento da formação de amônia e alteração no metabolismo do fosfato contribuem para a perpetuação do dano renal, não sendo necessário para a progressão da doença que a causa inicial esteja ativa (BROWN, 1999).

Com o comprometimento da excreção renal, ocorre o acúmulo gradativo de componentes nitrogenados não protéicos (toxinas urêmicas) na circulação e hiperfosfatemia (POLZIN, 1997; YUCHA; DUNGAN, 2004). À medida que ocorre perda da capacidade funcional, acentua-se o desequilíbrio eletrolítico, ácido-básico e hídrico. Como consequência ocorre poliúria e/ou polidipsia, hipocalcemia e acidose metabólica (YUCHA; DUNGAN, 2004).

A falha em sintetizar eritropoetina e calcitriol, causa anemia não regenerativa (normocítica normocrômica) e hiperparatireoidismo secundário renal, respectivamente (BICHARD; SHERDING, 2003).

2.3.6. Diagnóstico

O diagnóstico de DRC se baseia em uma anamnese minuciosa, na avaliação clínica detalhada e na análise de achados laboratoriais (BICHARD; SHERDING, 2003; SANDERSON, 2009), bem como na presença de lesões estruturais nos rins avaliada por biópsia e/ou exames de imagem (POLZIN et al., 2005).

Alterações laboratoriais comuns em cães e gatos com DRC incluem aumento das concentrações séricas de uréia e creatinina (hiperazotemia), hiperfosfatemia, aumento sérico de PTH, acidose metabólica, hipoalbuminemia, anemia não regenerativa, isostenúria, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiper ou hipocalcemia, proteinúria (POLZIN, 1997) e aumento sérico de amilase e lipase (POLZIN et al., 2005; McGROTTY, 2008).

A disfunção renal pode ser avaliada por marcadores sanguíneos e urinários. A isostenúria reflete a inabilidade renal em concentrar a urina e pode ser uma das primeiras manifestações clínicas da DRC, principalmente em cães (Mc GROTTY, 2008). Outras variáveis incluem proteinúria, cilindrúria, hematúria renal, alterações do pH urinário, glicosúria renal e/ou cistinúria (POLZIN et al., 2005).

A avaliação diagnóstica através da presença de azotemia renal associada à redução da densidade urinária (<1,035) demonstra imprecisão, acarretando diagnóstico tardio da DRC, uma vez que estas alterações surgem apenas quando 75% da massa funcional renal é destruída (ELLIOTT; GRAUER, 2014).

Meios de diagnóstico precoce, bem como melhores formas de acompanhamento clínico do paciente têm sido investigadas. Dimetil-arginina-simétrica (SDMA) foi adicionada recentemente como um novo marcador de função renal, incluído no sistema de estadiamento da *International Renal Interest Society* (IRIS, 2016). Este marcador pode classificar animais que não seriam considerados nefropatas crônicos; ou ainda reclassificar pacientes com a doença em estágio avançado, cujo estadiamento pela creatinina foi subestimado.

Em artigo de revisão Sodré; Costa e Lima (2007) discutiram a utilização clínica e a fisiopatologia de sete marcadores de função e de lesão renal (uréia, creatinina, cistatina C, proteinúria, dismorfismo eritrocitário, microalbuminúria e fração hepática das proteínas ligadas a ácidos graxos), bem como sua aplicabilidade e dos avanços técnicos e metodológicos disponíveis. Os autores concluíram que nenhum marcador atualmente disponível é completamente eficaz em analisar a função e/ou a lesão renal de forma precisa, sendo imprescindível o conhecimento de todos eles para uma correta avaliação dos testes comumente utilizados na rotina laboratorial.

2.3.7. Classificação

Os termos doença renal, insuficiência renal, falência renal, azotemia e uremia têm sido empregados para descrever processos patológicos renais, o que de acordo com Polzin (2008) implica frequentemente em diagnóstico equivocado e muitas vezes ocasiona a indicação de terapia inadequada.

Uremia é um termo usado para referir-se à síndrome clínica decorrente da perda da função renal relacionada à retenção no sangue de ureia e outros produtos terminais do metabolismo excretados na urina. Entretanto numerosas funções metabólicas e endócrinas executadas pelos rins estão comprometidas e, por conseguinte, uremia refere-se ao conjunto de sinais associados à DRC independente da sua etiologia (HARRISON; FAUCI, 2009). Para Grenne (2006) a creatinina é o parâmetro que menos sofre influências de fatores extra-renais, sendo um importante indicador da TFG.

A *International Renal Interest Society* (IRIS) propôs um sistema de classificação composto por quatro estágios de evolução da DRC em cães e gatos (*IRIS Staging System of CKD*, 2013) estabelecidos principalmente de acordo com as concentrações séricas de creatinina, como marcador da TFG, sendo esta considerada a melhor variável laboratorial para emprego na rotina da clínica (SANDERSON, 2009).

Na classificação proposta (IRIS, 2013), há os subestágios relacionados à proteinúria renal e hipertensão arterial sistêmica que segundo Polzin (2008) e Bacic et al. (2010) interferem no prognóstico e requerem intervenção terapêutica específica. As principais alterações observadas nos estágios I a IV da DRC (IRIS, 2013) que representa o estadiamento da DRC tendo como base a concentração de creatinina sérica estão resumidas no Quadro 01.

Os valores de creatinina sérica devem ser obtidos no paciente em jejum; e hidratado, em dois ou três momentos ao longo de algumas semanas. Mesmo com o diagnóstico de DRC já estabelecido é preciso excluir as variações transitórias pré-renais ou pós-renais, como também considerar a condição corpórea, especialmente a massa muscular, para evitar a classificação errônea (POLZIN, 2008).

Quadro 01: Classificação estabelecida pela *International Renal Interest Society* (IRIS, 2013) para doença renal crônica em cães.

Estágio I	Não azotêmico - ausência de sinais evidentes de uremia. Ausência de manifestações clínicas à exceção de poliúria e polidipsia. Inabilidade renal de concentração urinária. Alterações renais evidentes ao exame de imagem e biópsia. Concentração sérica de creatinina menor que 1,4 mg/dL.
Estágio II	Azotemia renal discreta - ausência de sinais evidentes de uremia. Ausência de manifestações clínicas de disfunção renal, à exceção de poliúria e polidipsia. Concentração sérica de creatinina entre 1,4 e 2,0 mg/dL.
Estágio III	Azotemia renal moderada - sinais moderados de uremia. Manifestações sistêmicas da perda de função renal à exceção de poliúria e polidipsia. Concentração sérica de creatinina entre 2,1 e 5,0 mg/dL
Estágio IV	Azotemia renal severa - sinais graves de uremia como alterações gastrintestinais, neuromusculares ou cardiovasculares. Concentração sérica de creatinina superior a 5,0mg/dL.

Pacientes com proteinúria e/ou hipertensão podem apresentar precocemente manifestações clínicas relacionadas a esses aspectos, assim como podem progredir rapidamente para os estágios mais avançados (POLZIN et al., 2009).

2.3.8. Diretrizes de tratamento

Alguns processos ativados nos estágios II a IV da DRC contribuem diretamente para o dano renal; gerando a inerente progressão da enfermidade. Neste contexto podem-se citar a hipertensão sistêmica e glomerular, proteinúria, desequilíbrio mineral e fibrose renal (ELLIOTT; GRAUER, 2014).

O tratamento deve concentrar-se na correção dos desequilíbrios de líquidos, eletrólitos, vitaminas e minerais. Objetiva-se maximizar a função renal residual, reduzir a progressão da falência renal e aliviar os sinais da uremia e distúrbios metabólicos (POLZIN, 1997; RUBIN, 1997).

O contexto de renoproteção inclui todas as medidas empregadas objetivando a desaceleração da progressão da doença a citar as seguintes terapias: suplementação de óleo de peixe (BROWN et al., 1998; BROWN et al., 2000; PLATINGA, 2005); calcitriol para cães (POLZIN, 2005); inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou demais agentes anti-hipertensivos para animais com pressão arterial elevada (GRAUER et al., 2000; MATHUR et al., 2002; GUNN-MOORE et al., 2003; JACOB et al., 2003; MATHUR et al., 2004) e restrição dietética de fósforo (ROSS et al., 1982; BROWN et al., 1987).

Novas terapias têm sido estudadas com o objetivo do restabelecimento total da função renal, porém ainda sem sucesso definitivo. O transplante renal possui resultados promissores para a solução definitiva da DRC em felinos, porém ainda deve ser analisado em seus aspectos clínicos, patológicos e éticos.

A) Fluidoterapia e controle da acidose metabólica

A desidratação pode estar presente em situações em que há restrição ao consumo ou a perda de água por processos gastroentéricos nos estágios I e II, ou ainda ocorrer de forma crônica nos estágios mais avançados, e deve ser controlada prontamente visto que pode

potencializar a lesão renal (POLZIN, 2008).

No estágio III, os rins apresentam comprometimento importante da reabsorção de água, resultando em poliúria mais intensa do que a polidipsia compensatória. Também há perda de vitaminas hidrossolúveis e, assim, recomenda-se a suplementação de vitaminas do complexo B (POLZIN; OSBORNE, 1995).

É primordial a fluidoterapia parenteral com uso de cristalóides (ringer com lactato ou cloreto de sódio 0,9%) em volume compatível com o peso e grau de hidratação (MAY; LANGSTON, 2006; POLZIN, 2007). Considera-se que o volume de fluidos a ser administrado deve ser minuciosamente calculado de acordo com o grau de desidratação estipulado durante o atendimento clínico (Quadro 02), e posteriormente deve ser ajustado conforme este grau for reduzindo (DIBARTOLA, 2007).

Quadro 02: Determinação clínica do grau de desidratação em cães em virtude dos sinais clínicos (adaptado de VIANA, 2013)

Desidratação	Sinais clínicos associados
4%	Apenas histórico de adipsia
5-6%	Urina concentrada, apatia, redução da elasticidade cutânea, mucosas parcialmente ressecadas
8%	Redução da elasticidade cutânea, mucosas secas e viscosas, retração do globo ocular, oligúria, TPC > 3 segundos
10-12%	Todos os sinais anteriores, acrescidos de pulso fraco e contrações musculares involuntárias
12-15%	Choque e óbito

Acidose metabólica ocorre em consequência do comprometimento na excreção de ácidos, na reabsorção de bicarbonato, e pelo processo de amoniogênese renal (POLZIN et al., 2009). Além do aumento do catabolismo proteico, a acidose está relacionada com alterações cardiovasculares, desmineralização óssea, aumento da azotemia e alterações do metabolismo intracelular (POLZIN et al., 2009).

Para controle da acidose metabólica é recomendada a administração de bicarbonato por via oral (ELLIOTT; WATSON, 2009). A dose inicial é de 0,5 a 1,0 mEq/kg/dia ou 8 a 12mg/kg a cada 8 a 12 horas (POLZIN; OSBORNE, 1995). Quando os valores de bicarbonato são inferiores a 12 mEq/L é necessária a administração de bicarbonato de sódio pela via intravenosa (LANGSTON, 2008).

B) Manejo da hipertensão arterial e proteinúria

A hipertensão arterial sistêmica pode ocorrer em qualquer estágio da DRC. A terapia deve ser instituída se a pressão arterial exceder 180 mmHg para animais em estágio IRIS 1 e 160 mmHg para animais do estágio IRIS 2 em diante (BROWN et al., 2007). Considera-se que nesta faixa os riscos de lesão a órgãos alvo são elevados. Em felinos, a terapia de eleição é com uso dos bloqueadores de canais de Ca, como o besilato de anlodipina (POLZIN, 2007). Para cães recomenda-se o emprego de inibidores da ECA (0,25 a 0,5 mg/kg ou até 3mg/kg) e, quando necessário, os bloqueadores de canal de Ca, podem ser associados (0,1 a 0,6 mg/kg), até a redução da pressão sistólica.

Waki et al. (2010) destacaram que a eficiência do uso de bloqueadores de canal de Ca é pouco comprovada uma vez que a indicação foi originada de estudos em modelos

laboratoriais ou na própria espécie, em condições controladas e que pode ou não representar a verdadeira eficácia para os casos de evolução natural da doença.

A albumina, proteína mais abundante no plasma, pode aparecer em pequenas concentrações no ultrafiltrado em animais normais; uma vez que seu tamanho (69.000 daltons) está próximo do tamanho máximo de filtração (GREIVE et al., 2001). Proteínas com peso molecular inferior à 70.000 Da são livremente filtradas pelo glomérulo, porém a maioria é removida do filtrado glomerular ao passarem pelo túbulo contorcido proximal em um processo denominado pinocitose, onde as células tubulares renais degradam as proteínas captadas em seus aminoácidos constituintes. Este processo ocorre de maneira muito ineficiente com a albumina. A perda protéica na urina de cães e gatos normais em geral não excede a faixa entre 10 a 30 mg/kg/dia (GRAUER et al., 1985; MONROE et al., 1989).

A proteinúria, comum em cães, pode indicar a ocorrência de nefropatia anteriormente aos sinais iniciais de azotemia. Sabe-se que a redução da proteinúria apresenta efeitos benéficos por reduzir diretamente a deterioração da função renal (ELLIOT; GRAUER, 2014).

Em pacientes IRIS 1 que apresentam a razão proteína/creatinina urinária (UPC) superior a 2,0 é recomendado o uso de iECA, como enalapril ou benazepril com a finalidade de reduzir a proteinúria para valores inferiores a 1,0 ou pelo menos 50% do valor inicial (POLZIN, 2008). Entretanto, a terapia designada para redução da proteinúria é recomendada em pacientes dos estágios IRIS 2, 3 e 4 quando a UPC for superior a 0,5 para cães e 0,4 para gatos (LEES et al., 2005).

O manejo padrão da proteinúria em cães e gatos com DRC consiste em iniciar a terapia dietética e administrar iECA com o objetivo de reduzir o valor da razão, ou idealmente trazê-la para os níveis de normalidade (<0,2) (POLZIN, 2011). A dosagem de benazepril ou enalapril utilizada deve ser de 0,25 a 0,5 mg/Kg a cada 12 ou 24 horas (PLUMB, 2008; VIANA, 2013).

O benazepril tem sido utilizado com uma frequência maior em cães que o enalapril em virtude de sua maior excreção hepática, ao passo que o enalapril é excretado em mesma proporção, pelas vias hepática e renal. A terapia com vasodilatadores pode causar declínio da função renal, sendo recomendado que o animal seja reavaliado quanto aos valores de creatinina sérica entre 1 a 2 semanas após iniciado o tratamento. Outro efeito colateral associado ao uso destes fármacos consiste na hipercalemia, motivo pelo qual os níveis séricos de potássio devem ser constantemente monitorados, o que limita a utilização de doses mais elevadas destes medicamentos (POLZIN, 2011).

Quando não há resposta adequada poderá ser necessário o uso de bloqueadores de receptor de angiotensina II, como losartan (POLZIN, 2007). Entretanto, ainda não há estudos científicos que atestem essa indicação para cães e gatos.

C) Manejo da hiperfosfatemia

Alterações decorrentes dos fatores de progressão da doença renal, como o hiperparatireoidismo secundário/hiperfosfatemia, acidose metabólica e hipocalcemia podem ser detectadas já no estágio II. O hiperparatireoidismo secundário renal ocorre em decorrência do aumento dos níveis séricos PTH devido à retenção gradativa de P (hiperfosfatemia) e deficiência de calcitriol relacionada diretamente à perda de massa funcional do parênquima renal. Em felinos pode-se observar o aumento da concentração sérica de PTH, mesmo na presença de concentrações séricas de P na faixa de normalidade (KIDDER; CHEW, 2009).

A restrição de P na dieta colabora para a redução da progressão da doença e aumenta o tempo de vida. O objetivo deve ser a manutenção das concentrações séricas abaixo de 4,5 mg/dL no estágio II, de 5,0 mg/dL no estágio III e de 6,0 mg dL no estágio IV, o que pode ser obtido com dieta hipofosfórica nos estágios iniciais e quelantes de P nos estágios II a IV

(POLZIN, 2008). Entre os quelantes, o mais recomendado é o hidróxido de alumínio, administrado junto com o alimento ou logo após a refeição, na dose de 30 a 90 mg/kg/dia (MAY; LANGSTON, 2006). Outros quelantes como o carbonato de Ca (90 a 150 mg kg/dia), também são efetivos, mas podem causar hipercalcemia e calcificação metastática (POLZIN et al., 2005).

Apesar do hidróxido de alumínio ser considerado seguro para utilização em cães (POLZIN, 2013), há relatos de intoxicações em decorrência de sua utilização. Segev et al. (2008) descreveram dois casos caracterizados clinicamente por neuropatia cerebral, periférica e juncional; além de microcitose. Outros sinais clínicos descritos por Bartges (2012) foram anorexia e constipação. Chesney et al. (1986) afirmaram que a reduzida capacidade de excreção do alumínio (Al) na DRC afeta negativamente a homeostase mineral e óssea. Em humanos, segundo Carvalho e Cuppari (2011) o uso de quelantes à base de alumínio é contraindicado em quaisquer circunstâncias.

Recomenda-se que a avaliação do P sérico seja realizada entre duas e quatro semanas após o início do tratamento e, após atingir o valor adequado, a mensuração sérica do PTH, do Ca iônico e do P deve ser realizada a cada três ou quatro meses (ELLIOTT; WATSON, 2009).

Pacientes com DRC costumam apresentar níveis reduzidos de calcitriol, que normalmente são corrigidos com a redução dietética de P. Entretanto, conforme a doença avança, a suplementação de calcitriol pode ser tornar necessária para manutenção de níveis normais (GUTIERREZ et al., 2005). O uso com a finalidade de reduzir a deficiência de vitamina D3 ativa não deve ser iniciado até que o P sérico esteja abaixo de 6mg/dL (MAY; LANGSTON, 2006; POLZIN et al., 2009).

Alguns benefícios da suplementação de calcitriol em pacientes nefropatas possuem pouca correlação com o PTH e o metabolismo mineral; incluindo a ativação sistêmica de receptores para vitamina D, redução da perda de podócitos causada pela hipertrofia glomerular e supressão da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (ANDRESS, 2006; PÖRSTI, 2008; FREUNDLICH et al., 2008).

A terapia é indicada em cães nos estágios III e IV da doença para redução da deterioração progressiva da função renal. Apesar disto, é uma prática pouco empregada na rotina clínica em virtude do constante risco de desenvolvimento de hipercalcemia que requer, portanto, monitoramento periódico.

D) Manejo dietético

A desnutrição é a maior causa de mortalidade em cães e gatos com DRC e a introdução da dieta terapêutica é fortemente indicada (POLZIN, 2007). Por este motivo é importante o acompanhamento do peso a cada reavaliação clínica. Diversas são as escalas empregadas para determinação do escore corporal em cães; com diferentes graduações relacionadas à subnutrição, peso ideal e sobrepeso (Quadro 03) (LAFLAMME, 1997). Apesar de ser um método subjetivo e semi-quantitativo de avaliação da musculatura e gordura corporal, a confiabilidade do escore de condição corporal foi demonstrada por Mawby et al. (2004).

A dieta para o paciente com DRC deve conter baixo nível de sódio para evitar a hipertensão, proteínas de alto valor biológico em teores adequados e que assegurem menor formação de compostos nitrogenados não proteicos e fibras que atuam como substrato para bactérias que utilizam a uréia como fonte de crescimento, além de ácidos graxos poli-insaturados Ômega-3 (PUFAs) para reduzir inflamação (ELLIOTT, 2006 *apud* WAKI et al., 2010).

A má nutrição de pacientes nefropatas está correlacionada com a reduzida ingestão de alimentos e possui como consequências o emagrecimento, a perda de massa muscular, anemia

e decréscimo nos níveis séricos de albumina e proteína plasmática total. As rações comerciais para animais com distúrbios renais garantem a correta nutrição desde que a ingestão ocorra em quantidades adequadas (COWGILL; FRANCEY, 2004; POLZIN, 2007).

Quadro 03: Avaliação do escore de condição corporal em cães (adaptado de LAFLAMME, 1997)

Condição	Escore	Características
Subalimentado	1	Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e todas as saliências ósseas visíveis à distância. Não há gordura corporal discernível. Perda evidente de massa muscular
	2	Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Não há gordura palpável. Algumas outras saliências ósseas podem estar visíveis. Perda mínima de massa muscular.
	3	Costelas facilmente palpáveis podem estar visíveis sem gordura palpável. Visível o topo das vértebras lombares. Os ossos pélvicos começam a ficar visíveis. Cintura e reentrância abdominal evidentes.
Ideal	4	Costelas facilmente palpáveis com mínima cobertura de gordura. Vista de cima, a cintura é facilmente observada. Reentrância abdominal evidente.
	5	Costelas palpáveis sem excessiva cobertura de gordura. Abdome retraído quando visto de lado.
	6	Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura de gordura. A cintura é visível quando vista de cima, mas não é acentuada. Reentrância abdominal aparente.
Sobrealimentado	7	Costelas palpáveis com dificuldade; intensa cobertura de gordura. Depósitos de gordura evidentes sobre a área lombar e base da cauda. Ausência de cintura ou apenas visível. A reentrância abdominal pode estar presente.
	8	Impossível palpar as costelas situadas sob cobertura de gordura muito densa ou costelas palpáveis somente com pressão acentuada. Pesados depósitos de gordura sobre a área lombar e base da cauda. Cintura inexistente. Não há reentrância abdominal. Poderá existir distensão abdominal evidente.
	9	Maciços depósitos de gordura sobre o tórax, espinha e base da cauda. Depósitos de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal evidente.

A utilização de dietas específicas para nefropatas comerciais ou pré-definidas por nutricionistas veterinários, constitui a mais importante medida terapêutica correlacionada com aumento do tempo e qualidade de vida em pacientes em estágios IRIS 3 e 4 da doença (ELLIOT; BARBER, 1998; JACOB et al., 2002; PLATINGA et al., 2005; ROSS et al., 2006). Este tipo de alimentação é diferente da convencional em diversos fatores, tais como: conteúdo protéico, sódio e P reduzidos; adição de vitaminas do complexo B e fibras solúveis, aumento da densidade calórica, efeito neutralizante do balanço ácido-básico, suplementação com PUFA e antioxidantes. As dietas felinas possuem adição de potássio (POLZIN, 2013).

A substituição dietética pode ser realizada bruscamente, desde que o paciente se adapte facilmente com a nova dieta. Para animais relutantes à nova alimentação, a introdução do novo alimento deve ser realizada gradualmente ao longo de 7 a 10 dias. O fornecimento de dieta específica para nefropatas durante a crise urêmica ou concomitantemente a alguma medicação que cause aversão ao novo alimento tende ao fracasso de adaptação ao novo alimento (POLZIN, 2013).

Pacientes mal nutridos devem ser investigados quanto às causas de desnutrição, tais como: acidose metabólica, hipocalcemia, desidratação, hemorragia gastrointestinal, anemia, anorexia associada a drogas e infecção do trato urinário. Uma vez que todas as causas tenham sido descartadas, a terapia para gastrite urêmica deve ser instituída, pois assume-se que a

náusea e a disfunção gastrointestinal podem ser causas de anorexia em pacientes urêmicos, mesmo que estes não estejam vomitando (SCHULMAN; KRAWIEC, 2000).

Durante internação os animais podem ser nutridos através de sonda gástrica ou nutrição parenteral; procedimentos considerados como alimentação assistida. Elliott et al. (2000) afirmaram que o uso de tubos de gastrostomia por longos períodos têm sido utilizados com sucesso para fornecimento de alimento, água e medicações para pacientes com DRC. Soluções parenterais são concentrados comerciais de aminoácidos, lipídeos e carboidratos; com diferentes concentrações, prontos para serem administrados por via endovenosa, associados à fluidoterapia e constituem uma importante fonte de complemento alimentar quando a ingestão não for possível. As principais complicações são a flebite e a quantidade a ser utilizada deve ser calculada de acordo com o requerimento energético basal (REB) segundo a fórmula adaptada de Viana (2013) multiplicando-se o peso elevado a 0,75 por 70 ($REB = 70 \times \text{peso}^{0,75}$).

A inclusão de PUFAs na alimentação de pacientes nefropatas tem sido amplamente estudada em virtude da possibilidade de efeitos benéficos tais como: redução da pressão arterial, influência favorável na hemodinâmica renal, limitação da calcificação intra-renal, redução do colesterol, e supressão da coagulação e inflamação (POLZIN et al., 2005a).

Estudo de Brown et al. (1998) utilizando cães com DRC experimentalmente induzida, suplementados com 760 mg/kg de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosaexaenóico (DHA) revelou redução da proteinúria, prevenção da hipertensão glomerular e redução da produção de eicosanóides pró-inflamatórios.

Estes ácidos graxos são obtidos a partir de peixes de águas profundas; e vegetais como soja, amendoim e feijão. O uso está relacionado à melhoria nas anormalidades associadas ao sistema imune e metabolismo lipídico decorrentes do avanço da DRC. A taxa de aumento de creatinina sérica diminui em pacientes submetidos à suplementação; bem como é observado o aumento da albumina sérica, redução da proteinúria, melhoria na perfusão renal, redução dos níveis séricos de colesterol e triglicérides. Os benefícios gerados por estes suplementos se dão por meio da produção de eicosanóides, tais como as prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (ASIF, 2015).

E) Manejo da anemia

A anemia compromete a qualidade de vida dos cães e gatos nos estágios III a IV da DRC. Medidas terapêuticas são indicadas quando o hematócrito é inferior a 20% e o paciente apresentar manifestações que possam ser atribuídas à anemia (NELSON; COUTO, 2009).

Segundo Macdougall (2001), a anemia é o achado mais comum no hemograma de pacientes nefropatas. Buranakari (2008) afirmou que a anemia em pacientes com DRC está relacionada à redução do tempo de vida do eritrócito, por ação do PTH e toxinas urêmicas; bem como com a redução da concentração de glutatona nos eritrócitos, o que aumenta a fragilidade osmótica e diminui a deformidade das hemácias. Como fatores que colaboram para o desenvolvimento da anemia nestes pacientes, citam-se as deficiências de folatos, vitaminas do complexo B e de ferro; neoplasias; processos inflamatórios; fibrose da medula óssea decorrente do hiperparatireoidismo secundário; e a deficiência de eritropoetina (EPO). De todos estes fatores, a deficiência de EPO é considerada relevante apenas nos estágios avançados da doença (IRIS III a IV) (COOK; LOTHROP, 1994), onde ocorre queda na produção do hormônio (POLZIN et al., 2005).

A EPO é um hormônio produzido pelas células intersticiais peritubulares da região cortical renal; sendo a hipóxia renal o principal estímulo à sua síntese. A taxa de produção da EPO é inversamente proporcional à capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. A medula óssea constitui o principal sítio de ação deste hormônio, onde se liga aos receptores

presentes na superfície das células progenitoras eritróides, desencadeando o processo de eritropoiese (ESCHBACH, 1989; ERSLEV; BESARAB, 1997; MAIESE et al., 2008).

Kerl e Langston (2009) afirmaram que cães com DRC e massa renal reduzida apresentam anemia e deficiência relativa de EPO, uma vez que as concentrações deste hormônio em pacientes urêmicos não apresentam aumentos da mesma magnitude que pacientes não urêmicos. Ambos os pacientes tendem a apresentar teores séricos de ferro normais e EPO também normais. Embora a deficiência de EPO seja considerada uma causa importante de anemia em pacientes nefropatas, distúrbios do metabolismo de ferro também possuem grande correlação com este fenômeno conforme descrições de Di Bernardo et al. (2003) e Abensur (2010).

No nefropata crônico, as principais causas de anemia estão correlacionadas à redução de tempo de vida dos eritrócitos, ao nível elevado de PTH e outras toxinas urêmicas; e à redução da concentração de glutatona nos eritrócitos que reduz a deformidade destas células e aumentam a fragilidade osmótica das mesmas (BURANAKARL, 2009). Outros fatores que cooperam para manutenção da anemia são as deficiências de vitaminas do complexo B, folatos e ferro; além da fibrose da medula óssea pelo hiperparatireoidismo secundário. O organismo tende à corrigir situações de profunda anemia através de alguns mecanismos compensatórios a citar: aumento das concentrações eritrocitárias de 2,3-difosfoglicerato, redução da resistência vascular periférica, aumento do débito cardíaco e da oxigenação tecidual (POLZIN et al., 2000).

A utilização de agentes estimulantes da eritropoiese (AEE) pode levar a diversos efeitos colaterais a citar anormalidades cutâneas, hipertensão, dores articulares, náuseas, vômitos, diarreia, deficiência de ferro, policitemia e aplasia pura das células vermelhas (APCV); sendo este o efeito mais grave dos AEE. Pacientes portadores de anemia podem apresentar disfunções cardíacas e maior deterioração da função renal. Para esses pacientes, estão indicados AEE e a suplementação com ferro (MARTINS et al., 2011).

A APCV é causada pela produção de anticorpos anti-EPO, que geram reação cruzada com todos os AEE, incluindo a eritropoetina endógena. Esta modalidade de aplasia se caracteriza por severa anemia arregenerativa, com decréscimo das células precursoras de glóbulos vermelhos presentes na medula óssea (MACDOUGALL, 2001; MACDOUGALL, 2005; POLLOCK et al., 2008). A persistência de anticorpos no soro é variável e a transfusão sanguínea pode ser necessária a depender da duração e do grau de anemia (COWGILL, 1992).

A APCV é um importante conceito em animais tratados com AEE humanos. Estudos de Cowgill (1992) e Cowgill et al. (1998) indicaram que a prevalência de aplasia pura de células vermelhas em felinos tratados com EPO encontra-se na faixa de 25 a 30%. Mesmo com a utilização de EPO recombinante felina, Randolph et al. (2004) demonstraram que não houve redução significativa desta prevalência.

O tratamento com EPO disponível seria a recombinante humana (50 a 100UI kg de duas a três vezes por semana), que pode apresentar efeitos colaterais como hipertensão sistêmica, hipercalemia, convulsões, além da produção de anticorpos antieritropoetina. A suplementação de Fe deve ser considerada. A dose recomendada para cães é de 100 a 300 mg por dia ou maior na dependência do grau de anemia e dosagem da EPO (PLOTNICK, 2007).

Outra molécula utilizada atualmente é a darbopoetina alfa (DPO), um análogo da EPO com maior meia-vida. Possui grande similaridade com a molécula original e produz um bom efeito de manutenção da concentração de Hb, com menor frequência de aplicação. Os protocolos de tratamento para humanos incluem aplicações semanais, ou até mensais; com adequada manutenção da meta de Hb a ser atingida (HARRIS et al., 2002; MACDOUGALL, 2002; EGRIE et al., 2003).

Ainda que este fármaco possa ser utilizado, poucos são os estudos em animais de companhia. Ross (2006) *apud* Chalhoub et al. (2012) descreveu uma dose empírica para

animais pela conversão da dose total semanal de EPO (expressa em unidades internacionais – UI) para uma dose total semanal de darbopoetina (expressa em microgramas - µg) através da divisão da dose de EPO por 200. Em estudo de Chalhoub et al. (2012) utilizando 25 felinos, 14 (56% do total) responderam ao uso de DPO utilizando uma dose de 1 µg/Kg a cada 7 dias.

Além das células vermelhas, as plaquetas também são afetadas nas nefropatias. Dentre as principais causas de anormalidades plaquetárias nestes pacientes pode-se citar a presença de toxinas urêmicas e a redução das concentrações de tromboxano A₂, o que culmina em alterações do metabolismo intracelular de Ca, defeitos qualitativos e anormalidades de interação das plaquetas com o endotélio vascular; como diminuição da adesão e agregação plaquetárias por adsorção de toxinas urêmicas (BROVIDA et al., 2004; ETTINGER; FELDMAN, 2004).

F) Manejo das complicações pela uremia

Náuseas, vômitos, diarreia e anorexia decorrentes da uremia, especialmente nos estágios III e IV; podem ser controlados com o uso de bloqueadores de receptores de histamina H₂ (ranitidina, cimetidina, famotidina), inibidores da bomba de prótons de hidrogênio (H⁺) gástrica (omeprazol), antieméticos (metoclopramida, ondansetrona, bromoprida, citrato de maropitant) e protetores de mucosa como o sucralfato (WAKI et al., 2010). Com a êmese intensa torna-se necessário o manejo medicamentoso por via parenteral, através das vias subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou endovenosa (EV). Os principais fármacos empregados no manejo das complicações da uremia, bem como suas respectivas doses, intervalos e vias de administração estão demonstrados no Quadro 03.

Quadro 04: Fármacos utilizados no manejo de alterações oriundas da uremia (adaptado de Viana, 2013)

Fármaco	Dose	Via de administração	Intervalo
Cimetidina	2,5 a 5 mg/kg	EV, IM, VO	A cada 12 horas
Famotidina	0,5 a 1 mg/kg	EV, IM, SC, VO	A cada 12/24 horas
Ranitidina	1 a 2 mg/kg	IM, SC, VO	A cada 12 horas
Bromoprida	0,2 a 0,3 mg/kg	IM, VO	A cada 8 horas
Metoclopramida	0,2 a 0,5 mg/kg	EV, IM, SC, VO	A cada 8 horas
Ondansetrona	0,1 a 0,2 mg/kg	EV, VO	A cada 12 horas
Citrato de Maropitant	1 mg/kg	SC, VO	A cada 24 horas
Omeprazol	0,5 a 1 mg/kg	EV, VO	A cada 24 horas
Sucralfato	25 a 50 mg/kg	VO	A cada 6/12 horas

EV – via endovenosa; IM – via intramuscular; SC – via subcutânea; VO – via oral

A hemodiálise, bem como a diálise peritoneal, pode ser indicada na crise urêmica. Estas técnicas possuem efeito temporário e não apresentam características curativas. As terapias dialíticas apenas retiram o animal da crise para que o mesmo retorne ao tratamento conservador. Para sua indicação em pacientes em estágios avançados da DRC, o responsável deve ser bem orientado quanto aos objetivos desta modalidade terapêutica.

2.4 Microbiota colônica

O intestino grosso constitui importante reserva da microbiota, sendo a mesma considerada complexa, diversa, bioquimicamente ativa e interativa com o hospedeiro

(LOZUPONE et al., 2012; TREMAROLI; BACKHED, 2012). As bactérias colônicas podem ser subdivididas em sacarolíticas e proteolíticas. A fermentação de carboidratos geralmente é benéfica ao produzir principalmente ácidos graxos de cadeia curta; ao passo que a degradação de aminoácidos gera como produtos finais os mesmos ácidos graxos, porém produz também grande quantidade de co-metabólitos potencialmente tóxicos, a citar: amônia, aminas, tióis, fenóis e indóis (GIBSON et al., 1989; CUMMINGS et al., 1979).

Na presença de carboidratos fermentáveis, a expressão gênica envolvida no metabolismo de aminoácidos é suprimida. Assim; a fermentação de carboidratos, além de fornecer energia para a microbiota, aumenta a incorporação de α -amino nitrogênio, provenientes da má-digestão dos mesmos no intestino delgado e da ureia sanguínea que se difunde no conteúdo intestinal, principalmente por sua reciclagem pelas bactérias urease positivas (VINCE et al., 1978; VINCE et al., 1990). Por outro lado, na privação de carboidratos, o nitrogênio é totalmente fermentado; aumentando os subprodutos tóxicos que são absorvidos, metabolizados e excretados pelos rins, inclusive sendo parcialmente excretados pela secreção tubular renal (BIRKETT et al., 1996; DEGUCHI et al., 2004).

Em cães, a microbiota intestinal é pouco estudada, sendo os gêneros bacterianos e fatores que estimulam o crescimento dos mesmos ainda pouco definidos. Beloshapka et al. (2013) descobriram em estudo utilizando Beagles alimentados com dietas à base de carne crua, que os microrganismos com maior predominância no intestino destes animais correspondiam aos gêneros *Fusobacterium*, *Cetobacterium*, *Clostridium* e *Bacteroides*. O conhecimento da microbiota intestinal de caninos e a aplicabilidade das terapias com prebióticos objetivam reduzir a presença de patógenos e toxinas em animais enfermos (PINNA; BIAGI, 2014).

Diversos autores (BENNO; MITSUOKA, 1989; BENNO et al., 1992; MITSUOKA, 1992) afirmaram que a composição da microbiota intestinal varia de acordo com a idade dos animais; nos cães idosos predominam as famílias Clostridia lecitinase positivas; e bactérias pertencentes à classe Bacilli, encontradas em maior quantidade em relação aos *Lactobacillus*; *Pepto-Streptococci* e *Bifidobacteria*.

Existe uma delicada correlação entre a microbiota colônica e o funcionamento renal, onde os reflexos da DRC podem ser bem observados. Estudos de Vaziri et al. (2013) utilizando ratos urêmicos submetidos à restrições dietéticas sugerem mudanças na microbiota colônica, o que reitera que a uremia gera impacto nesta microbiota. Outras evidências clínicas sugerem que a assimilação protéica no intestino delgado também é afetada nestes casos, o que consequentemente gera aumento da quantidade de proteínas disponíveis no cólon. O decréscimo na relação carboidratos *versus* proteínas disponíveis no intestino grosso pode favorecer a mudança de padrão fermentativo de sacarolítico para proteolítico. Esta mudança é acentuada por altas concentrações de amônia resultantes da hidrólise de ureia mediada por bactérias. Com isso, ocorre a elevação do pH, o que favorece o crescimento de outras espécies de microrganismos proteolíticos (BAMMENS et al., 2003).

O tempo de trânsito colônico é prolongado em pacientes com DRC. Como consequência, grandes porções do cólon permanecem privadas de carboidratos, o que favorece também a transição de microbiota (de sacarolítica para proteolítica) nestas porções (CUMMINGS et al., 1979; LEFEBVRE et al., 2001; WU et al., 2004).

O intestino grosso tem sido reconhecido como uma importante fonte de retenção de solutos urêmicos na DRC, como demonstrado na Figura 01.

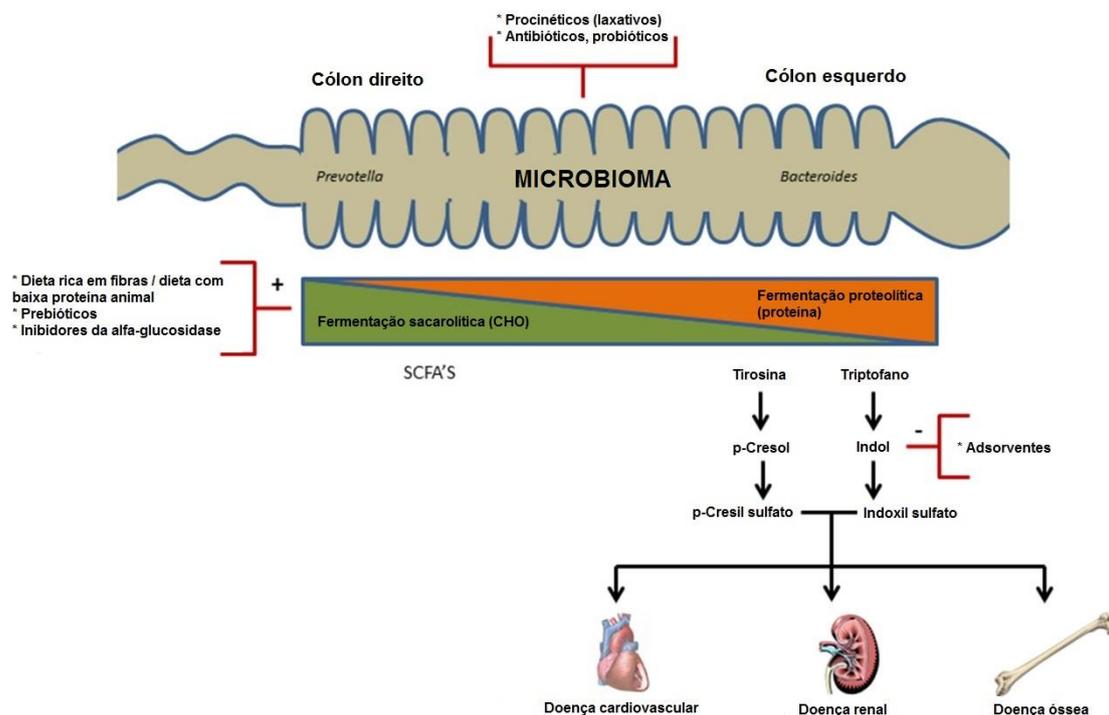


Figura 01: Fisiopatologia da retenção de solutos urêmicos no cólon (ARONOV et al., 2011)

Os principais metabólitos urêmicos oriundos do metabolismo colônico de bactérias são os sulfatos p-cresil e indoxil (ARONOV et al., 2011). O sulfato p-cresil é oriundo do metabolismo da tirosina e posterior conjugação com o sulfato endógeno; ao passo que o indoxil provém da fermentação do triptofano e conjugação posterior (MEYER; HOSTETTER, 2012).

Estudos com pacientes em diversos estágios de DRC apontam os subprodutos supracitados como favorecedores de doenças cardiovasculares, progressão da DRC e aumento da mortalidade nos pacientes acometidos (BAMMENS et al., 2006; BARRETO et al., 2009; MEIJERS et al., 2008; MEIJERS et al., 2010; WU et al., 2011). P-cresil sulfato e indoxil sulfato também aumentam o estresse oxidativo nos pacientes, o que acelera a progressão da DRC (MOTOJIMA et al., 2003; DOU et al., 2007). Além disso, por possuírem características de forte ligação a proteínas, estes metabólitos são pouco removidos pelas técnicas dialíticas convencionais (MEYER et al., 2004).

2.5 Prebióticos

Os prebióticos são ingredientes alimentares não digestíveis (PAN et al., 2009) cujos efeitos mais destacados estão relacionados a sua capacidade de influenciar seletivamente o crescimento e/ou atividade de um número limitado de bactérias do trato digestivo (BOEHM; MORO, 2008) e promover o crescimento e atividade de bactérias benéficas (bifidobactérias, por exemplo) (BERGEN; WU, 2009).

A utilização de prebióticos e probióticos (microrganismos vivos, simbióticos, que melhoram a higidez do paciente) em pacientes azotêmicos ainda é pouco estudada e os efeitos clínicos pouco compreendidos. Apresentações veterinárias (Azodyl[®]; Vetoquinol, Lure

Cedex, França) combinando prebióticos *Psyllium husk* e probióticos das espécies *Enterococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium longum* estão disponíveis no mercado europeu. Porém em estudo controlado conduzido por Rishiniw e Wynn (2011) para tratamento de felinos azotêmicos portadores de DRC não houve resultado satisfatório de redução dos níveis séricos de compostos nitrogenados, ainda que em estudo sem controle os resultados clínicos tenham se mostrado promissores.

Quitosana, um subproduto da desacetilação da quitina oriunda de exoesqueleto de crustáceos, têm sido apontada como redutora da azotemia em humanos e felinos com DRC espontânea (JING et al., 1997; WAGNER et al., 2004; SAVICA et al., 2009).

A quitosana é capaz de se combinar com toxinas urêmicas de característica ácida, favorecendo uma maior excreção das mesmas (JING et al., 1997; YOSHIMOTO et al., 1995). Também foi citado o efeito de redução da fosfatemia por este suplemento, bem como do carbonato de cálcio e citrato de potássio (WAGNER et al., 2004; BROWN et al., 2008). Recentemente, algumas apresentações específicas para cães e gatos (Renadogs[®] e Renacats[®], respectivamente; Candioli, Itália) chegaram ao mercado com a proposta de controlar a azotemia e a hiperfosfatemia em pacientes portadores de DRC. Zatelli et al. (2012) relataram que a suplementação com a associação comercial quando combinada ao uso de dieta específica para cães nefropatas resultou em melhoria da condição clínica dos animais, além de possibilitar estabilização dos níveis de creatinina sérica pelo dobro do tempo e redução da taxa de mortalidade em comparação com os animais do grupo controle.

A lactulose, um dissacarídeo formado pela reação entre frutose e galactose, representada quimicamente como 4-O-β-D-galactopiranosil-D-frutose, é considerada um prebiótico, pois aumenta a capacidade fermentativa de populações de *Lactobacillus* e estas diminuem competitivamente a microbiota produtora de urease, reduzindo a absorção de amônia (SCHUMANN, 2002).

Uma vez ingerida, a lactulose não é absorvida pelo trato gastrointestinal e nem é hidrolisável pelas enzimas intestinais, devido à ausência da enzima específica - a lactulase (HOLZ; MIDDLETON, 2005). Desta forma, o açúcar chega ao cólon praticamente inalterado, onde é fermentado por bactérias sacarolíticas, produzindo ácido lático e pequenas quantidades dos ácidos acético e fórmico. Os metabólitos gerados a partir da degradação do dissacarídeo acidificam o lúmen intestinal, transformando a amônia em amônio, e potencializando o efeito osmótico do mesmo, gerando um acúmulo e penetração de líquido no bolo fecal, o que leva a uma fluidificação das fezes, e eliminação do conteúdo intestinal. Apenas 3% da dose administrada por via oral é absorvida no intestino delgado. A porção de lactulose absorvida é excretada através da urina em até 24 horas¹.

Sunvold et al. (1995) afirmaram que a ingestão de lactulose aumenta a produção de ácidos graxos de cadeia curta na digesta colônica. O aumento da fermentação colônica induzida pelo fármaco causa queda do pH na fase líquida da digesta, o que favorece a conversão da amônia produzida pelas bactérias (NH₃) em íons amônio (NH₄⁺) (MASON, 1984; HEIJNEN et al., 1993). A amônia colônica é convertida em uréia pelo fígado e excretada subsequentemente pelos rins (POMARE et al., 1985).

Dentre as reações adversas da lactulose podem ser observadas flatulência, meteorismo, distensão abdominal, cólicas e diarreia. O produto está contraindicado para pacientes portadores de hemorragias retais não identificadas ou obstruções intestinais. Por conter em sua formulação pequenas porções de lactose e galactose de baixo valor calórico, o fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos ou portadores de shunt portossistêmico, pois a absorção destes açúcares pode ocorrer. A lactulose não deve ser administrada concomitantemente com neomicina em virtude da eliminação de bactérias

¹ Informações técnicas Pentacac[®]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/4053/pentalac.htm>

colônicas e inviabilização da degradação do açúcar; bem como o uso de fármacos indutores de hipocalcemia ou hipomagnesemia, uma vez que com o maior afluxo de líquidos ao interior do lúmen intestinal há maior possibilidade de perda destes eletrólitos na defecação. E ainda, pacientes idosos, tratados por mais de 6 meses com o fármaco; ou debilitados devem ser constantemente monitorados pela possibilidade de grande redução das concentrações séricas dos eletrólitos cloreto (Cl⁻), potássio (K⁺) e bicarbonato (CO₃⁻²)².

O dissacarídeo formado pela reação entre frutose e galactose é utilizado na prática médica como alimento funcional (DE PRETER et al., 2006) visando o controle da produção de uréia e amônia em pacientes humanos com insuficiência hepática há mais de 50 anos (THOMPSON; VISEK, 1963; AL SIBAE; MCGUIRE, 2009). Recentemente foi relatada a utilização de lactulose e probióticos, isoladamente e em associação, em um cão acometido por anomalia vascular portossistêmica congênita (BRUM et al., 2007).

Em estudo realizado por Chen et al. (2013), a utilização continuada de lactulose por via oral apresentou potenciais de redução da população patogênica de *Escherichia coli* e aumento da população de diversas espécies de *Lactobacillus*. Além disso, a produção intestinal de hidrogênio molecular (H₂) demonstra um potencial anti-inflamatório e antioxidante do prebiótico através da redução dos níveis de espécies reativas de oxigênio.

Tayebi et al. (2014) demonstraram que a utilização continuada de lactulose em humanos portadores de DRC nos estágios III e IV cursou com a redução sérica dos compostos nitrogenados e ácido úrico, com pouca interferência nos valores séricos de albumina e paratormônio intacto. Para as avaliações relativas ao perfil mineral (Ca e P), não houve diferença significativa entre os momentos antes e depois do tratamento.

Em experimento realizado por Pereira et al. (2014) utilizando 12 cães da raça Beagle não azotêmicos submetidos ao tratamento continuado com lactulose oral por 30 dias, observou-se a redução significativa da fosfatemia nos cães tratados; além de redução de compostos nitrogenados assim como citado por Tayebi et al. (2014) para pacientes humanos.

A lactulose também está relacionada com efeitos no perfil mineral dos pacientes. Em estudo conduzido por Heijnen et al. (1993) utilizando ratos, o prebiótico estimulou a absorção intestinal de Mg, explicada pela redução do pH da digesta ileal, que conduz ao aumento da solubilidade do Mg e, conseqüentemente, aumenta sua disponibilidade para absorção. Quanto à absorção de Ca e Mg, Beynen et al. (2001) observaram que a inclusão de lactulose na dieta teve efeito estimulatório na absorção dos dois minerais em cães saudáveis. Os autores atribuíram este fenômeno ao aumento da disponibilidade dos minerais em pH baixo. Quanto à fosfatemia nos cães testados não houve redução significativa, provavelmente porque a solubilidade do P é menos afetada que as do Ca e Mg pelo pH.

² Informações técnicas Colonac® - disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/7463/colonac.htm>

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este projeto foi submetido para avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de animais em Pesquisa – CEUA/UFRRJ (Protocolo nº 3010071015 – Anexo 01) conforme a Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008.

3.1. Animais

Foram avaliados 21 cães, machos e fêmeas, com idade entre cinco e quinze anos, de diferentes raças; atendidos no Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UFRRJ e uma clínica veterinária particular localizada em Nova Iguaçu, região metropolitana do Rio de Janeiro; portadores de DRC em estágios II ou III (IRIS, 2013 – Quadro 01), sem infecção urinária (urocultura negativa) e com parâmetros bioquímicos estáveis.

A inclusão dos pacientes foi realizada com a anuência dos proprietários; que foram devidamente esclarecidos sobre o delineamento experimental e informados que o medicamento já foi testado em cães normais e doentes, bem como sobre o possível efeito colateral relacionado à fluidez das fezes. Um consentimento livre e esclarecido foi assinado (Modelo – Anexo 02) antes do início do protocolo experimental e os procedimentos foram realizados apenas mediante autorização dos proprietários.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de tratamento, e nenhum dos animais estava em tratamento para enfermidades prévias.

3.2. Avaliação preliminar, constituição dos grupos e periodicidade

Os animais ao serem atendidos foram submetidos à avaliação clínica (Anexo 03) de acordo com a abordagem semiológica descrita por Carvalho (2008) e foram realizados exames complementares como hemograma, bioquímica sérica (ureia, creatinina, cálcio ionizado, fósforo, albumina, sódio e potássio), uroanálise, relação proteína/creatinina urinária, urocultura com antibiograma e ultrassonografia abdominal (MELO et al., 2006). Como valores de referência, foram utilizados os parâmetros descritos por Kaneko et al. (2008).

Após a primeira avaliação clínica e análise dos resultados dos exames, os pacientes foram medicados conforme as alterações clínicas e laboratoriais encontradas e reavaliados periodicamente por tempo variável. Após estabilização do quadro clínico, os animais foram reavaliados com intervalo de 30 dias e esta nova avaliação foi utilizada para estadiamento (IRIS) dos animais a serem inseridos no tratamento experimental. Foram considerados para inclusão nos grupos o histórico e as concentrações séricas de ureia ($\geq 60,0$ mg/dL de sangue) e creatinina (1,50 – 4,9 mg/dL) e densidade urinária diminuída (hipostenúria - ≤ 1.015). Os animais que durante o período de acompanhamento prévio ao período experimental não mantiveram os parâmetros desejados não foram incluídos.

Animais de qualquer um dos grupos que mantiveram relação proteína/creatinina urinária acima de 0,5 mantiveram tratamento com inibidor da ECA (Benazepril - Fortekor[®]; Novartis Saúde Animal; Barueri; São Paulo), na dose de 0,5 mg/Kg, a cada 24 horas, como estabelecido no período prévio ao início do experimento (POLZIN, 2007). Nenhum dos pacientes recebeu qualquer tipo de quelante de P ou fluidoterapia durante o período experimental.

Os animais foram medicados pelos proprietários por um período de 28 dias utilizando os protocolos terapêuticos que incluíram (T1 e T2) ou não (T3) o uso de lactulose³ na dose de 0,5 ml/Kg (333,5 mg/Kg) a cada 12 horas (VIANA, 2013).

³ Colonac[®]; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais

Grupos de tratamento nos quais os pacientes foram distribuídos (Anexos 04, 05 e 06):

Tratamento I - T1 (n=7): ração específica para cães nefropatas (Total Equilíbrio Renal[®]) e lactulose (Colonac[®]; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg), em intervalos de 12 horas, durante 28 dias.

Tratamento II – T2 (n=7): ração específica para cães nefropatas (Total Equilíbrio Renal[®]), ácidos graxos poli-insaturados Ômega-3 (Ômegaderm 500[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante; suplemento vitamínico e mineral (Hemocare GP[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante e lactulose (Colonac[®]; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg), em intervalos de 12 horas durante 28 dias.

Tratamento III – T3 (n=7): ração específica para cães nefropatas (Total Equilíbrio Renal[®]), ácidos graxos poli-insaturados Ômega-3 (Ômegaderm 500[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante e suplemento vitamínico e mineral (Hemocare GP[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante.

Considerando a classificação proposta pela IRIS, os grupos T1, T2 e T3 apresentaram 2/5, 3/4, 2/5 animais IRIS II/III, respectivamente. O tratamento foi iniciado no dia seguinte à avaliação basal após estabilização (D1) e mantido sem interrupção, por 28 dias. Todos os animais foram reavaliados aos 7, 14, 21 e 28 dias objetivando a obtenção de três conjuntos de dados incluindo a (1) função renal e aspectos clínicos, (2) parâmetros hematológicos, e (3) perfil bioquímico e mineral.

Adicionalmente aos exames realizados nos dias pré-estabelecidos, parâmetros gerais como estado geral (bom – condição corporal ideal, escores 6 a 5; regular – condição corporal ideal a subalimentado, escores 4 a 3; ruim – condição corporal subalimentado, escores 2 a 1 – segundo Laflamme, 1997), apetite e ingestão de alimento e água, micção, defecação, e comportamento foram monitorados diariamente pelos proprietários e registrados em formulários próprios. Para tratamento no domicílio a medicação necessária para o período foi fornecida gratuitamente aos proprietários. Pacientes que apresentaram no decorrer do período de avaliação agravamento no quadro clínico receberam tratamento conforme o caso e foram substituídos por novos pacientes.

3.3 Amostras de sangue

Amostras de sangue foram colhidas no momento do atendimento, após estabilização do quadro clínico (D0) e novamente aos 7, 14, 21 e 28 dias, pela manhã, antes do fornecimento da ração (jejum de 12 horas), por punção da veia cefálica, utilizando seringa de 5 ml e agulha calibre 0,7 X 25 (22G 1”) ou scalp 23 G. O procedimento de coleta das amostras de sangue está demonstrado na Figura 02.

O sangue foi acondicionado em tubos à vácuo sem e com anticoagulante (EDTA - etilenodiaminotetracetato de sódio). O sangue sem anticoagulante⁴ foi mantido inclinado a 4 °C por duas horas ou até a completa coagulação e retração do coágulo. A seguir foi

⁴ Hemogard[®] K3 Vacutainer Systems, Becton Dickinson, England.

centrifugado durante 15 minutos a 1500g e alíquotas de 1,0 ml de soro acondicionadas em frascos tipo eppendorf foram armazenadas a 80 °C negativos até o momento do uso.



Figura 02: Animal do grupo de tratamento I (T1) sendo submetido à coleta de sangue por punção da veia cefálica no dia 21 (D21) do período experimental (UFRRJ, 2016)

O sangue acondicionado em frascos com EDTA⁵ foi refrigerado e encaminhado para realização de hemograma. A contagem de hemácias ou hematimetria (células x 10⁶/μL), o volume globular ou hematócrito (%), a concentração de hemoglobina (g/dL), a leucometria global (células x 10³/μL) e a contagem total de plaquetas (células/μL) foram determinadas como descrito por Jain (1986).

A morfologia eritrocitária e a leucometria específica (percentual de neutrófilos, linfócitos, eosinófilos, monócitos e basófilos) foram avaliadas em esfregaço sanguíneo corado com Panóptico Rápido, com auxílio de microscópio óptico, objetiva de 100x conforme Campbell (1994) e Walberg (2001). Os índices hematimétricos, Volume Corpuscular Médio (VCM – fL), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM - %) e Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) foram calculados considerando as contagens de hemácias, o hematócrito e a taxa de hemoglobina (JAIN, 1986).

Alíquotas de soro foram descongeladas em temperatura ambiente e analisadas em espectrofotômetro digital semiautomático⁶ (Figura 03), utilizando-se kits comerciais, segundo especificação do fabricante. As amostras foram analisadas em duplicata utilizando-se as médias de cada parâmetro para os animais individualmente.

Do soro foram determinadas as concentrações de uréia⁷ e de creatinina⁸ por método

⁵ Vacuum II®, Labnew, São Paulo, Brasil.

⁶ A15®, Biosystems, Barcelona, Espanha

⁷ Biosystems 11517 Urea-UV

⁸ Biosystems 11802 Creatinine

enzimático colorimétrico de ponto final. Os valores séricos de cálcio⁹, fósforo¹⁰, magnésio¹¹, albumina¹², ferro¹³ e ferritina¹⁴ foram determinados por meio de kits colorimétricos no Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) da UFRRJ.



Figura 03: Analisador automatizado de acesso randômico para realização de dosagens bioquímicas e turbidimétricas, por leitura fotométrica

Alíquotas de 0,5 ml de soro foram separadas e analisadas por kit colorimétrico, utilizando aparelho fotômetro de microplacas com 96 poços¹⁵ (Figura 04), no Laboratório de Pesquisas Clínicas do Instituto de veterinária da UFRRJ para determinação da capacidade total de ligação de ferro (CTLF)¹⁶.

A partir dos valores de ferro sérico e CTLF calculou-se o índice de saturação de transferrina (IST%) dividindo-se o ferro pela CTLF multiplicado por 100; e a transferrina (mg/dL) multiplicando a CTLF por 0,70.

⁹ Biosystems 11527 Calcium-MTB

¹⁰ Biosystems 11508 Phosphorus

¹¹ Biosystems 11797 Magnesium

¹² Biosystems 11573 Albumin

¹³ Biosystems 11509 Iron Ferrozine

¹⁴ Biosystems 31935 Ferritin

¹⁵ Thermo Scientific Multiskan GO, Uniscience, São Paulo, Brasil

¹⁶ Biosystems 11554 Total Iron Binding Capacity

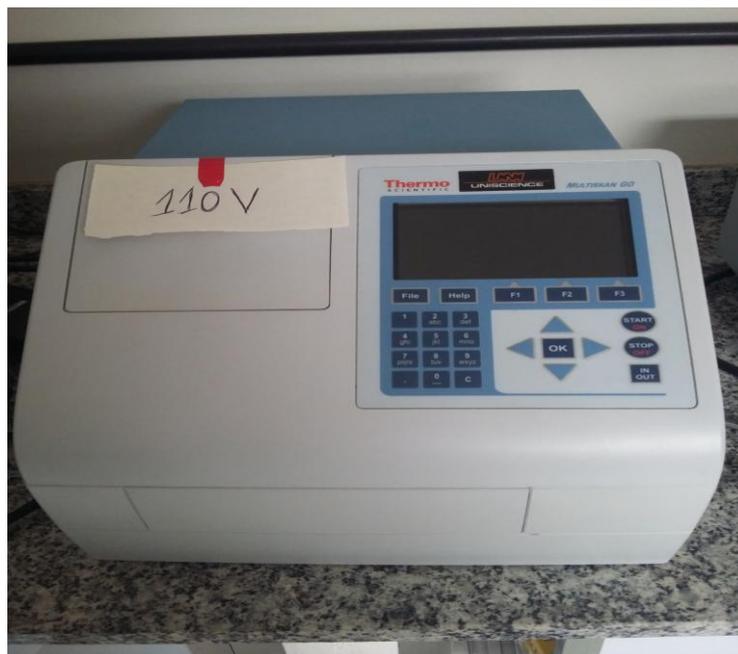


Figura 04: Fotômetro para microplacas de 96 poços utilizado para realização das análises de Capacidade Total de Ligação do Ferro (CTLF)

3.4. Análise dos resultados

Para todas as variáveis foram determinadas as médias e o desvio padrão (média \pm DP). Os dados foram avaliados quanto à distribuição normal, utilizando-se o método estatístico de Levine. Dados com distribuição normal foram comparados por meio de Análise de Variância multivariada para medidas repetidas (MANOVA, Action 3.1) (avaliação entre os grupos e nos diferentes tempos) e para determinar onde as diferenças ocorreram utilizou-se o Teste de Tukey.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Avaliação clínica

Durante o período experimental, os animais dos grupos T1, T2 e T3 mantiveram comportamento normal. As mucosas apresentaram-se brilhantes e úmidas, apesar da variação de coloração entre rosa e rosa claro, sugestivas de anemia já ao início do período de avaliação, fato este esperado para pacientes portadores de DRC (Quadro 05). Nenhum dos pacientes apresentou qualquer alteração nas ausculta cardíaca e pulmonar, bem como nas frequências cardíaca e respiratória.

No período de avaliação (28 dias) o estado geral da maior parte dos animais (81%) variou entre bom e regular, exceto nos pacientes que apresentavam doença renal mais avançada (IRIS III – creatinina entre 2,1 a 4,9 mg/dL) já no início do experimento (Quadro 06), confirmando que a perda de peso e a perda de massa muscular são diretamente proporcionais ao avanço da enfermidade (Quadro 07); sendo o escore corporal considerado um fator prognóstico para animais portadores de DRC conforme descrito por Nobre e Castro et al. (2010).

Quadro 05: Número de animais portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento durante 28 dias em relação à coloração das mucosas (normal ou pálida).

	T1		T2		T3	
	Normal	Pálida	Normal	Pálida	Normal	Pálida
D0	5	2	3	3	5	2
D7	5	2	2	3	4	3
D14	6	1	1	6	3	3
D21	4	3	2	4	4	3
D28	4	3	3	3	3	4

Normal: rosa ou vermelho claro; Pálida: rosa claro

T1 (n=7); T2 (n=7); T3 (n=7)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 – Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 – Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Quadro 06: Número de animais portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento durante 28 dias em relação ao estado geral (bom, regular ou ruim).

	T1			T2			T3		
	Bom	Regular	Ruim	Bom	Regular	Ruim	Bom	Regular	Ruim
D0	6	0	1	3	2	2	6	1	0
D7	6	0	1	3	2	2	4	3	0
D14	6	0	1	3	2	2	4	3	0
D21	5	1	1	2	3	2	4	3	0
D28	6	0	1	2	3	2	4	3	0

T1 (n=7); T2 (n=7); T3 (n=7)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 – Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 – Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Apesar de serem submetidos ao protocolo de estabilização que incluiu a hidratação antes do experimento, alguns animais não se mantiveram normohidratados ao início do período experimental (4/21 – 19% dos pacientes). Este fato pode ter correlação com a dificuldade de manutenção do equilíbrio hídrico, característico de pacientes que possuam disfunções renais. Além disso, a variação de tempo de preenchimento capilar (TPC) permaneceu entre 1 a 2 segundos na maioria dos pacientes (n = 13/21 – 61,9% dos animais), indicando normohidratação ou desidratação discreta (Quadro 08).

Sete cães apresentaram-se desidratados (7/21 – 30% - um no T1, 2 no T2 e 4 no T3) com TPC entre 2 e 3 segundos e turgor cutâneo levemente diminuído, com desidratação em torno de 6 a 8%, considerada discreta (VIANA, 2013). A desidratação ocorreu ao longo do tratamento (Quadro 08), sendo mais frequente nos D7 e D28 (11 animais no D7 e 10 animais no D28) e no D0 (4 animais). Nos dias 14 e 28 apenas um animal do T2 e um do T3 apresentaram TPC igual a 3 segundos.

Quadro 07: Evolução clínica em cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias de tratamento.

	T1			T2			T3		
	Estável	Melhora	Piora	Estável	Melhora	Piora	Estável	Melhora	Piora
D0-D7	7	0	0	5	1	1	5	0	2
D7-D14	7	0	0	7	0	0	5	1	1
D14-D21	6	0	1	4	1	2	3	2	2
D21-D28	6	1	0	7	0	0	5	1	1

T1 (n=7); T2 (n=7); T3 (n=7)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Quadro 08: Número de animais portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento durante 28 dias em relação ao grau de hidratação (normal ou desidratado).

	T1		T2		T3	
	Normal	Desidratado	Normal	Desidratado	Normal	Desidratado
D0	5	2	6	1	6	1
D7	5	2	4	3	1	6
D14	4	3	5	2	3	4
D21	4	3	5	2	3	4
D28	4	3	4	3	3	4

T1 (n=7); T2 (n=7); T3 (n=7)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Todos os animais dos grupos tratados com lactulose (T1 e T2) apresentaram fezes pastosas ao longo do período experimental, ao passo que os animais do grupo T3 tiveram fezes firmes e moldadas. Após o término da terapia os pacientes de todos os grupos

demonstraram fezes de aspecto normal. Não houve ocorrência de elementos anormais ou alteração na coloração das fezes durante o tratamento. A frequência de micção, coloração e aspecto da urina permaneceram inalterados para os animais dos três grupos ao longo do tratamento.

4.2 Hematologia

4.2.1 Eritrograma e Proteína Plasmática Total (PPT) refratométrica

Os valores de PPT foram em média superiores ao limite máximo estipulado para a espécie (Tabela 01) nos animais do T1 em todos os momentos e no T2 somente no D7. No T3 em média a PPT foi normal em todos os momentos. Segundo Lindsey (1996), a concentração total de proteína no plasma sanguíneo aumenta nos casos de desidratação bem como nas doenças crônicas. Neste estudo, ainda que todos os pacientes tivessem o grau de desidratação corrigido previamente ao início do período experimental, é possível que o aumento da PPT observado especialmente no T1 esteja relacionado com a desidratação correlacionada com a disfunção renal e/ou perda de água no conteúdo fecal em decorrência do uso do prebiótico. Contudo, a desidratação foi pouco evidente ao exame físico; apesar da ocorrência de isostenúria ou hipostenúria em todos os pacientes na avaliação prévia ao período experimental, possivelmente porque os parâmetros clínicos (turgor cutâneo, brilho de mucosas) são subjetivos, especialmente em pacientes nos estágios iniciais da doença renal.

Na desidratação, o aumento da PPT ocorre concomitantemente ao aumento do Ht, fato não evidenciado neste estudo em que a maioria dos animais apresentou Ht diminuído. Destaca-se que a anemia neste estudo pode ser ainda mais acentuada, uma vez que pode ter sido atenuada pela desidratação evidenciada em alguns animais em alguns momentos, ainda a desidratação nestes animais tenha sido caracterizada como leve ou moderada (5 a 8%).

A desidratação ocorre em virtude da ingestão hídrica insuficiente frente às perdas do organismo, pois o rim deficiente apresenta dificuldades em reabsorver água, o que gera desequilíbrio hídrico (FINCO, 1997).

O processo de desidratação celular estimula os receptores neurais do centro da sede e geram polidipsia compensatória (GONZALEZ; SILVA, 2003). Apesar destas descrições não houve relato de aumento da ingestão hídrica por parte dos tutores de nenhum dos pacientes, o que pode estar correlacionado à dificuldade em averiguar este sinal (polidipsia) nos animais.

Como esperado para pacientes nefropatas, todos os grupos apresentaram animais com Ht (Tabela 01), hemoglobina (Hg) e hematimetria (He) (Tabela 01) abaixo dos limites considerados normais para a espécie (37%, 12g/dL e $5,5 \times 10^6/\mu\text{L}$, respectivamente) em todos os momentos, e na média os valores de Ht e Hb e He foram inferiores aos de referência já no D0, mas sem diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Quinze animais (71,4% - 7 do T1, 4 do T2 e 4 do T3) apresentaram parâmetros eritrocitários (Ht, Hb e/ou He) indicativos de anemia do início ao final do período experimental. O Volume Corpuscular Médio (VCM) e a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) (Tabela 01) variaram dentro dos limites de referência para a espécie, caracterizando a anemia como normocítica normocrômica e de caráter arregenerativo que é característica em pacientes com nefropatia crônica, conforme achados experimentais de Pöppl, Gonzalez e Silva (2004).

Tabela 01: Média e desvio padrão dos valores de hematócrito (Ht), proteínas plasmáticas totais (PPT), hemoglobina (Hb), hematimetria (He), volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento (T) ao longo de 28 dias

	T	D0	D7	D14	D21	D28	Referência*
Ht	T1	28,3±7,3	29,0±5,4	33,1±6,4	28,7±3,5	27,0±7,1	37 a 55 %
	T2	30,9±7,9	32,6±9,6	31,9±9,3	36,6±14,6	30,7±10,2	
	T3	34,2±8,8	34,6±9,6	31,8±8,3	34,4±9,9	32,3±8,8	
PPT	T1	8,4±1,6	8,7±1,8	8,3±1,5	8,3±1,5	8,4±1,6	5,7-7,7 g/dl
	T2	7,0±1,3	8,0±1,1	7,5±0,8	7,4±0,7	7,3±1,2	
	T3	7,5±1,1	7,7±1,1	7,3±1,2	7,4±0,8	7,4±0,8	
Hb	T1	9,2 ± 2,7	9,3 ± 2,2	10,6 ± 2,3	9,2 ± 1,3	8,5 ± 2,2	12-18 g/dl
	T2	9,5 ± 3,1	10,1 ± 3,8	9,9 ± 3,4	10,4 ± 3,9	9,6 ± 3,6	
	T3	10,8 ± 3,1	11,1 ± 3,1	9,8 ± 2,9	10,5 ± 3,2	10,3 ± 2,8	
He	T1	4,1 ± 1,3	4,3 ± 1,2	5,4 ± 0,8	4,5 ± 1,1	4,0 ± 1,0	5,5-8,5 x 10⁶/µL
	T2	4,1 ± 0,6	4,6 ± 1,2	4,5 ± 1,4	4,9 ± 1,7	4,2 ± 1,2	
	T3	5,5 ± 2,1	4,8 ± 1,4	4,8 ± 1,0	4,7 ± 1,4	4,6 ± 1,3	
VCM	T1	67,4 ± 5,5	67,6 ± 9,6	64,0 ± 12,8	63,7 ± 10,3	67,4 ± 10,7	60-77 fl
	T2	70,1 ± 9,6	73,9 ± 4,2	72,3 ± 5,5	77,3 ± 6,8	74,1 ± 7,5	
	T3	65,4 ± 10,4	71,6 ± 2,3	67,6 ± 5,9	65,2 ± 19,2	71,7 ± 3,6	
CHCM	T1	33,6 ± 0,8	32,3 ± 1,9	31,9 ± 1,5	32,8 ± 0,5	32,0 ± 1,4	32-36 g/dL
	T2	29,9 ± 2,9	30,6 ± 2,8	31,0 ± 2,7	28,7 ± 1,5	29,8 ± 4,7	
	T3	31,2 ± 1,7	31,7 ± 0,8	31,0 ± 1,8	30,3 ± 1,8	31,6 ± 1,6	

*Jain (1993)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Segundo Sandhu et al. (2010), a utilização de AEE somente deve ser realizada em pacientes com anemia severa (< 9 g/dl de hemoglobina) ou com associação de DRC e insuficiência cardíaca; após suplementação com ferro, vitamina B₁₂ e folato. Como nenhum dos pacientes apresentou valores tão críticos no período experimental, foi instituída apenas a reposição de Fe como manejo terapêutico da anemia.

Pode-se observar que os animais do grupo tratado apenas com lactulose (T1) mantiveram as menores médias de Ht ao longo de todo período experimental quando comparado com os animais que receberam suplementos, corroborando com as descrições de Crivellenti (2015) sobre a utilização de polivitamínicos contendo sulfato ferroso como auxiliar no manejo da anemia nestes pacientes. Esta suplementação somente deve ser iniciada após a correção da desidratação, suplementação com vitaminas hidrossolúveis (vitaminas do complexo B; ácido fólico – B9 e cianocobalamina – B12), melhoria da nutrição, correção da hiperfosfatemia, redução das possíveis perdas sanguíneas no TGI e controle de possíveis estados inflamatórios.

4.1.2.2 Leucometria global, leucometria específica e plaquetometria

Na Tabela 02 observa-se que para todos os grupos, as contagens de leucócitos variaram dentro dos valores de referência para a espécie ao longo do período experimental e

sem diferença significativa entre os grupos e dias de tratamento ($p=0,8357$).

A contagem global de leucócitos apresenta íntima correlação com a atividade do sistema imunológico. Assim, pacientes nefropatas podem apresentar leucocitose pelo fato de serem mais predispostos a processos infecciosos sistêmicos ou localizados, ou como resposta orgânica frente à uremia (SHAW; IHLE, 1999). No presente estudo, os leucócitos oscilaram dentro dos limites de referência em todos os grupos e em todos os momentos não evidenciando, portanto, processos infecciosos presentes.

Assim como para os leucócitos totais, a variação média das plaquetas (Tabela 02) manteve-se dentro dos padrões de referência em todo o estudo. Apesar de possuírem quantidade de plaquetas e fatores de coagulação normais, conforme Ettinger e Feldman (2004) nefropatas crônicos são pacientes mais propensos à hemorragias e as perdas sanguíneas por disfunções e anormalidades de interação das plaquetas, fatores que podem colaborar com a ocorrência de anemia nos indivíduos.

Brovida et al. (2004) afirmaram que alterações no metabolismo intracelular de Ca nas plaquetas cursam com disfunções hemostáticas primárias e hemorragias gastrointestinais, através dos sinais clínicos de hematêmese ou melena.

Em todos os grupos a contagem de segmentados (médias) ficou dentro dos valores de referência, exceto no T3 no D14. A contagem de linfócitos e de monócitos permaneceu dentro dos valores de referência durante todo o período nos três grupos tratados.

Tabela 02: Média e desvio padrão da contagem global de leucócitos (LG) e plaquetas (plaq), neutrófilos (Neut), linfócitos (Linf), eosinófilos (Eos) e monócitos (Mon) de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento (T) ao longo de 28 dias

	t	D0	D7	D14	D21	D28	Referência
LG	T1	13,7±3,1	13,6±4,2	14,2±5,6	15,4±4,8	12,4±8,6	6,0-17,0 x10 ³ /mm ³
	T2	11,2±6,0	11,5±7,6	12,5±7,3	11,1±6,0	13,3±9,3	
	T3	14,9±6,9	15,8±9,1	16,3±12,2	13,0±5,8	13,4±4,8	
Pla ^q	T1	411±195	420±217	445±201	494±219	270±178	200-500 x10 ³ /mm ³
	T2	262±173	204±112	3421±163	266±133	319±192	
	T3	163±125	316±241	241±137	304±194	329±303	
Neut	T1	9361±3024	9460±2448	10050±3637	10431±4059	7554±4870	3000-11500 unid/μL
	T2	6583±3594	7057±4987	8597±5004	7704±4566	9137±5720	
	T3	11230±6284	10961±6590	12641±10285	9327±32600	10444±4284	
Linf	T1	2462±1861	2359±1779	2390±1850	2320±1542	2477±2639	1000-4800 unid/μL
	T2	3054±2160	2026±1690	2774±1970	2333±1678	2431±2968	
	T3	1824±768	2744±1596	2371±1727	1883±1950	1553±730	
Eos	T1	895±751	741±796	10433±1243	1429±1412	914±787	100-750 unid/μL
	T2	485±517	1219±1813	2723±218	504±771	589±694	
	T3	675±666	870±683	281±346	681±955	314±265	
Mon	T1	821±628	924±775	657±414	1089±742	1099±1062	150-1.350 unid/μL
	T2	893±790	586±587	709±613	533±325	972±817	
	T3	1005±494	1328±1292	978±578	945±525	1194±585	

*Jain (1993)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Segundo Villiers e Blacwood (2007), a neutrofilia pontual demonstrada por um animal do grupo T3 aos 14 dias de experimento pode ser correlacionada com estresse uma vez que nesta condição ocorre deslocamento de neutrófilos da reserva medular para a circulação. Para esta condição, os animais tendem a apresentar contagem de segmentados entre 15.000-25.000/ μ L; como observado neste estudo. Contudo este animal não apresentou leucograma típico de estresse com leucopenia e eosinopenia.

Com relação à contagem de eosinófilos, o T1 demonstrou médias elevadas ao longo de todo período, excetuando-se o D7 onde na média a contagem permaneceu dentro da faixa referencial. Nesta mesma coleta, as médias para os demais grupos (T2 e T3) mostrou-se aumentada, revelando eosinofilia apenas nesta etapa do experimento.

Quanto à eosinofilia, para Villiers e Blacwood (2007), é mais freqüente em felinos; sendo as doenças parasitárias, alérgicas, neoplásicas e inflamatórias focais e doença do trato urinário inferior as principais causas relacionadas. Assim, para os animais deste estudo, a eosinofilia pode representar uma resposta orgânica ao processo inflamatório crônico gerado pela DRC, porém não permite descartar que outras possíveis causas de eosinofilia tenham ocorrido nestes pacientes, o que reitera que alterações hematológicas em pacientes nefropatas carecem de maiores investigações.

Basofilia associada à eosinofilia foi um achado isolado para um paciente do grupo tratado com lactulose T1 (n=1/21 – 4,7% dos pacientes) aos 21 dias de tratamento. A basofilia é rara e; para o paciente em questão, não possui qualquer correlação com processos alérgicos ou hiperlipidemia, correlações clínicas frequentes conforme descrito por Garcia-Navarro e Pachaly (1994).

4.1.3 Bioquímica sérica

4.1.3.1 Compostos nitrogenados

Conforme demonstrado na Tabela 03 os valores séricos de ureia e creatinina em média foram elevados em todos os grupos durante todo o período, sendo a ureia no mínimo 2 vezes acima do limite de referência para a espécie (21 a 60 mg/dL – KANEKO et al., 2008) ao início do experimento. Esses valores são esperados para pacientes renais crônicos; uma vez que estes animais possuem a capacidade de excreção de compostos nitrogenados comprometida.

Tabela 03: Média e desvio padrão dos valores séricos de ureia e creatinina de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

	Ureia			Creatinina		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
<i>D0</i>	134±64	126±54	120±53	2,8±0,9	2,8±1,2	2,7±0,9
<i>D7</i>	125±61	138±67	129±63	2,7±1,2	3,1±1,5	3,0±1,6
<i>D14</i>	119±64	143±79	104±45	2,8±1,5	3,2±2,2	2,4±1,0
<i>D21</i>	121±59	141±83	101±40	2,6±1,1	3,4±2,3	2,6±1,1
<i>D28</i>	121±66	153±88	113±69	2,6±1,2	3,2±2,2	2,7±1,1
Referência*	21 a 60 mg/dl			0,5 a 1,4 mg/dL		

*Kaneko et al. (2008); IRIS (2013)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Dez animais (10/21 – 47,6%) diagnosticados com aumento de UPC na fase prévia ao experimento fizeram utilização do iECA associado ao tratamento empregado. Polzin (2007) descreveu que o tratamento com fármacos vasodilatadores objetivando o manejo da proteinúria pode acarretar elevação dos teores séricos de ureia e creatinina nos pacientes em virtude da redução da pressão intraglomerular e conseqüente redução da TFG; o que pode ser um fator de interferência nas médias dos três grupos de tratamento. Além disso, a ocorrência de desidratação discreta em treze animais (13/21 – 61,9%) também pode ser considerada um fator de elevação das médias destes parâmetros para os grupos em questão.

Apesar das variações ocorridas, não houve diferenças significativa nos valores de ureia entre os grupos e ao longo do tratamento ($p=0,5279$). Na média a ureia foi mais elevada no grupo tratado com lactulose (T1) no início do período experimental (134 ± 64 mg/dL), porém após a implementação dos tratamentos houve tendência de redução desses valores no D7 e D14 e ligeira elevação a seguir (D21). No T2 e no T3 houve um comportamento inverso, com elevação dos valores de ureia no D7 (T2 e T3) e D14 (T2). No controle da uremia, o tratamento conservador (T3) apresentou os melhores resultados, com valores mais baixos em todos os momentos.

Ao final do período (D28) houve redução das médias no T1 e no T3 enquanto que no T2 permaneceu a tendência de elevação (Figura 05). Observa-se que no T2 a ureia manteve-se mais elevada ao longo do tempo, com o maior valor aos 28 dias. Neste contexto, o tratamento unicamente com lactulose (T1) foi mais efetivo em manter a uremia mais baixa, sendo os valores decrescentes no início do tratamento, quando nos demais grupos a azotemia aumentou. No grupo tratado com lactulose, ácidos graxos polinsaturados ômega 3 e sulfato ferroso os valores de ureia foram os mais elevados dos sete aos 28 dias. Este fato pode ser correlacionado à tendência de aumento da população de bactérias sacarolíticas em animais tratados apenas com lactulose (T1) frente à população de bactérias proteolíticas conforme as descrições de Vince et al. (1978) e posteriormente por Vince et al. (1990); enquanto no grupo tratado com suplementos (T2), a presença de outros componentes pode ter afetado a tendência de mudança de microbiota e conseqüentemente dos produtos de fermentação; fatos estes que reiteram a importância do estudo da microbiota intestinal em cães portadores de DRC.

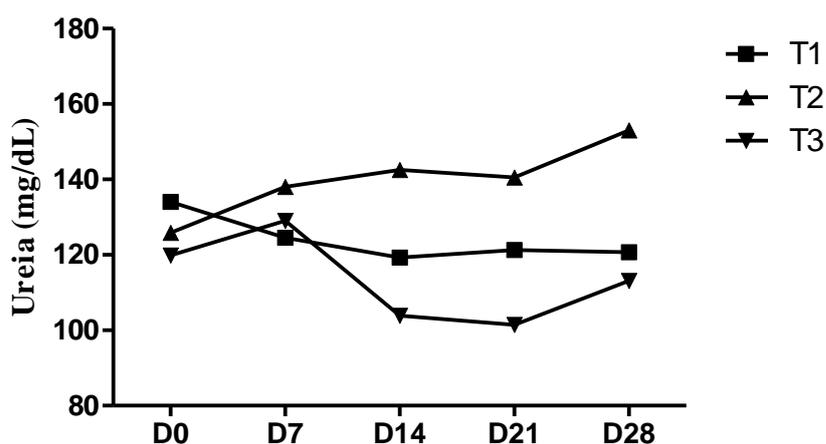


Figura 05: Variações das médias de ureia ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental.

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 – Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 – Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Apesar de não haver um fármaco específico para o tratamento de cães nefropatas crônicos, os resultados obtidos neste estudo evidenciaram bons resultados com a terapia conservadora (T3), uma vez que neste grupo foram observados os valores mais baixos e as menores médias para a ureia sérica em todos os momentos, com exceção do D7 onde a média do grupo tratado apenas com lactulose (T1) foi discretamente menor. Esses resultados estão de acordo com observações de Roudebush et al. (2010); Polzin (2011) e Polzin (2013), que sugerem que o manejo dietético e correção dos demais desequilíbrios correlacionados à DRC através do emprego de fármacos que tratem cada um destes pontos-chave possibilitam a redução de compostos nitrogenados para os pacientes tratados. Todos os autores citados acima utilizaram protocolos contendo ração específica para nefropatas e suplementação com ácidos graxos ômega 3, como o estabelecido para o T3 no presente experimento.

Os teores séricos de creatinina (Tabela 03), na média foram semelhantes entre os grupos ao início do período experimental (D0), influenciado pelos critérios de inclusão no estudo. No entanto, nos momentos seguintes houve divergência no comportamento desse metabólito. Nos animais tratados somente com lactulose (T1) a ureia diminuiu do D0 ao D7 e se manteve estável até os 14 dias de tratamento, com discreto decréscimo a seguir e novamente estabilização na última semana. No tratamento conservador (T3) e sua associação com lactulose (T2) as médias se elevaram no D7, mantendo-se a tendência de elevação até o D21. No T3 a creatinina decresceu aos 14 dias e a seguir manteve-se em ligeira elevação até o final do período de avaliação (Figura 06). Para este parâmetro, apesar das variações evidenciadas não houve diferença significativa entre os tratamentos e nos momentos de avaliação ($p=0,1347$).

Para resultados menos satisfatórios com a associação de lactulose e o tratamento conservador (T2) sugere-se que os ácidos graxos ômega 3 e/ou o íon ferro (sulfato ferroso) tenham atuado sobre a microbiota colônica limitando o efeito acidificante da lactulose, o que não ocorreu a redução da ureia sérica.

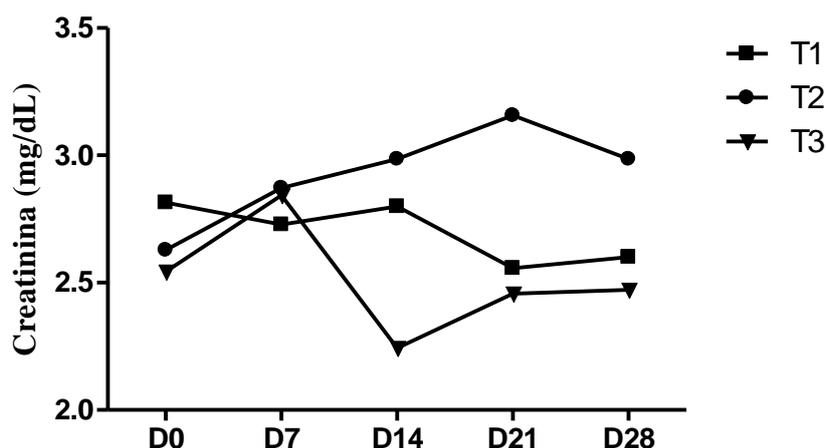


Figura 06: Variações das médias de creatinina ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental.

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Para os pacientes deste estudo não houve diferença significativa nos níveis de ureia e

creatinina, ainda que no T2 os valores tenham se elevado e permanecido mais elevados do D7 ao final do tratamento, e do decréscimo da creatinina no T3 aos 14 dias, que pode representar importante significado clínico para cada indivíduo. Apesar de não ocorrer diferença significativa entre os tratamentos, houve tendência de redução das médias para o grupo tratado com lactulose como observado por Tayebi et al. (2014) em humanos. Assim, o tratamento com lactulose pode ser instituído com avaliação criteriosa de resposta caso seja proposta esta terapêutica. Além disso, não é possível supor uma melhoria na TFG para estes pacientes, uma vez que ao final do período experimental, os três grupos apresentaram valores de creatinina semelhantes às médias obtidas do D0 o que sugere que os tratamentos foram semelhantes aos 28 dias.

Como descrito por Polzin (2011) e Elliot e Grauer (2014) pacientes nefropatas desenvolvem várias alterações no curso da doença sendo a anemia, a hipoalbuminemia, e a hiperfosfatemia; além de distúrbios endócrinos e da pressão arterial as principais. Apesar dos resultados semelhantes quanto ao controle de compostos nitrogenados no sangue a terapia conservadora empregada no grupo T3, mostrou-se uma melhor opção; uma vez que, por abordar diversas disfunções, pode melhorar a qualidade de vida em comparação ao tratamento com lactulose exclusivamente.

4.1.3.2 Cálcio, fósforo e magnésio

A calcemia no grupo tratado com lactulose (T1) esteve elevada desde o início do tratamento, sendo os valores obtidos acima do limite fisiológico (11,3 mg/dL) em todos os momentos (Tabela 04), assim como ocorreu no T3 dos sete aos 28 dias. O valor máximo (média) foi observado no T1 aos 21 dias, quando houve diferença significativa ($p=0,0081$) em relação ao T2 e T3.

Tabela 04: Média e desvio padrão dos valores séricos de cálcio, fósforo e magnésio de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

		<i>D0</i>	<i>D7</i>	<i>D14</i>	<i>D21</i>	<i>D28</i>	<i>Referência*</i>
Cálcio	T1	14,5±2,2	15,5±2,0	15,9±2,7	17,3±1,8 ^A	16,7±1,3	9,0 a 11,3 mg/dl
	T2	10,8±3,2	11,8±3,4	11,0±4,2	11,6±4,3 ^B	11,2±3,1	
	T3	10,5±5,6	12,8±2,2	12,4±2,4	12,8±2,8 ^B	13,3±2,6	
Fósforo	T1	5,6±2,3	5,3±2,6	5,4±2,7	5,3±2,0	6,3±2,6	2,6 a 6,2 mg/dL
	T2	6,0±2,7	7,0±3,4	7,7±4,5	7,0±3,2	7,4±4,1	
	T3	6,3±1,7	6,9±3,0	6,1±1,6	5,7±2,1	6,7±2,9	
Magnésio	T1	1,5±0,3	1,6±0,5	1,56±0,5	1,6±0,4	1,7±0,5	1,8 a 2,4 mg/dl
	T2	1,6±0,6	1,8±1,1	2,3±1	1,7±0,4	1,9±1	
	T3	1,1±0,3	1,9±0,3	1,6±0,6	1,7±0,5	1,8±0,7	

*Kaneko et al. (2008)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Variáveis seguidas de letras diferentes na mesma linha diferem significativamente entre os grupos estudados ($P<0,05$)

Como demonstrado na Figura 07 animais de todos os grupos apresentaram aumento da calcemia entre 14 e 21 dias de tratamento, sendo esta elevação menor no T3. Considera-se que os teores séricos de Ca possam estar aumentados, diminuídos ou normais em pacientes

azotêmicos. Concentrações de Ca superiores à 13,2 mg/dl em pacientes azotêmicos como observado nos animais do T1 e no T3 no D28 devem ser investigadas pois, nestas situações, a hipercalcemia pode ser a causa e não a consequência do mau funcionamento renal (ELLIOT; GRAUER, 2014).

Neste trabalho as médias de Ca foram maiores em animais tratados apenas com lactulose (T1). Estes resultados corroboram com o estudo de Beynen et al. (2001) onde se concluiu que a alteração do pH colônico, tendendo à acidez, em cães tratados com lactulose por via oral favorece a absorção de Ca; o que pode elevar a calcemia em pacientes tratados. No entanto, concentrações séricas de Ca elevadas podem culminar com a mineralização de tecidos moles incluindo os rins conforme descrito por Lippi et al (2014). Os mesmos autores afirmam ainda que pacientes com níveis aumentados do produto Ca-P possuem altos índices de morbidade e mortalidade em relação à animais nos quais o produto esteja em níveis menores. Este processo de calcificação pode agravar a doença, uma vez que a deposição intensa de Ca no parênquima renal, bem como nos túbulos, pode reduzir a capacidade de realização de funções inerentes aos néfrons; reduzindo assim a TFG e, conseqüentemente, a função renal.

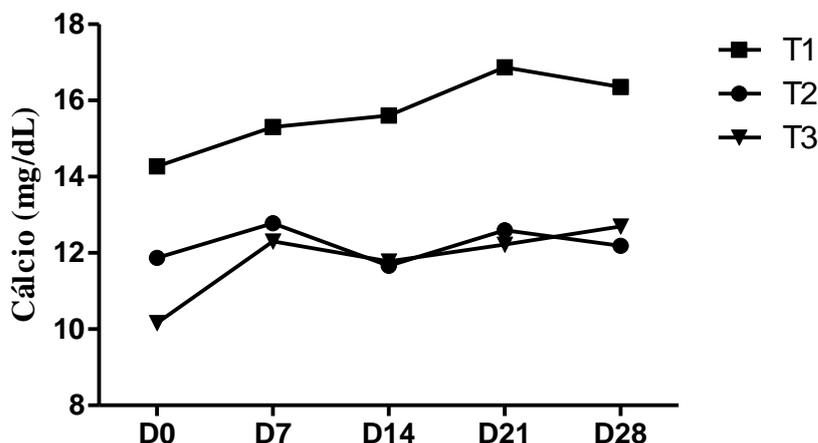


Figura 07: Variações das médias de cálcio sérico ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental.

T1 - lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

O processo de calcificação da parede vascular pode alterar de maneira significativa a hemodinâmica em pacientes nefropatas, através da ocorrência de hipertensão arterial, hipertensão pulmonar e distúrbios circulatórios como conseqüências finais. Estas ocorrências possuem correlação com a calcificação do miocárdio e valvas cardíacas como relatado por Foster (2016). Apesar de Pouchelon et al. (2015) terem descrito estas alterações, a prevalência e a relevância da calcificação de tecidos moles em cães hipercalcêmicos não estão completamente estabelecidas. Nenhum dos animais avaliados apresentou sinais de distúrbios de sistema cardiovascular ao longo do período experimental, apesar da hipercalcemia persistente; porém acompanhamento de pressão arterial e ecocardiograma seriam avaliações valiosas, pois mesmo na ausência de sinais cardiovasculares, alterações cardiológicas poderiam ocorrer para estes pacientes.

Na média os teores séricos de P para os três grupos permaneceram dentro dos valores

de normalidade para a espécie e não houve diferença significativa entre os grupos e tempos de tratamento ($p=0,4538$).

Neste estudo, investigou-se os teores séricos de Ca, P e Mg, pressupondo um efeito da lactulose sobre a absorção do Ca e redução da fosfatemia, contudo a redução da fosfatemia não ocorreu como esperado, apesar dos menores valores de P no T1, não houve diferença significativa em relação aos demais tratamentos. Pontualmente pode-se observar que para o grupo T1 houve redução da fosfatemia no D7 e no D14 e os valores se mantiveram mais baixos até o final do tratamento (D28) quando foi observado um ligeiro aumento nas médias dos três grupos. Estes resultados se opõem aos resultados obtidos por Pereira et al. (2014) para cães não azotêmicos tratados com lactulose por um período de 28 dias, onde para a população estudada o prebiótico em questão seria um bom adjuvante para redução da fosfatemia.

O controle da fosfatemia é de extrema importância para diminuir a progressão da DRC, porém apenas a restrição da ingestão não é suficiente para desacelerar a evolução da enfermidade. Brown et al. (1991) confirmaram que a restrição da ingestão de P associada com a ingestão moderada de proteínas de alto valor biológico, aumenta a sobrevivência de cães com DRC. De acordo com a IRIS (2009) pacientes com níveis séricos de P estáveis entre 6,6 e 7,8 mg/dL apresentam mortalidade 13% maior que animais onde a fosfatemia flutua dentro dos valores de referência. Em pacientes com valores de P entre 7,9 a 16,9 mg/dL, como no T1 deste estudo, a taxa de mortalidade é 34% maior.

Conforme relatado por Beynen et al (2001) a absorção de P é pouco afetada pelo pH colônico. Assim, a alteração gerada pelo tratamento com lactulose não interfere na absorção intestinal deste mineral; e, portanto, não gera diferenças nas médias dos grupos, independente do tratamento empregado. Os resultados obtidos neste estudo reiteram o observado por Tayebi et al. (2014) em humanos, onde os pacientes tratados com lactulose por via oral não apresentaram alteração dos perfis minerais de P durante o período de avaliação. No entanto contrariam resultados de Pereira et al. (2014) onde foi observada redução da fosfatemia em cães não azotêmicos submetidos aos tratamentos com o prebiótico por via oral por 28 dias. Apesar de não haver diferença significativa entre os tratamentos e tempos pode-se observar pela Figura 08 que houve uma redução da fosfatemia no D7 para o grupo T1 quando nos demais tratamentos a fosfatemia aumentou nesse período. No T3 a fosfatemia diminuiu entre sete e 21 dias e em todos os tratamentos houve aumento do P sérico entre D21 e D28.

O controle dos desequilíbrios no metabolismo de Ca e P no paciente nefropata é um dos pontos mais críticos. A complexa interação entre estes dois minerais envolve uma interação hormonal muito delicada, além de culminar com consequências em outros sistemas, que não o urinário. Apesar de todos os pacientes serem portadores de DRC, as médias do P sérico nos três grupos se mantiveram dentro dos valores referenciais estabelecidos por Kaneko et al. (2008). Este fato pode estar relacionado com a utilização de animais em estágios iniciais da enfermidade (IRIS II) ou regulação normal, sem ocorrência de hiperparatireoidismo secundário renal nos pacientes.

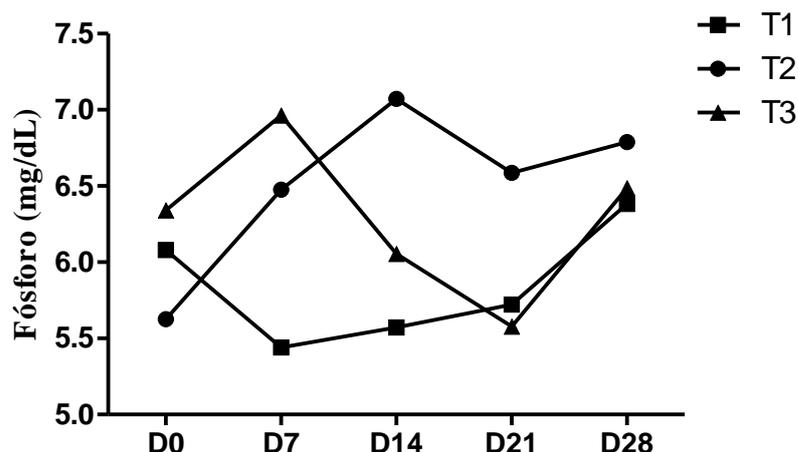


Figura 08: Variações das médias de fósforo ao longo do tempo para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

As médias dos teores séricos de Mg para os três grupos mostraram-se próximas no D0 com pouca variação ao longo do período experimental (Tabela 04); exceto para o grupo T2 onde na terceira semana (D14) houve aumento marcante em relação aos demais tratamentos (T1 e T3), mas sem diferença significativa entre os grupos e tempos ($p=0,7092$). Para os animais deste estudo pode-se observar que os níveis séricos de Mg permaneceram normais ao longo do período experimental (Figura 09), com flutuações dentro do intervalo de referência para a espécie, exceto no T3 no D0 onde o Mg foi baixo (1,1 mg/dL).

Observa-se que os valores de Mg foram mais estáveis no T1 onde a calcemia foi mais elevada. Estes dados são um contraponto à descrição de Polzin et al. (2005), que apontaram para a ocorrência de hipermagnesemia em cães nefropatas, pelo menos para os graus da IRIS abordados neste experimento. Os dados também se opõem à descrição de Kawano (2002) quanto à correlação íntima de hipomagnesemia com a ocorrência de hipertensão arterial, uma vez que animais nos estágios II e III da DRC podem ser hipertensos, mesmo apresentando níveis séricos de Mg normais.

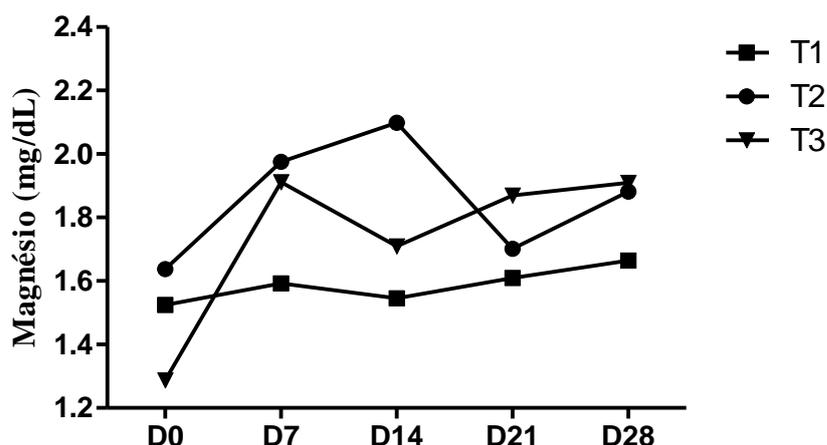


Figura 09: Variações das médias de magnésio para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Não se conhece nenhum mecanismo hormonal específico de controle do Mg sérico, mas há evidências de que hormônios calciotrópicos podem ter participação no metabolismo do Mg. Heinhart et al. (1988) sugeriram que o PTH pode afetar o metabolismo do Mg limitando o limiar renal de absorção e diminuindo sua excreção renal. Por outro lado, o PTH aumenta a reabsorção óssea do Mg e incrementa a concentração plasmática. Neste caso, como a concentração óssea de Ca é muito maior que a de Mg, a reabsorção de Ca é muito maior que a de Mg. Assim, é evidenciado o papel dos rins no controle da hipermagnesemia, mas não havendo um mecanismo hormonal específico e sólido para recuperar a hipomagnesemia, o controle da concentração sérica é quase totalmente dependente do ingresso oral e absorção intestinal do Mg. Dessa forma, justifica-se os valores normais de Mg em todos os grupos experimentais na maioria dos momentos de avaliação. Contudo o Mg sérico apresentou-se abaixo e acima dos limites de referência, no T3 no D0 e no T2 no D14, respectivamente.

A hipomagnesemia observada no T3 no início do experimento pode resultar de um ou mais dos seguintes mecanismos: redistribuição, ingestão reduzida, redução da absorção intestinal, aumento da perda gastrointestinal e aumento da perda renal. Hipomagnesemia é ocasionalmente observada na DRC devido a uma perda de Mg renal (TORRALBO et al., 1993; SWAMINATHAN, 2003). Uma variedade de drogas incluindo antibióticos e diuréticos inibem o transporte e causam a depleção de Mg (ELISSON, 2008).

Por outro lado, o valor de $2,3 \pm 1$ mg/dL observado no T2 no D14 pode ter significado clínico em alguns animais específicos, visto que em geral a hipermagnesemia é incomum em pacientes com a função renal preservada, sendo comum em pacientes com doença renal em fase terminal, em doentes submetidos à diálise e na insuficiência renal aguda (SWAMINATHAN, 1998). A concentração sérica de Mg é normalmente mantida até que a TFG desça abaixo de 30 mL/min. No entanto, pode ocorrer hipermagnesemia grave, especialmente se forem utilizados medicamentos contendo magnésio (HUTCHISON et al., 1993). Como rins normais podem excretar grandes quantidades (250 mmol/d) de magnésio hipermagnesemia é rara na ausência de insuficiência renal (WHANG; RYDER, 1990; HUEY et al., 1995).

Como descrito por Touyz e Schiffrin (2004), pacientes com estresse oxidativo em

virtude da progressão da DRC podem se beneficiar das propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do Mg. Nefropatas crônicos tendem a apresentar alterações imunológicas e ativação dos mecanismos pró-inflamatórios que podem favorecer a progressão da enfermidade. Assim, muitos produtos comerciais são utilizados na suplementação de minerais e antioxidantes. Rações terapêuticas para nefropatas têm seguido o mesmo princípio de nutrição funcional.

A utilização de microelementos e antioxidantes têm sido preconizadas para aumentar o tempo e qualidade de vida dos pacientes nefropatas. Valle (2014) avaliou doze animais tratados com ração para nefropatas por 90 dias e suplementados durante 60 dias; concluindo que houve tendência de aumento da TFG e redução de proteinúria, com melhoria na qualidade de excreção renal nos cães tratados. Resultados como os obtidos nos estudos recentes justificam que os mecanismos de fisiologia de minerais em cães e gatos nefropatas devem ser melhor elucidados.

4.1.3.3 Albumina

Conforme evidenciado pelas médias de albumina representadas na Tabela 06, os animais de todos os grupos apresentaram hipoalbuminemia ao início do período experimental (D0), com tendência de aumento até a terceira semana; porém ainda abaixo dos valores de referência estipulados para a espécie.

Tabela 05: Média e desvio padrão dos valores séricos de albumina de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

	Albumina		
	T1	T2	T3
<i>D0</i>	1,93±0,44	2,20±0,90	2,25±0,53
<i>D7</i>	2,02±0,59	2,55±0,90	2,40±0,42
<i>D14</i>	2,10±0,61	2,62±0,89	2,23±0,44
<i>D21</i>	2,00±0,55	2,37±1,04	2,33±0,45
<i>D28</i>	2,02±0,56	2,30±0,93	2,40±0,37
Referência*	2,6 a 3,3 g/dl		

*Kaneko et al. (2008)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

A partir do D21 houve uma tendência de diminuição da albumina, em média (Figura 10) para os grupos T1 e T2, em oposição ao grupo T3 onde houve discreto aumento da albumina sérica na última semana de tratamento (D28), porém não foi observada diferença significativa entre os grupos e momentos de avaliação ($p=0,7302$).

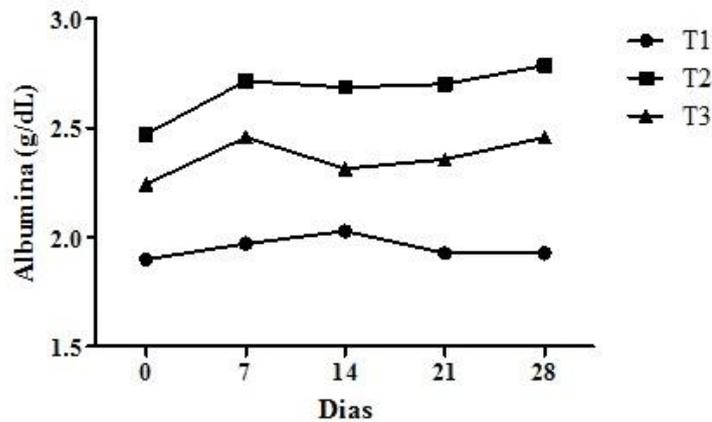


Figura 10: Variações das médias de albumina para cada grupo de tratamento (T1, T2 e T3) durante o período experimental

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

A hipoalbuminemia correlacionada à DRC em animais de companhia é bastante frequente, principalmente em pacientes que apresentem proteinúria. A enfermidade cursa com perda de peso, relacionada à desnutrição calórica, secundária à azotemia. A anorexia impede que os pacientes possam ingerir quantidades adequadas de proteínas de alto valor biológico; fato este que somado à passagem maciça de proteínas nos túbulos lesionados, culmina com déficit no metabolismo de nutrientes e mobilização de aminoácidos de grandes grupos musculares, o que resulta em perda de peso e caquexia.

Animais acometidos por hipoalbuminemia severa são propensos à síndrome nefrótica, caracterizada por edema e distúrbios tromboembólicos, correlacionados à perda de antitrombina III. Além disso, a suplementação de albumina constitui um desafio no tratamento, uma vez que não há no mercado veterinário nenhum produto que possibilite esta reposição; procedimento este que só poderia ser realizado através do fornecimento hospitalar de hemoderivados, como por exemplo, a transfusão de plasma.

Parker e Freeman (2011) relataram em estudo com cães portadores de DRC que a ocorrência de hipoalbuminemia foi estritamente correlacionada à redução do tempo de vida dos pacientes avaliados. Além disso, como descrito por Polzin (2011) dietas específicas para cães nefropatas aumentam a sobrevida dos pacientes. No presente estudo, não pode ser inferida nenhuma informação com relação ao tempo de sobrevida dos pacientes em virtude do curto período de duração do experimento. Distúrbios gastrointestinais, anorexia e proteinúria, como observado neste estudo, podem cursar com redução dos valores séricos de albumina.

4.1.3.4 Metabolismo do ferro

Conforme demonstrado na Tabela 07 em média, os teores séricos de ferro permaneceram dentro dos limites considerados fisiológicos para a espécie e a ferritina permaneceu acima do valor referencial nos três grupos desde o início do tratamento.

Tabela 06: Média e desvio padrão dos valores séricos de ferro, ferritina, capacidade total de ligação do ferro (CTLF), transferrina (Transf) e índice de saturação do ferro (Sat) de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

		<i>D0</i>	<i>D7</i>	<i>D14</i>	<i>D21</i>	<i>D28</i>	<i>Referência*</i>
Ferro	T1	84,9±40,4	77,6±35,4	77,9±28,4	63,0±35,1	67,2±23,9	33-147 µg/dL
	T2	96,5±63,2	93,5±50,0	91,9±52,5	90,4±31,2	73,9±33,9	
	T3	70,3±36,8	100,7±38,7	82,5±42,2	91,9±58,5	92,1±31,8	
Ferritina	T1	286,7 ± 120	287,1 ± 129,2	283,4±79,8	248,5±86,8	247,5±114,1	60–190 ng/mL
	T2	326,7 ± 137,8	330,1 ± 103,5	322,2±84,6	355,5±137,6	380,1±164,3	
	T3	388,9±202,3	375,2±185,6	431,2±244,6	421,0±251,2	358,5±152,6	
CTLF	T1	302,6±204,8	271,1±137	332,4±252	256,1±95,8	263,4±93,1	195-244 µg/dL
	T2	431,9±179,8	396,2±153,9	434±107,4	373,2±161,6	404,3±128,1	
	T3	355,1±176,1	372,9±163	275,0±135,6	322,9±188,1	306,5±88,3	
Transf	T1	211,8±143,4	189,8±95,9	232,7±176,5	179,3±67,0	184,4±65,2	282-386 µg/dL
	T2	302,4±125,9	277,3±107,7	303,8±75,6	261,3±113,1	283,0±89,7	
	T3	248,6±123,3	261,1±114,2	192,5±94,9	226,1±131,6	214,5±61,8	
Sat	T1	31,3±16,9	37,9±31,9	28,6±13,8	23,7±8,3	26,8±7,4	30 %
	T2	26,5±19,9	25,2±11,5	21,6±13,6	27,4±10,5	20,0±10,6	
	T3	28,1±22,8	33,3±22,1	34,3±23,6	24,5±12,9	35,1±22,4	

*Coelho et al. (2006); Marchetti et al. (2010); Pires et al. (2011)

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Os animais tratados apenas com lactulose (T1) apresentaram as menores médias de Fe a partir do D7, e de ferritina desde o início do tratamento, ambos com valores decrescentes até 28 dias. Por outro lado, os animais que receberam apenas o tratamento convencional (T3) tiveram os maiores valores séricos de Fe aos sete, 21 e 28 dias, e a ferritina foi maior nos animais deste grupo do início até os 21 dias (Figuras 11 e 12).

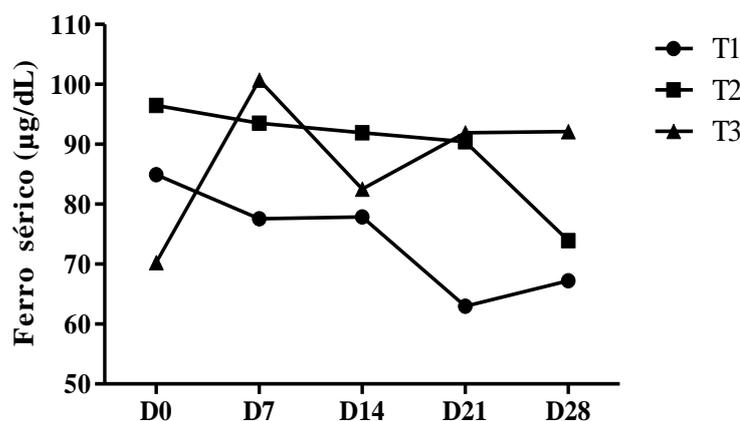


Figura 11: Ferro sérico de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

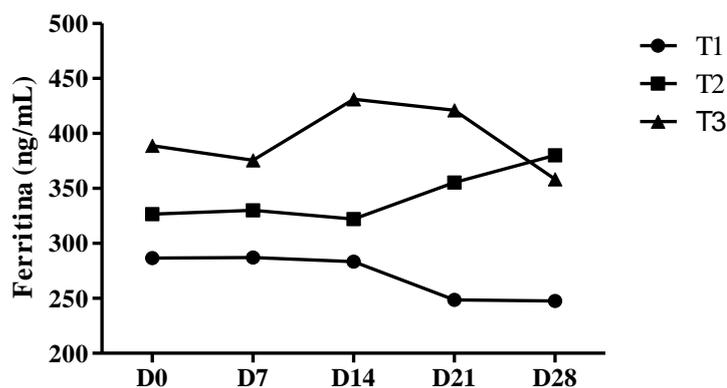


Figura 12: Ferritina sérica de cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Apesar das variações não houve diferença significativa em relação aos valores de ferro entre os grupos ($p=0,0958$) e nos diferentes tempos ($p=0,8186$), o que se justifica pela grande variação individual. Também os valores de ferritina não apresentaram diferença significativa entre os tratamentos ($p=0,0687$) e momentos de avaliação ($p=0,8563$). Contudo, os animais apresentaram em sua maioria, parâmetros hematimétricos indicativos de anemia, sendo esta caracterizada como normocítica normocrômica que é característica em pacientes com nefropatia crônica, conforme achados experimentais de Pöppl, Gonzalez e Silva (2004).

Valores normais de ferro em todos os grupos e momentos de avaliação indicam que a deficiência de ferro não é um fator causal de anemia nos animais amostrados. Contudo, a deficiência primária ou secundária de ferro é um fator frequentemente sugerido para a anemia em pacientes nefropatas. É possível que como neste estudo, pacientes com DRC em estágios iniciais não apresentem deficiência de ferro e neste caso, a fase da DRC pode ter influenciado os valores obtidos para todos os grupos. A ausência de diferença significativa nos teores de ferro entre os grupos de tratamento sugere que, pelo menos nos pacientes na mesma fase de evolução da doença não necessitam de suplementação e ainda que mais elevado nos animais suplementados, os animais que não receberam ferro suplementar apresentaram o ferro sérico em níveis satisfatórios.

Canziani et al. (2006) ao analisarem a prevalência de anemia nos diversos estágios de DRC, com ênfase à contribuição da deficiência de Fe para a sua gênese, concluíram que a deficiência de ferro é um determinante para a ocorrência de anemia em pacientes humanos com DRC na fase pré-dialítica, independente do estágio da doença. No presente estudo, pela frequência de anemia na população amostrada, esperavam-se reservas de Fe reduzidas. Contudo, os níveis séricos de Fe e ferritina se mostraram normais e elevados, respectivamente evidenciando reservas normais de ferro nestes pacientes. Por tratar-se de uma proteína de fase aguda, quando há processos inflamatórios concomitantes os valores de ferritina podem ser aumentados, influenciando a avaliação das reservas de ferro nos pacientes.

Conforme Gupta (2003), na DRC, normalmente, as concentrações séricas de ferro, transferrina e ferritina encontram-se inalteradas, mas um estado inflamatório coexistente pode resultar em redução dos valores de Fe e transferrina, ao mesmo tempo em que a ferritina aumenta nas 24 a 48 horas iniciais, com um pico no terceiro dia, e se mantém por algumas

semanas. No presente estudo, os valores encontrados para estes parâmetros poderiam ter correlação ou não com a coexistência de processos inflamatórios antes e durante o período de avaliação, sendo que os valores de Fe são reduzidos na inflamação crônica.

Rivera e Ganz (2009) que trabalharam com modelos experimentais de ADC induzida afirmaram que os níveis séricos de ferritina se elevam discretamente quando da presença de inflamação, o que pode justificar os valores bastante elevados no T3, especialmente no D14 e D15, evidenciando-se um desvio padrão grande nestes momentos.

A história e o exame físico são essenciais para a interpretação dos dados hematológicos. A produção deficiente de hemácias, a destruição excessiva e a perda sanguínea, são os três mecanismos básicos responsáveis pelo aparecimento das anemias (LORENZI, 2003) e devem direcionar a identificação do agente causal. Pela avaliação clínica e pelos achados hematológicos não foi possível concluir por nenhuma causa de anemia entre os animais avaliados.

Uma vez que a DRC consiste em uma enfermidade crônica, a anemia correlacionada à mesma também possui característica de cronicidade; o que correlaciona as descrições destes autores com os resultados deste experimento para as médias aumentadas de ferritina ao longo do tempo. Por outro lado, o aumento moderado a severo das médias acima do valor referencial para a espécie em animais de todos os grupos se opõe à descrição do nível elevado das proteínas séricas frente às inflamações crônicas, onde fatores correlacionados aos tratamentos podem influenciar positivamente o acréscimo das médias.

Os resultados obtidos para os grupos T2 a T3 poderia diferir do grupo T1, uma vez que a suplementação de ferro nestes pacientes poderia estimular significativamente a produção intracelular de ferritina, e conseqüentemente, aumentar os teores séricos desta proteína. Desta forma, estudos correlacionados ao metabolismo do Fe em pacientes nefropatas podem constituir um importante campo de pesquisa que venha a favorecer a determinação do prognóstico para estes pacientes; uma vez que hiperferritinemia e aumento de mortalidade em cães com DRC podem ser diretamente proporcionais.

Outro parâmetro indicado para a caracterização da anemia é a capacidade total de ligação do ferro (CTLF) que aumenta na deficiência de ferro, e diminui na inflamação, fornecendo assim evidências para diferenciação das duas situações (COOK, 1982). Porém, a CTLF pode se encontrar dentro da faixa de normalidade quando inflamação e deficiência coexistem, divergindo dos valores obtidos no presente estudo em que a CTLF foi alta em todos os momentos, nos três grupos (Tabela 07), sem diferença significativa entre os tratamentos ($p=0,0910$) e momentos ($p=0,8149$).

A CTLF acima dos limites descritos por Coelho et al. (2006) em todos os grupos e em todos os momentos de avaliação indica estoque adequado à alto de ferro nos animais em estudo, porém menor no grupo T1 (Figura 13), não suplementado com este mineral. Esses resultados demonstram que o fornecimento de altas concentrações de ferro através de suplementos vitamínicos para animais nefropatas requer delicado acompanhamento; e que talvez, possa ter mais efeitos deletérios que benéficos.

Besarab et al. (2000) e Sunder-Plassmann e Hörl (1995) relataram que a suplementação com ferro pode reduzir a necessidade de AEE e elevar os níveis séricos de hemoglobina em pacientes com DRC. Por outro lado, a suplementação com ferro por via oral geralmente é pouco tolerada pelo paciente e a absorção entérica do mineral também é deficiente; o que em humanos dialisados, estimula a administração de Fe por via endovenosa.

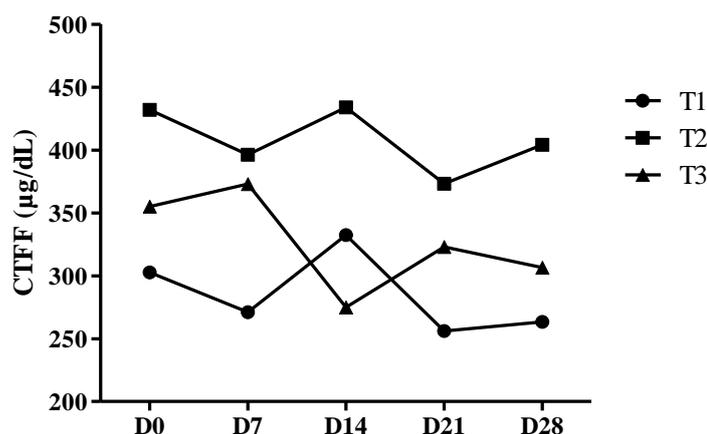


Figura 13: Capacidade total de ligação do ferro (CTLF) em cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

Diversas são as consequências do fornecimento excessivo de Fe sobre o organismo, a citar o aumento do estresse oxidativo relacionado à DRC, aumento da disfunção endotelial, aumento do risco de doenças cardiovasculares e de infecções (KUO et al., 2008; KALANTAR-ZADEH et al., 2005; BOELAERT et al., 1990). Apesar disso, Kuo et al. (2015) relataram que a suplementação de Fe em pacientes nefropatas submetidos à hemodiálise, seja por via oral ou endovenosa, reduziu em 15% o risco de morte entre pacientes que receberam agentes estimulantes da eritropoiese.

Sugere-se que a suplementação de Fe nos pacientes deve ter criteriosamente seus riscos e benefícios confrontados, pois os benefícios de sobrevida relacionada a este tratamento para pacientes nefropatas ainda permanecem indefinidos. Esta recomendação justifica-se pelos possíveis efeitos deletérios do suplemento de ferro. Como destacado por Payne (1993) e Weinberg (1993), o processo orgânico de privação de Fe disponível para bactérias pode ser considerado um mecanismo muito valioso para o sistema imunológico do hospedeiro, sendo comprovado em experimentos que a administração de Fe em animais enfermos aumenta a virulência de diversos patógenos. Griffiths (1999) descreveu a ocorrência deste fenômeno para *Aeromonas* sp., *Clostridium* sp., *Corynebacterium* sp., *Listeria* sp., *Neisseria* sp., *Pasteurella* sp., *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus* sp., *Vibrio* sp., *Yersinia* sp.; além de diversas enterobactérias a citar: *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. e *Salmonella* sp.

A saturação da transferrina que corresponde à relação entre o Fe sérico e a CTLF (Fe sérico/CTLF) foi o parâmetro com maior variação entre os grupos, normal ou aumentada em todos os momentos (Figura 14), sem diferença significativa entre os tratamentos ($p=0,4977$) e ao longo do tempo ($p=0,6952$). Esses valores indicam que a deficiência de Fe não esteve relacionada à anemia nos animais deste estudo, visto que conforme Cook (1982), elevação da saturação da transferrina entre 20% e 25% é útil para excluir a deficiência de Fe.

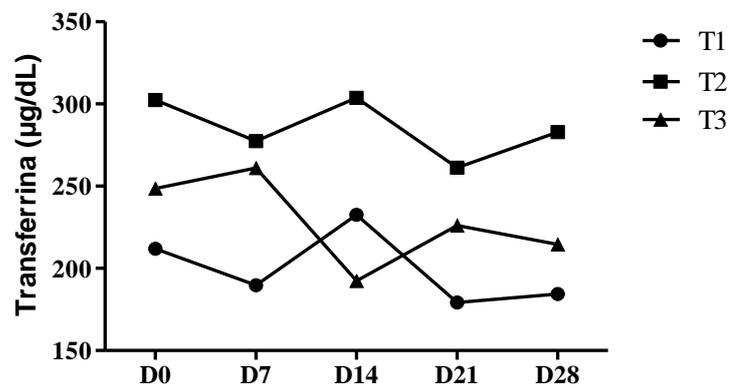


Figura 14: Transferrina em cães com doença renal crônica, submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T2 - Ômega-3 + sulfato ferroso + lactulose (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg, a cada 12 horas, por 28 dias) + ração

T3 - Ômega-3 + sulfato ferroso + ração

5 CONCLUSÕES

A lactulose não apresentou efeitos sobre as condições clínicas dos animais testados, onde variações do quadro clínico dos pacientes foram correlacionadas com a enfermidade estudada e não com o tratamento empregado para o período experimental.

A associação do prebiótico com o tratamento conservador (T2) não se mostrou benéfica, uma vez que ao final do período experimental este grupo teve aumento da ureia em relação aos demais. Este fato pode estar correlacionado com desidratação pela ação osmótica do prebiótico lactulose, o que pode agravar a azotemia.

Quanto aos níveis séricos de cálcio, a possível redução do pH colônico associada à utilização do prebiótico pode favorecer a absorção do mineral; o que pode agravar a disfunção renal nos pacientes. Desta forma, animais submetidos ao tratamento continuado com lactulose devem ser submetidos à minuciosa e periódica avaliação do perfil mineral.

Os tratamentos não afetaram a ocorrência de anemia nos pacientes; cuja característica observada revela cronicidade, evolução esperada da anemia associada à doença renal crônica e ausência de resposta à suplementação de ferro.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, supl. 2, p.84-88, 2010.
- ADAMS, L. G. Falla Renal Cronica – Enfermidades y Síndromes Clínicos. In: **The 5 minutes veterinary consult**. Baltimore: Willians & Wilkins, 1997. p.644-645.
- AL SIBAE, M.R.; MCGUIRE, B.M. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v.5, p.617-626, 2009.
- AL-BADR, W.; MARTIN, K.J. Vitamin D and kidney diseases. **Clinical Journal of the American Society Nephrology**, v. 208, n.3, p.1555-1560, 2008.
- ALMEIDA, D.C.; PEREIRA, C.S.; GRANJEIRO, J.M.; MACHADO, W.A.S.; TOSTES, F.R.V.; BARBOZA, E.S.P.A relação bidirecional entre doença periodontal e doença renal crônica: da progressão da doença renal crônica à terapia renal substitutiva de diálise. **Revista de Periodontia**, v.21, p.73-79, 2011.
- ALMEIDA, Jr. B.R.; RODRIGUES, R.L. Influência da atividade física e da ingestão de cálcio na osteoporose. **Motriz**, v.3, p.50-55, 1997.
- ANDRESS, D. L. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin receptor activation. **Kidney International**, v.69, p.33-43, 2006.
- ANDREWS, N. C. A genetic view of iron homeostasis. In: **Seminars in hematology**. WB Saunders, v. 39, n. 4, p. 227-234, 2002.
- ANTUNES, M. S. **Pesquisa Clínica e Etiológica da Anemia em Cães (*Canis familiaris*)**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009. 75p.
- ARIOLI, E. L.; CORRÊA, P.H.S. Hipocalcemia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.43, p.467-471, 1999.
- ARONOV, P.A.; LUO, F. J.; PLUMMER, N. S.; QUAN, Z.; HOLMES, S.; HOSTETTER, T. H.; MEYER, T. W. Colonic contribution to uremic solutes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.22, p.1769-1776, 2011.
- ASIF, M. The impact of dietary fat and polyunsaturated fatty acids on chronic renal diseases. **Current Science Perspectives**, v.1, n. 2, p.51-61, 2015.
- ÁVILA, K. M.; JOVINO, P.L.; FERREIRA, P.C.C. Emergência do trato urinário. In: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais**. Editora Roca, São Paulo, 2008, p.438 - 446.
- BACIC, A. KOGIKA, M.N.; BARBARO, K.C.; IUAMOTO, C.S.; SIMÕES, D.M.; SANTORO, M.L. Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology**, v.39, n.2, p.203-209, 2010.
- BADIEE, A. H. Lactulose for reduction of nitrogen products in patients with chronic kidney disease. BARA, M.; GUIET-BARA, A.; DURLACH, J. A qualitative theory of the screening-binding effects of magnesium salts on epithelial cell membranes: A new hypothesis. **Magnesium Research**, v.2, p.243-248, 1989.
- BAMMENS, B.; VERBEKE, K.; VANRENTERGHEM, Y.; EVENEPOEL, P. Evidence for impaired assimilation of protein in chronic renal failure. **Kidney International**, v.64, p.2196-2203, 2003.
- BAMMENS, B.; EVENEPOEL, P.; KEULEERS, H.; VERBEKE, K.; VANRENTERGHEM, Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. **Kidney International**, v.69, p.1081-1087, 2006.

- BARA, M.; GUIET-BARA, A.; DURLACH, J. Modification of human amniotic membrane stability after addition of magnesium salts. **Magnesium Research**, v.1, p.23-27, 1988.
- BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L.J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.458, n. 1, p.40-47, 2007.
- BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L.J.; GALIOTO, A.; PINEO, A.; BELVEDERE, M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. **Magnesium Research**, v.23, n. 3, p.131-137, 2003.
- BARRETO, F. C.; BARRETO, D. V.; LIABEUF, S.; MEERT, N.; GLORIEUX, G.; TEMMAR, M.; CHOUKROUN, G.; VANHOLDER, R.; MASSY, Z. A. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.4, p.1551-1558, 2009.
- BARTLETT, P.C.; VANBUREN, J. W.; BARTLETT, A. D.; ZHOU, C. Case-Control Study of Risk Factors Associated with Feline and Canine Chronic Kidney Disease. **Veterinary Medicine International**, v.2010, p.1-9, 2011.
- BATISTA, D. G. **Dieta com Sobrecarga de Cálcio e Fósforo Leva a Diminuição do Volume Ósseo de Ratos Urêmicos**. 2ª edição. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2005.
- BEARD, J.L.; DAWSON, H.; PIÑERO, D.J. Iron metabolism: a comprehensive review. **Nutrition Reviews**, v.54, p.295-317, 1996.
- BEAUMONT, C.; VAILONT, S. Iron homeostasis. In: BEAUMONT, C.; BERIS, P.; BEUZARD, Y.; BRUGNARA, C. **Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis**. Genova, Italy: Forum Service Editore; 2006, p.393-406.
- BELOSHAPKA, A.N., DOWD, S.E., SUCHODOLSKI, J.S., STEINER, J.M., DUCLOS, L., SWANSON, K.S. Fecal microbial communities of healthy adult dogs fed raw meat-based diets with or without inulin or yeast cell wall extracts as assessed by 454 pyrosequencing. **FEMS Microbiology Ecology**, v.84, p.532-541, 2013.
- BENNO, Y., MITSUOKA, T. Effect of advances in age on intestinal microflora of beagle dogs. **Microecology and Therapy**, v.19, p.85-91, 1989.
- BENNO, Y., NAKAO, H., UCHIDA, K., MITSUOKA, T. Impact of the advances in age on the gastrointestinal microflora of beagle dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.54, p.730-706, 1992.
- BERGEN, W.G.; WU, G. Intestinal nitrogen recycling and utilization in health and disease. **Journal of nutrition**, v.12, p.1-5, 2009.
- BERGWITZ, C.; JUPPNER, H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF-23. **Annual Review Medicine**, v.61, p.91-104, 2010.
- BESARAB, A.; AMIN, N.; AHSAN, M.; VOGEL, S. E.; ZAZUWA, G.; FRINAK, S.; ZAZRA, J. J.; ANANDAN, J. V.; GUPTA, A. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.11, n. 3, p.530-538, 2000.
- BEYNEN, A. C.; KAPPERT, H. J.; YU, S. Dietary lactulose decreases apparent nitrogen absorption and increases apparent calcium and magnesium absorption in healthy dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v.85, p.67-72, 2001.
- BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clínica de pequenos animais**. 2ª edição, Editora Roca, São Paulo, 2003, p.1001-1008.
- BIRKETT, A.; MUIR, J.; PHILLIPS, J.; JONES, G.; O'DEA K. Resistant starch lowers fecal concentrations of ammonia and phenols in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.63, p.766-772, 1996.

- BOEHM, G; MORO, G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. **Journal of Nutrition**, v.138, p.1818–1828, 2008.
- BOELAERT, J. R.; DANEELS, R. F.; SCHURGERS, M. L.; MATTHYS, E. G.; GORDTS, B. Z.; VAN LANDUYT, H. W. Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.5, n. 2, p.130-134, 1990.
- BRONNER, F. Recent developments in intestinal calcium absorption. **Nutrition Reviews**, v.67, p.109–113, 2009.
- BROVIDA, C. et al. Diagnóstico Precoce da Insuficiência Renal Crônica. **Revista Foccus**; ed. Especial. Royal Canin (Waltham), 2004.
- BROWN, S. A. CROWELL, W.A.; BROWN, C.A.; BARSANTI, J.A.; FINCO, D.R. Pathophysiology and Management of Progressive Renal Disease **The Veterinary Journal**, n.154, p.93-109, 1997.
- BROWN, S. A. Evaluation of chronic renal disease: A staged approach. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.21, p.752, 1999.
- BROWN, S. A.; CROWELL, W. A.; BARSANTI, J. A.; WHITE J. V.; FINCO, D. R. Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.1, p.1169-1179, 1991.
- BROWN, S. A.; RICKERTSEN, M.; SHELDON, S. Effects of an intestinal phosphate binder on serum phosphate and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.6, n. 3, p.155–160, 2008.
- 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., ATKINS, C., BAGLEY, R., CARR, A., COWGILL, L., DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.
- BROWN, S.A., BROWN, C.A., CROWELL, W.A et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v.135, p.275-286, 2000.
- BROWN, S.A.; BROWN, C.A.; CROWELL, W.A. et al. Beneficial effects of chronic administration of dietary Omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v.131, p.447-455, 1998.
- BROWN, S.A.; FINCO, D.R.; CROWELL, W.A. et al. Beneficial effects of moderate phosphate restriction in partially nephrectomized dogs on a low protein diet. **Kidney International**, v.31, p.380, 1987.
- BRUM, A.M.; CHAMPION, T.; ZANATTA, R.; COSTA, M.T.; CANOLA, J.C. Utilização de probiótico e de lactulose no controle de hiperamonemia causada por desvio vascular portossistêmico congênito em um cão. **Ciência Rural**, v.37, n.2, p.572-574, 2007.
- BURANAKARL, C.; TRISIROJ, M.; PONDEENANA, S.; TUNGJITPEANPONG, T.; JARUTAKANON, P.; PENCHOME, R. Relationship between oxidative stress markers and red blood cells characteristics in renal azotemic dogs. **Research in Veterinary Science**, v.86, n. 2, p.309, 2009.
- BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. **Clinical Chemistry**. Philadelphia: Saunders, 1999.
- CAETANO, A.; DINIZ, I.; PASSOS, P.R.C.; RIBEIRO, S.S.; PESTANA, E.A. Osteodistrofia renal: a importância de conhecer principais parâmetros fisiológicos que indicam o desenvolvimento da doença. **Revista Sapientia**, v.4, p.1-7, 2012.
- CAMPBELL, T. W.; ELLIS, C. K. **Avian and exotic animal hematology and cytology**. 3. ed. Ames: Blackwell Publishing Professional, 2007. 2049p.

- CAMPOS, F.S.; PINHATI, F.R. O controle do cálcio e a hipocalcemia. **Cadernos UNIFOA**, ed. 23, dezembro, 2013.
- CANÇADO, R. D.; CHIATTONE, C. S. Anemia de doença crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.24, n. 2, p.127-36, 2002.
- CANNATA-ANDIA JB, GOMEZ ALONSO C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.17, p.1875-1878, 2002.
- CARAVACA, F.; FERNANDEZ, M.A.; CUBERO J, APARICIO, A.; JIMENEZ, F. Are plasma 1,25-0dihydroxyvitamin D3 concentrations appropriate after successful kidney transplantation? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.13, p.91-93, 1998.
- CARDOSO, M.J.L.; COSTA, F.S.; MUNIZ, L.M.R.; MELUSSI, M.; VALÉRIO, M.A. Marcadores séricos do metabolismo ósseo no hipertireoidismo felino. **Ciência Rural**, v.38, n.5, p.1368-1374, 2008.
- CARNEIRO, L. F. R. **Proteínas de fase aguda em cães com diferentes escores corporais**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, 2013, 100p.
- CARVALHO, A. B.; CUPPARI, L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v.33, Supl. 1. p.S1-S6, 2011.
- CARVALHO, M. B. **Semiologia do sistema urinário**. In: FEITOSA, L. Semiologia Veterinária: A arte do Diagnóstico, 2º ed. São Paulo: Roca, 2008, p.389-409.
- CASHMAN, K. D. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. **British Journal of Nutrition**, v.87, p.169–177, 2002.
- CHAICHI, P.; CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.E.; FARRELLY, J. The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, p.363-369, 2012.
- CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; FARRELLY, J. The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.26, p.363-369, 2012.
- CHAMPE, P.; HARVEY, R.; FERRIER, D. **Bioquímica Ilustrada**. 4ª edição. Editora Artmed; Porto Alegre, 2006, 533p.
- CHAPUY, M. C.; ARLOT, M. E.; DUBOEUF, F. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. **New England Journal of Medicine**, v.327, p.1637–1642, 1992.
- CHEN, X.; ZHAI, X.; SHI, J.; LIU, W.W.; TAO, H.; SUN, X.; KANG, Z. Lactulose mediates suppression of dextran sodium sulfate-induced colon inflammation by increased hydrogen production. **Digestive Diseases and Sciences**, v.58, n. 6, p.1560-1568, 2013.
- CHESNEY, R. W.; MEHLS, O.; ANAST, C. S.; BROWN, E.; HAMMERMAN, M. R.; PORTALE, A. Renal osteodystrophy in children: the role of vitamin D, phosphorus, and parathyroid hormone. **American Journal of Kidney Disease**, v.7, p.275-284, 1986.
- CHEVILLE, N. F. **Introdução à patologia veterinária**. Editora Manole, São Paulo, capítulo 2: Distúrbios críticos na homeostasia, p.23-39, 1994.
- CHIKAZAWA, S.; NAKAZAWA, T.; HOSHI, F.; KANAI, K.; ORINO, K.; WATANABE, K.; HIGUCHI, S. Change in serum ferritin concentration in experimentally induced anemia of chronic inflammation in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.75, n. 11, p.1419-1426, 2013.
- CHONCHOL, M.; LIPPI, G.; MONTAGNANA, M.; MUGGEO, M.; Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.23, n.9, p.2879-1883, 2008.

- CHUNG, J.; WESSLING-RESNICK, M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 40, n. 2, p. 151-182, 2003.
- CILKUBA, R.; RACEK, J. Metabolic disorders in patient with chronic kidney failure. **Physiology Research**, v.56, n.6, p.697-705, 2007.
- COELHO, A.O.; MUNDIM, A.V.; HORTÊNCIO, S.M.; GUIMARÃES, E.C.; ESPINDOLA, F. S. Influência dos fatores etários e sexuais nos valores de ferro sérico e seus metabólitos em cães da raça Dobermann. **Veterinária Notícias**, v.12, n. 2, p.101, 2006.
- COOK, S.M.; LOTHROP, C.D. Serum erythropoietin concentration measured by radioummunoassay in normal, polycythemic and anaemic dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n. 8, p.18-25, 1994.
- COOK, J.D. Clinical evaluation of iron deficiency. **Seminars in Hematology**, v.19, p.6-18, 1982.
- COOK, J.D.; BAYNES, R.D.; SKIKNE, B.S. Iron deficiency and the measurement of iron status. **Nutrition Research Reviews**, v. 5, p.189-202, 1992.
- COWGILL, L. D. ; FRANCEY, T. New directions for the medical management of renal disease. **Proceedings of the Hill's European Symposium on Chronic Renal Disease**, Rhodes, Greece. pp 40-47. 2004.
- COWGILL, L. D. Application of recombinant human erythropoietin in dogs and cats. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds. **Current Veterinary Therapy XI**. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1992. p.484-487.
- COWGILL, L. D. Pathophysiology and management of anemia in chronic progressive renal failure. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v.7, p.175-182, 1992.
- COWGILL, L. D.; JAMES, K. M.; LEVY, J. K.; BROWNE, J. K.; MILLER, A.; LOBINGIER, R.T.; EGRIE, J. C. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.212, n. 4, p.521-528, 1998.
- CRIVELLENTI, L. Z. Doença Renal Crônica em Cães. In.: CRIVELLENTI, L. Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. **Casos de rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**, 2a edição, Editora Medvet, Capítulo 11 – Nefrologia e Urologia, p.428-436, 2015.
- CUMMINGS, J. H.; HILL, M. J.; BONE, E. S.; BRANCH, W. J.; JENKINS, D. J. The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. II. Bacterial metabolites in feces and urine. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.32, p.2094-2101, 1979
- CUNHA, D. F.; BIANCO, M. P.; LENZA, R. M.; CUNHA, S. F. C. Resposta de fase aguda e níveis séricos de magnésio em pacientes hospitalizados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.45, n. 2, p.142-146, 1999.
- DANTAS, A. F. M.; KOMMERS, G. D. Lesões extra-renais de uremia em 72 cães. **Ciência Rural**, v.27, n. 2, p.301-306, 1997.
- DE DOMENICO, I.; WARD, D. M.; KAPLAN, J. Hepcidin regulation: ironing out the details. **The Journal of clinical investigation**, v. 117, n. 7, p. 1755-1758, 2007.
- DE PRETER, V.; VANHOUTTE, T.; HUYS, G.; SWINGS, J.; RUTGEERTS, P.; VERBEKE, K. Effect of lactulose and *Saccharomyces boulardii* administration on the colonic urea-nitrogen metabolism and the bifidobacteria concentration in healthy human subjects. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.23, p.963-974. 2006.
- DEGUCHI, T.; KUSUHARA, H.; TAKADATE, A.; ENDOU, H.; OTAGIRI, M.; SUGIYAMA, Y. Characterization of uremic toxin transport by organic anion transporters in the kidney. **Kidney International**, v.65, p.162-174, 2004.
- DEL VALLE, E.; NEGRI, A.L.; AGUIRRE, C.; FRADINGER, E.; ZANCHETTA, J.R. Prevalence of

25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on haemodialysis. **Hemodialysis International**, v.11, p.315-321, 2007.

DESCAMPS-LATSCHA, B.; WITKO-SARSAT, V.; JUNGERS, P. **Infection and Immunity in End-Stage Renal Disease**. In Henrich WL. Principles and Practice of Dialysis, 3rd ed.by Lippincot Williams and Wilkins, 2004.

DIBARTOLA, S.P. **Fluid therapy in small animal practice**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 2006.

DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3ª edição, São Paulo-SP, Editora Roca, 2007. 680 p.

DI BERNARDO, J. J.; URTIAGA, L. R.; ARRÚA, E. E.; BUCHOVSKY, G.; SVIBEL, G. R. La anemia en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica em Hemodiálisis. **Comunicaciones Científicas y Tecnológicas**, Universidad Nacional Del Nordeste , 2003.

DINIZ, H.F.; ROMAO, M.F.; ELIAS, R.M.; ROMAO JUNIOR, J.E. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v.34, n.1, p.58-63, 2012.

DONOVAN, A.; ROY, C. N.; ANDREWS, N.C. The ins and outs of iron homeostasis. **Physiology (Bethesda)**, v.21, p.115-123, 2006.

DOS REIS L. M.; JORGETTI, V. Distúrbios do cálcio e do fósforo In: ROCHA e SILVA, M.;ZATZ, R. **Fisiopatologia Renal**. São Paulo: Editora Atheneu, p.245–260, 2000.

DOU, L.; JOURDE-CHICHE, N.; FAURE, V.; CERINI, C.; BERLAND, Y.; DIGNAT-GEORGE, F.; BRUNET, P. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.5, p.1302-1308, 2007.

DYCE, K.M; SACK, W.O; WENSING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 1990. p.110-139.

ECKERSALL, P.D. Proteins, Proteomics, and the Dysproteinemias. In: KANEKO, J.J. et al. **Clinical Biochemistry of Domestic Animal**. 6th ed. Missouri: Saunders, 2008. p.118 –155

EGRIE, J.C.; DWYER, E.; BROWNE, J.K.; HITZ, A.; LYKOS, M.A. Darbepoetin alfa has a longer circulation half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. **Experimental Hematology**, v.31, p.290-299, 2003.

ELLIOT, J.; BARBER, P. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v.39, p.78-85, 1998.

ELLIOTT, D. A.; RIEL, D. L.; ROGERS, Q. R. Complications and outcomes associated with use of gastrostomy tubes for nutritional management of dogs with renal failure: 56 cases (1994-1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.217, p.1337-1342, 2000.

ELLIOTT, J.; GRAUER, G.F. **Manual de nefrologia e urologia de cães e gatos**. 2a edição. Editora Guanabara Koogan. São Paulo. 2014. 334 p.

ELLIOTT, J.; WATSON, A.D.J. **Chronic kidney disease: staging and management**. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. Kirk's current veterinary therapy XIV. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009. p.883-891.

ERSLEV, A. J.; BESARAB, A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. **Kidney International**, v.51, p.622–630, 1997.

ERSLEV, A. J. Anemia of chronic disease. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. **Williams Hematology**. 6th ed. New York. Mc Graw Hill; p.481-487, 2001.

ESCHBACH, J. W. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. **Kidney International**, v.35, p.134–148, 1989.

- ETIINGER, J. S.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**: Vol 2, Insuficiência Renal Crônica, 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- EWERS, B.; GASBJERG, G.; MOELGAARD, C.; FREDERIKSEN, A.M.; MARCKMANN, P. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.87, p.431-437, 2008.
- FAIRBANKS, V. G.; BEUTLER, E. Iron metabolism. In: BEUTLER, E.; LICHTMAN, M. A.; COLLER, B. S.; KIPPS, T. J.; SELIGSOHN, U.; editors. **Williams-Hematology**. 6th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2001, p. 295-304.
- FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 1344p.
- 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.
- FIGUEIREDO, M. S. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.32, n. 2, p.18-21, 2010.
- FINCO, D.R. **Congenital inherited and familial renal diseases**. In: OSBORNE C.A.; FINCO D.R. Canine and Feline Nephrology and Urology. William & Wilkins. Baltimore. 1995. p.471-483
- FINCO, D. R. Kidney function. In: Kaneko JK, Harwey JW, Bruss ML. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5th ed. San Diego: Academic Press; 1997.
- FOSTER, J. D. Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 2016, 19p.
- FOURNIER A, FARDELLONE P, ACHARD JM, Importance of vitamin D repletion in uremia. **Nephrology Dialysis and Transplantation**, v.14, p.819-823. 1999
- FREUNDLICH M, QUIROZ Y, ZHANG Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paracalcitol. **Kidney International**, v.74, p.1394-1402, 2008.
- GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma alternativa prática para avaliação de função renal? **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.33, n. 2, p.261-267, 2011.
- GARCIA-NAVARRO, C. E. K.; PACHALY, J. R. **Manual de hematologia veterinária**. Livraria Varela, São Paulo, 1994, 169 p.
- GENUTH, S. M. Regulação endócrina do metabolismo do cálcio e do fosfato. In: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2000. cap.48, p.800 – 821.
- GIBSON, S. A.; MCFARLAN, C.; HAY, S.; MACFARLANE, G. T. Significance of microflora in proteolysis in the colon. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 55, p.679-683, 1989.
- GIGLIO, R.F.; FERRIGNO, C.R.A.; STERMAN, F.A.; PINTO, A.C.B.F.; BALIEIRO, J.C.C.; ABROSIO, C.E.; LIMA, A.R.; GRANDO, A.P.; Estudo longitudinal da densidade mineral óssea de cães Golden Retriever hígidos, portadores e afetados pela distrofia muscular. **Brazilian Journal of veterinary Research and animal Science**, v.46, n.5, p.347-354, 2009.
- GONZALES EA, SACHDEVA A, OLIVER DA, MARTIN, J.K. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. **American Journal of Nephrology**, v.24, n.5, p.503-510, 2004.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2003.
- GOODMAN, W.G.; COBURN, J.W.; SLATOPOLSKY, E.; SALUSKY, I.B. Renal osteodystrophy in adults and children. In: FAVUS, M.J, (ed). **Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 1999. p.347-363.

- GRACITELLI, M. E. C.; VIDORIS, A. A. C.; LUBA, R.; LAZARETTI-CASTRO, M. Paratormônio e Osteoporose: Encontrando o Fio da Meada. Bases Fisiológicas para Utilização do PTH no Tratamento da Osteoporose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.46, p.215–220, 2002.
- GRAUER, G. F.; GRECO, D.; GRETZY, D. et al. Effects of enalapril treatment versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.526-533, 2000.
- GRAUER, G. F.; THOMAS, C. B.; EICKER, S. W. Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein-creatinine ratio from a random, voided sample. **American Journal of Veterinary Research**, v.46, p.2116-2119, 1985.
- GREENE, C.E. **Infectious Diseases of The Dog and Cat**. Athens: Saunders, 2006. 934p.
- GREIVE, K. A.; BALAZS, N. D.; COMPER, W.D. Protein fragments in urine have been considerably underestimated by various protein assays. **Clinical chemistry**, v.47, p.1717-1719, 2001.
- GRIFFITHS, E. Iron in biological systems. Iron and infection. **Wiley, Chichester, United Kingdom**, p. 1-26, 1999.
- GROTTO, H. Z. W. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. **Medical oncology**, v. 25, n. 1, p. 12-21, 2008.
- GROTTO, H.Z.W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.30, n. 5, p.390-397, 2008.
- GRÜDTNER, V.S.; WEINGRILL, P.; FERNANDES, A. L. Aspectos da Absorção no Metabolismo do Cálcio e Vitamina D. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.37, p.143–151, 1997.
- GUNN-MOORE, D.; et al. Influence of proteinuria on survival time in cats with chronic renal insufficiency. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.17, n. 405A, 2003.
- GUTIERREZ O, ISAKOVA T, RHEE E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accelerates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.16, p.2205-2215, 2005.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- GUYTON, A.C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12^a edição. Editora Elsevier. Rio de Janeiro. 2011.
- HABIBZADEH, A.; HANSEL, D.E.; DINTZIS, R.Z. **Fundamentos da Patologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007. 937p.
- HARRIS D, COLLINS J, DISNEY A, et al. Darbepoetin alfa: A new erythropoietic drug for the treatment of renal anaemia. **Nephrology**, v.7; p.S173-S180, 2002.
- HARRISON, T.R.; FAUCI, A.S. **Princípios de Medicina Interna**. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 17^a ed., Vol. 2, 2009. p.1913-1619.
- HEAF, J.; TVEDEGAARD, E.; KANSTRUP, I.L.; FOGH-ANDERSEN, N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine, and systemic disease. **Clinical Transplantation**, v.14, p.457-63, 2000.
- HEANEY, R. P.; DOWELL, M. S.; HALE, C. A.; BENDICH, A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. **Journal of the American College of Nutrition**, v.22, p.142–146, 2002.
- HEIJNEN, A. M. P.; BRINK, E. J.; LEMMENS, A. G.; BEYNEN, A. C. Ileal pH and apparent absorption of magnesium in rats fed on diets containing either lactose or lactulose. **British Journal of Nutrition**, v.70, n. 3, p.747-756, 1993.

- HENDRIX, P.K.; RAFFE, M.R. In: BOJRAB, M.J. **Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Manole, p.26-38, 1996.
- HENNEBERG, R.; CORREA, J. R. A.; KOPP, R. L.; SILVA, P.H. Ferrocínética e índices hematológicos no diagnóstico laboratorial da anemia ferropriva - revisão bibliográfica. **NewsLab**, ed. 107, p.134-144, 2011.
- HOFFBRAND, A.V.; PETTIT, F.E.; MOSS, P.A. H. **Essential Haematology**. 5th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing; c2006. Chapter 3, Hypochromic anaemias and iron overload; p.28-43
- HOFFMANN, L. P.; POLLETTI, C.; ROEHRIG, K. S.; AZIZ, M. M.; KUNTZ, A. K.; DALL´CORTIVO, G.; SOUZA, N. M. A.; SANTOS, M. C. S. Avaliação dos Índices Hematimétricos emitidos pelos contadores hematológicos Pentra 120 Range e Sysmex XT-2000i. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.39, n. 1, p.25-28, 2007.
- HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **New England Journal of Medicine**, v.14, n.1. p.357:366, 2007.
- HOLZ, P.H.; MIDDLETON, D. R. Prospective Study. **Medical Surgery**, v.15, p.4-6, 2005.
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of Chronic Kidney Disease**. 2009. Disponível em: <http://www.iriskidney.com/guidelines>
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of Chronic Kidney Disease**. 2013. Disponível em: <http://www.iriskidney.com/guidelines>
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Staging of Chronic Kidney Disease**. 2016. Disponível em: <http://www.iriskidney.com/guidelines>
- ISHIMURA, E.; NISHIZAWA, Y.; INABA, M.; Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24-25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. **Kidney International**, v.55, p.1019-1027, 1999.
- JACKSON, R. D.; LACROIX, A. Z.; GASS, M. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. **New England Journal of Medicine**, v.354, p.669-683, 2006.
- JACOB, F.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; et al. Association between initial systemic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.222, p.322-329, 2003.
- JACOB, F.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.220, n. 8, p.1163-1170, 2002.
- JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.
- JAIN N.C. Blood loss or hemorrhagic anemias. In: FELDMAN, B.F. et al. **Schalm's veterinary hematology**. 5.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.580-585.
- JING, S. B.; LI, L.; JI, D.; TAKIGUCHI, Y.; YAMAGUCHI, T. Effect of chitosan on renal function in patients with chronic renal failure. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.49, n. 7, p.721-723, 1997.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Capítulo 19 – Aparelho Urinário. 10ª edição. Editora Guanabara Koogan. p.371-386. 2004.
- KALANTAR-ZADEH, K.; REGIDOR, D. L.; MCALLISTER, C. J.; MICHAEL, B.; WARNOCK, D. G. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.16, n. 10, p.3070-3080, 2005.
- KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 7. ed. San Diego: Academic Press, 2008. 912 p.

- KAWANO, Y. Role of blood pressure monitoring in non-pharmacological management of hypertension. **Blood Pressure Monitoring**, v.7, n. 1, p.51-54, 2002.
- KERL, M. E.; LANGSTON, C. E. Treatment of anemia in renal failure. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**, Saunders, Elsevier, Philadelphia, 2009, 914p.
- KERR, M.G. The plasma proteins. In: KERR, M. G. **Veterinary Laboratory Medicine**. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 2002. p.73 – 80.
- KHOSHBATEN, M.; KIDDER, A.; CHEW, D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD What's out there? **Journal of feline medicine and surgery**, v.11, p.913-924, 2009.
- KLAHR, S.; SLATOPOLSKY, E. Toxicity of parathyroid hormone in uremia. **Annual Review of Medicine**, v.37, p.71-78, 1986.
- KNUTSON, M.; WESSLING-RESNICK, M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. **Critical reviews in biochemistry and molecular biology**, v. 38, n. 1, p. 61-88, 2003.
- KOVESDY, C.P. Rate of kidney function decline associates with increased risk of death. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.21, n.11, p.1814-1816, 2010.
- KRAUSE, A.; NEITZ, S.; MÄGERT, H. J.; SCHULZ, A.; FORSSMANN, W. G.; SCHULZ-KNAPPE, P.; ADERMANN, K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. **FEBS letters**, v. 480, n. 2-3, p. 147-150, 2000.
- KRISHNAMURTHY, P.; XIE, T.; SCHUETZ, J. D. The role of transporters in cellular heme and porphyrin homeostasis. **Pharmacological Therapy**, v.114, n. 3, p.345-358, 2007.
- KRUEGER, J.M.; OSBORNE, C.A. **Canine and feline hypercalcemic nephropathy**. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p.416-440.
- KRUEGER, J.M.; OSBORNE, C.A.; NACHREINER, R.F. Hypercalcemia and renal failure, etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.1417-1445, 1996.
- KUO, K. L.; HUNG, S. C.; WEI, Y. H.; TARNG, D. C. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.19, n. 9, p.1817-1826, 2008.
- KUO, K. L.; HUNG, S. C.; LIU, J. S.; CHANG, Y. K.; HSU, C. C.; TARNG, D. C. Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.30, n. 9, p.1518-1525, 2015.
- LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. **Canine Practice**, Santa Barbara, v. 22, n. 3, p. 10-15, 1997.
- LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.38, p 677 -697, 2008.
- LANNA, C. M.; PAULA, F. J.; MONTENEGRO JR, R. M.; MOREIRA, A. C., FOSS, M. C. Parathyroid hormone secretion in chronic human endogenous hypercortisolism. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.35, p.229–236, 2002.
- 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**, v.58, n.4, p.489-494, 2006.
- LEES, G.E; BROWN, S.A; ELIOTT, J.; GRAUER, G.E.; VADEN, S.L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004. ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, n. 3, p.377-385, 2005.

LEFEBVRE, H. P.; FERRE, J. P.; WATSON, A. D.; BROWN, C. A.; SERTHELON, J. P.; LAROUTE, V.; CONCORDET, D.; TOUTAIN, P.L. Small bowel motility and colonic transit are altered in dogs with moderate renal failure. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v.281, p.R230-R238, 2001.

LEONARDUZZI, G.; SOTTERO, B.; POLI, G. Targeting tissue oxidative damage by means of cell signaling modulators: the antioxidant concept revisited. **Pharmacology & therapeutics**, v. 128, n. 2, p. 336-374, 2010.

LEVEY, A. S.; ECKARDT, K.; TSUKAMOTO, Y.; LEVIN, A.; CORESH, J.; ROSSERT, J.; ZEEUW, D.; HOSTETTER, T.H.; LAMEIRE, N.; EKNOYAN, G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v.67, p.1576-1582, 2005

LEWIS, S.M. et al. **Hematologia prática de Dacie e Lewis**. 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 572p.

LIBETTA, C.; RAMPINO, T.; DAL CANTON, A. Polarization of T-helper lymphocytes toward the Th-2 phenotype in uremic patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v.38, p.286-295, 2001.

LINDSEY, B.J. Amino acids and proteins. In: BISHOP, M.L.; DUBEN-ENGELKIRK, J.L.; FODY, E.P. **Clinical chemistry: principles, procedures and correlations**. Philadelphia: Lippincott, 1996. p.167-206.

LIPPI, I.; GUIDI, G.; MARCHETTI, V., TOGNETTI, R.; MEUCCI, V. Prognostic role of the product of serum calcium and phosphorus concentrations in dogs with chronic kidney disease: 31 cases (2008-2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.245, n. 10, p.1135-1140, 2014.

LOMONTE, C.; ANTONELLI, M.; VERNAGLIONE, L.; CAZZATO, F.; CASUCCI, F.; CHIMIENTI, D.; BRUNO, A. Are low plasma levels of 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? **Journal of Nephrology**, v.18. p.96-101, 2005.

LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica**. 3º ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. 655p.

LOZUPONE, C. A.; STOMBAUGH, J. I.; GORDON, J. I.; JANSSON, J. K.; KNIGHT, R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v.489, p.220-230, 2012.

LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M.M. Tratamento de Insuficiência Renal Crônica em Cães e Gatos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.1, n.1, p.62-69, 2003.

MACDOUGALL, I. C. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.16 (suppl. 3), p.14-21, 2001.

MACDOUGALL, I. C. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PCRA): Epidemiology, immunogenicity and risks. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.20 (suppl. 4), p.iv9-iv15, 2005.

MACDOUGALL, I. C. Darbepoetin alfa: A new therapeutic agent for renal anemia. **Kidney International**, v.61 (suppl. 80), p.S55-S61, 2002.

MACDOUGALL, R.C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. **Kidney International**. n.59, p.S67-S72, 2001.

MACIEL, J.E.S. **Bioquímica Clínica e Manejo da Dieta Na Insuficiência Renal Crônica**. Monografia (Conclusão do curso de graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001, 45 p.

MAGDER, S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? **Critical Care**, v.10, p.208. 2006.

MAIESE, K.; CHONG, Z. Z.; SHANG, Y. C. Raves and risks of erythropoietin. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.19, p.145-155, 2008.

- MARCHETTI, V.; LUBAS, G.; LOMBARDO, A.; CORAZZA, M.; GUIDI, G.; CARDINI, G. Evaluation of erythrocytes, platelets, and serum iron profile in dogs with chronic enteropathy. **Veterinary Medicine International**, 2010, 5 p.
- MARTIN, K.J.; GONZÁLEZ, E.A. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat?. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.6, n. 2, p.440-446, 2011.
- MARTINS, H.; PEDRO, N.; CASTELLANO, M.; MONTEIRO, P.; MOURA, J. J.; PROVIDÊNCIA, L. A. Síndrome Cardio-renal - Os desafios no tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Acta Médica Portuguesa**, v.24, n. 2, p.285-292, 2011
- MASON, V.C. Metabolism of nitrogenous compounds in the large gut. **Proceedings of the nutrition society**, v.43, n. 1, p.45-53, 1984.
- MATHUR, S.; BROWN, C.A.; DIETRICH, U.M. et al. Evaluation of a technique of inducing hypertensive renal insufficiency in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, p.1006-1013, 2004.
- MATHUR, S.; SYME, H.; BROWN, C.A. et al. Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, p.833-839, 2002.
- MATOS, M.; MATOS, P.F. **Laboratório Clínico Médico Veterinário** Cap 1 e 2. 2ª Ed. Atheneu São Paulo. 1988.
- MAWBY, D.I.; BARTGES, J.W.; d'AVIGNON, A. Comparison of various methods for estimating body fat in dogs. **Journal of the American Hospital Association**, Lakewood, v. 40, n. 2, p. 109-114, 2004.
- MAXIE, M.G. The urinary system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. **Pathology of domestic animals**, 4 edição, Editora Academic Press, San Diego, cap.5, v.2, p.447-538, 1993.
- MAY, S.N.; LANGSTON, C.E. Managing chronic renal failure. **Compendium Veterinary**, v.2, p.853-864, 2006.
- McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Compendium of Animal Practice**, v.30, p.502-507, 2008.
- MEIJERS, B. K.; BAMMENS, B.; DE MOOR, B.; VERBEKE, K.; VANRENTERGHEM, Y.; EVENEPOEL, P. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. **Kidney International**, v.73, p.1174-1180, 2008.
- MEIJERS, B. K.; CLAES, K.; BAMMENS, B.; DE LOOR, H.; VIAENE, L.; VERBEKE, K.; KUYPERS, D.; VANRENTERGHEM, Y.; EVENEPOEL, P. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, p.1182-1189, 2010.
- MELO, M.B.; VEADO, J.C.C.; SILVA, E.F.; MOREIRA, S.M.; PASSOS, L.M.F. Dopplerfluxometria das artérias renais: valores normais das velocidades sistólica e diastólica e do índice resistivo nas artérias renais principais **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.58, n.4, p.691-693, 2006.
- MEYER, T. W.; LEEPER, E. C.; BARTLETT, D. W.; DEPNER, T. A.; LIT, Y. Z.; ROBERTSON, C. R.; HOSTETTER, T. H. Increasing dialysate flow and dialyzer mass transfer area coefficient to increase the clearance of protein-bound solutes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.15, p.1927-1935, 2004.
- MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Uremic solutes from colon microbes. **Kidney International**, v.81, p.949-954, 2012.
- MITSUOKA, T. Intestinal flora and aging. **Nutrition Reviews**, v.50, p.438-446. 1992.

- MONROE, W. E.; DAVENPORT, D. J.; SAUNDERS, G. K. Twenty-four hour urinary protein loss in healthy cats and the urinary protein to creatinine ratio as an estimate. **American Journal of Veterinary Research**, v.50, p.1906-1909, 1989.
- MOON, M.L.; GREENLER, P.G.; BURK, R.L. Uremic pneumonitis-like syndrome in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.22, p.687-691, 1986.
- MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **BSAVA Manual of canine and feline endocrinology**. Third edition; Fusion Design, United Kingdom, p.11, 2004.
- MOTOJIMA, M.; HOSOKAWA, A.; YAMATO, H.; MURAKI, T.; YOSHIOKA, T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. **Kidney International**, v.63, p.1671-1680, 2003.
- NAIRZ, M.; WEISS, G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: from anemia to hemochromatosis. **Wien Klin Wochenschr**, v.118, n. 15-16, p.442-462, 2006.
- NELSON, R.W.; COUTO, G.C. **Small Animal Internal Medicine**, St. Louis: Elsevier Saunders, 2009. p.645-659.
- NEMETH, E.; RIVERA, S.; GABAYAN, V.; KELLER, C.; TAUDORF, S.; PEDERSEN, B. K.; GANZ, T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **The Journal of clinical investigation**, v. 113, n. 9, p. 1271-1276, 2004a.
- NEMETH, E.; TUTTLE, M. S.; POWELSON, J.; VAUGHN, M. B.; DONOVAN, A.; WARD, D. M.; GANZ, T.; KAPLAN, J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science**, v. 306, n. 5704, p. 2090-2093, 2004b.
- NICHOLS, R. Polyuria and polydipsia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n. 31, p.833, 2001.
- NICOLAS, G.; BENNOUN, M.; PORTEU, A.; MATIVET, S.; BEAUMONT, C.; GRANDCHAMP, B.; SIRITO, M.; SAWADOGO, M.; KAHN, A.; VAULONT, S. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 7, p. 4596-4601, 2002.
- NOBRE e CASTRO, M. C.; VIEIRA, A. B.; SANTOS, M. C. S.; GERSHONY, L. C.; SOARES, A. M. B.; FERREIRA, A. M. R. Escore de condição corporal como indicador do prognóstico de gatos com doença renal crônica. **Ciência Rural**, v. 40, p. 365-370, 2010.
- OLVER, C.S.; ANDREWS, G.A.; SMITH, J.E. et al. Erythrocyte Structure and Function. In: WEISS, D.J. & WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6th ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010. p.123 – 130.
- PAN, X.D.; CHEN, F.Q.; WU, T.X.; TANG, H.G.; ZHAO, Z.Y. Prebiotic oligosaccharides change the concentrations of short-chain fatty acids and the microbial population of mouse bowel. **Journal of Zhejiang University Science**, v.10, n.4, p.258-263, 2009.
- PAPANIKOLAOU, G.; PANTOPOULOS, K. Iron metabolism and toxicity. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.202, p.199 – 211, 2004.
- PARKER, V.J.; FREEMAN, L. M. Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p.1306-1311, 2011.
- PATEL, S.R. HUI-QIONG,R.; VANHOLDER, R.; KOENIG,R.J.; HSU, C.H. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. **The Journal of Clinical Investigation**, v.96, p.50-59, 1995.
- PAULA, F. J.; LANNA, C. M.; SHUHAMA, T.; FOSS, M. C. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.34, p.1139–1145, 2001.

- PAULINO, C. A.; BONDAN, E. F. Cálcio e fósforo. In: SPINOSA, H.; GÓRNIK, S. M.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2002. cap.30, p.333 - 334.
- PAYNE, S. M. Iron acquisition in microbial pathogenesis. **Trends in microbiology**, v. 1, n. 2, p. 66-69, 1993.
- PEREIRA, J.A.; BOTTEON, R.C.C.M.; SANTOS, K.K.F.; BARROS, J.P.N; OLIVEIRA, P.; ALMEIDA, M.B. Efeito da lactulose sobre os teores séricos de uréia, creatinina, cálcio e fósforo em cães não azotêmicos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.66, n. 2, p.626-630, 2014.
- PINNA, C.; BIAGI, G. The utilisation of prebiotics and synbiotics in dogs. **Italian Journal of Animal Science**, v.13, p.169-178, 2014.
- PINTO, E. A.T.; RENNÓ, P.P. Insuficiência renal crônica em cães e gatos. In: Simpósio de Patologia Veterinária, 3 , 2002, Garça. **Anais; Garça: Faculdade de Medicina Veterinária da FAEF**, 2002, 25p
- PIRES, L. S. A.; DITTRICH, R.L.; SOUZA, A. C.; BERTOL, M. A. F.; PATRICIO, L. F. L. Parâmetros utilizados na avaliação do metabolismo de ferro em cães. **Ciência Rural**, v.41, n. 2, p.272-277, 2011.
- PLATINGA, E.A.; EVERTS, H.; KASTELEIN, A.M.C.; BEYNEN, A.C. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. **Veterinary Record**, v.157, p.185-187, 2005.
- PLOTNICK, A. Feline chronic renal failure: long-term medical management. **Compendium Veterinary**, article 1, jun. 2007.
- PLUMB, D.C. **Plumb's veterinary drug handbook**. 6th edition. Ames(IA): Blackwell Publishing; 2008. p.130-1.
- POLLOCK, C.; JOHNSON, D. W.; HORL, W. H.; ROSSERT, J.; CASADEVALL, N.; SCHELLEKENS, H; DELAGE, R.; DE FRANCISCO, A.; MACDOUGALL, I.C.; THORPE, R.; TOFFELMIRE, E. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v.3, p.193-199, 2008.
- POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**; n. 41; p.15-30; 2011.
- POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v.23, p.1-11, 2013.
- POLZIN, D. J. Insuficiência Renal Crônica. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, 1ª ed., São Paulo: Manole, 1997. p.2394-2431.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; JACOB, F.; ROSS, S. Insuficiência Renal Crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 1722 p.
- POLZIN, D.; OSBORNE, C. Conservative medical management of chronic renal failure. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. United States of America: Williams & Wilkins, 1995. p.505-507.
- POLZIN, D.J. 11º Guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. **Veterinary Medicine**, peer-reviewed p.788-799, 2007.
- POLZIN, D.J. Calcitriol. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009. p.892-895.
- POLZIN, D.J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p.1756-1785.

- POLZIN, D.J. Clinical benefit of calcitriol in canine chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, n. 122A, 2005.
- POLZIN, D.J. **Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats**, 2008. Disponível em: <www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf>.
- POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; ROSS S. Chronic renal failure p.1756-1785 In: ETTINGER S.J.; FELDMAN E.C. (ed.) **Textbook of veterinary internal medicine**. 6th. Philadelphia:W. B. Saunders, 2005.v.2.
- POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; ROSS, S. Chronic kidney disease. In: **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 6th edition. Eds S. J. Ettinger and E. C.; Feldman. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, USA. pp 1756-1785. 2005a.
- POMARE, E. W.; BRANCH, W. J.; CUMMINGS, J. H. Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. **Journal of Clinical Investigation**, v.75, n. 5, p.1448, 1985.
- PONKA, P.; BEAUMONT, C.; RICHARDSON, D. R. Function and regulation of transferrin and ferritin. **Seminars in hematology**, v. 35, n. 1, p. 35-54, 1998.
- POPPL, A.G.; GONZÁLES, F.H.D.; SILVA, S.C. Alterações clínico-laboratoriais em transtornos renais de cães (*Canis familiaris*). **Revista Científica de Medicina Veterinária, Pequenos Animais (MEDVEP)**, v.2, n.6, p.92-98, 2004.
- PÖRSTI, IH. Expanding targets of vitamin D receptor activation: downregulation of several RAS components in the kidney. **Kidney International**, v.74, p.1371-1373, 2008.
- POUCHELON, J. L.; ATKINS, C. E.; BUSSADORI, C.; OYAMA, M. A.; VADEN, S. L.; BONAGURA, J. D.; CHETBOUL, V; COWGILL, L. D.; ELLIOT, J.; FRANCEY, T.; GRAUER, G. F.; FUENTES, V.L.; MOISE, N. S.; POLZIN, D. J.; VAN DONGEN, A. M.; ISRAËL, N.V.Cardiovascular–renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. **Journal of Small Animal Practice**, v.56, n. 9, p.537-552, 2015.
- QUAMME, G. A. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. **Kidney International**, v.52, p.1180-1195, 1997.
- RAHBARI, B.; RANDOLPH, J. F.; SCARLETT, J. M.; STOKOL, T.; SAUNDERS, K. M.; MACLEOD, J. N. Expression, bioactivity, and clinical assessment of recombinant feline erythropoietin. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, p.1355-1366, 2004.
- RISHNIW, M.; WYNN, S. G. Azodyl, a synbiotic, fails to alter azotemia in cats with chronic kidney disease when sprinkled onto food. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, p.405-409, 2011.
- RIVERA, S.; LIU, L.; NEMETH, E.; GABAYAN, V.; SORENSEN, O. E.; GANZ, T. Hcpidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. **Blood**, v. 105, n. 4, p. 1797-1802, 2005.
- RIVERA, S.; GANZ, T. Animal models of anemia of inflammation. **Seminars in Hematology**; v.46; p.351–357, 2009.
- ROSOL, T. J.; CAPEN, C. C. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, p.1155-1184, 1996.
- ROSS, L.A.; FINCO, D.R.; CROWELL, W.A. Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, p.1023-1026, 1982.
- ROSS, S. J. Treatment of anemia of kidney disease using darbepoetin. Paper presented at 2006 ACVIM Veterinary Medical Forum, Louisville, KY. In: CHALHOUB, S.; LANGSTON, C. E.; FARRELLY, J. The use of darbepoetin to stimulate erythropoiesis in anemia of chronic kidney disease in cats: 25 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, p.363-369, 2012.

- ROSS, S. J.; OSBORNE, C. A.; KIRK, C. A.; et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.229, p.949-975, 2006.
- ROUDEBUSH, P.; POLZIN, D. J.; ADAMS, L. G.; TOWELL, T. L.; FORRESTER, S. D. An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease. **Journal of Small Animal Practice**, v.51, p.244-252, 2010.
- RUBIN, S. I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.27, n.6, p.1331-1354, 1997.
- SANDERSON, S.L. Measuring glomerular filtration rate: practical use of clearance tests. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009. p 872-879.
- SANDHU, A.; SOMAN, S.; HUDSON, M.; BESARAB, A. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? **Journal of Vascular Health and Risk Management**, v.6, p.237-252, abril de 2010.
- SANJULIANI, A.F.; ABREU FAGUNDES, V.G.; FRANCISCHETTI, E.A. Effect of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. **International Journal of Cardiology**, v.56, n. 2, p.177-183, 1996.
- SARIS, N. E.; MERVAALA, E.; KARPPANEN, H.; et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. **Clinica Chimica Acta**, v.294, p.1-26, 2000.
- SAVICA, V.; CAL' O, L. A.; MONARDO, P.; DAVIS, P.A.; GRANATA, A.; SANTORO, D.; SAVICA, R.; MUSOLINO, R.; CORNELLI, M. C.; BELLINGHIERI, G. Salivary phosphate-binding chewing gum reduces hyperphosphatemia in dialysis patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.20, n. 3, p.639-644, 2009.
- SCHNEIDER, C.D.; OLIVEIRA, A.R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.10, n.10, p.308-310, 2004.
- SCHULMAN, R. L.; KRAWIEC, D. R. Gastrointestinal complications of uremia. In: **Current Veterinary Therapy XIII**. Eds R. W. Kirk and J. D. Bonagura. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, USA. pp 864-865. 2000.
- SCHUMANN, C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. **European Journal of Nutrition**, v.41, n.1, p.17-25, 2002.
- SEGEV, G.; FASCETTI, A. J.; WEETH, L. P.; COWGILL, L. D. Correction of Hyperkalemia in Dogs with Chronic Kidney Disease Consuming Commercial Renal Therapeutic Diets by a Potassium-Reduced Home-Prepared Diet. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v.24, p.546-550, 2010.
- SHAW, D. H.; IHLE, S. C. Doenças do trato urinário e distúrbios hidroeletrólíticos. In: **Medicina interna de pequenos animais**. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999.
- SHILS, M. E. Magnesium. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; editors, **Modern nutrition in health and disease**. 8th edition, Philadelphia: Lea & Febiger, 1994, p.164-84.
- SILVA, G.O.; CASTRO, M.C.N.; BERNARDES, J.P.; DIECKMANN, A.M.; VIEIRA, A.B. Doenças do trato urinário: perfil nosológico dos atendimentos a cães e gatos em um Hospital Universitário. In: Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008. **Anais...** Disponível em: <http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0093-2.pdf>.
- SILVA, J. C.; SEGURO, A. C. Effect of hypomagnesemia and magnesium supplementation on postischemic renal failure. **Revista de Medicina**, v. 81, n. 1-4, p. 1-7, 2002.
- SLATOPOLSKY, E.; BROWN, A.J. Vitamin D analogs for the treatment of secondary hyperparathyroidism. **Blood Purification**, v.20, p.109-12, 2002.

- SMITH, J.E. Iron metabolism and its disorders. In: KANEKO, J.J et al. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.ed. San Diego: Academic, 1997. p.223-239.
- SMITH, R. D. **Veterinary Clinical Epidemiology**. Boston: Butterworth-Heinmann, 1991. 234p
- SODRÉ, F.L.; COSTA, J.C.B.; LIMA, J.C.C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.43, n.5, p.329-337, 2007.
- SONTIA, B.; TOUYZ, R.M. Role of magnesium in hypertension. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.458, n.1, p.33-39, 2007.
- STANTON, B. A.; KOEPPEN, B. M. O rim. In: BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2000, sec. 7, p.659 – 716.
- STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Urinary system. In: **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. Iowa: Iowa State Press, 2002. p.277-336.
- SUNDER-PLOSSMANN, G.; HÖRL, W. H. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.10, n. 11, p.2070-2076, 1995.
- SUNVOLD, G. D.; FAHEY, G. C. JR.; MERCHEN, N. R.; TITGEMEYER, E. C.; BOURQUIN, L. D.; BAUER, L. L.; REINHART, G. A. Dietary fiber for dogs: IV. In vivo fermentation of selected fiber sources by dog fecal inoculum and in vivo digestion and metabolism of fiber-supplemented diets. **Journal of Animal Science**, v.73, n.4, p.1099-1109, 1995.
- SVILAR, D.; GOELLNER, E.M.; ALMEIDA, K.H.; SOBOL, R.W. "Base excision repair and lesion-dependent subpathways for repair of oxidative DNA damage". **Antioxidants & Redox Signaling**, v.14, p.2491. 2010.
- TAYEBI, K. H.; HABIBZADEH, A.; KHOSHBATEN, M.; RAHBARI, B.; CHAICHI, P.; BADIEE, A. H. Lactulose for reduction of nitrogen products in patients with chronic kidney disease. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v.8, n. 5, p.377-381, 2014.
- Terapêutica de líquidos en pequeñas especies**. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002. cap.7, p.172 – 184.
- THOMPSON, A.; VISEK, W.J. Some effects of induction of urease immunity in patients with hepatic insufficiency. **American Journal of Medicine**, v.35, p.804–809, 1963.
- THRALL, M.A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. Editora Rocca, 582 pp., SP, 2007.
- THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W. **Veterinary Hematology and Clinical Chemistry**. 2nd edition; Editora Wiley-Blackwell, 2012, 762 p.
- TONELLI, M.; PANNU, N.; MANNIS, B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. **New England Journal of Medicine**, v.362, n. 14, p.1312-1324, 2010.
- TORRANCE, A.G.; NACHREINER, R. Human parathormone assay for use in dogs validation, sample handling studies, and parathyroid function testing. **American Journal of Veterinary Research**, v.50, p.1123-1127, 1989a.
- TOUYZ, R.M. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. **Molecular aspects of medicine**, v.24, n. 1-3, p.107-136, 2003.
- TOUYZ, R.M.; SCHIFFRIN, E.L. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. **Histochemic Cellular Biology**, v.122, n. 4, p.339-352, 2004.
- TREMAROLI, V.; BACKHED, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v.489, p.242-249, 2012.
- UNGER, M.D. **Determinação dos níveis séricos de vitamina D em uma amostra de indivíduos saudáveis da população brasileira**. Tese de Doutorado. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.

- VALLE, P.G. **Efeito da Associação da Dieta, do Ômega Três, e de Antioxidantes em Cães Portadores de Doença Renal Crônica**. Dissertação de mestrado. Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014, 60p.
- VANNUCCHI, H.; FREITAS, M.L.S.; SZARFARC, S.C. Prevalência de Anemias Nutricionais no Brasil. **Cadernos de Nutrição**, v.4, p.7-26, 1992.
- VAZIRI, N. D.; WONG, J.; PAHL, M.; PICENO, Y. M.; YUAN, J.; DESANTIS, T. Z.; NI, Z.; NGUYEN, T. H.; ANDERSEN, G. L. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. **Kidney International**, v.83, n. 2, p.308-315, 2013.
- VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. Belo Horizonte: Gráfica e Editora Cem Ltda., 3. ed. 463 p.2013.
- VILLIERS, E.; BLACKWOOD, L. **BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology**, 2nd edition, Publisher British Small Animal Veterinary Association, 2007, 464p.
- VINCE, A.; KILLINGLEY, M.; WRONG, O. M. Effect of lactulose on ammonia production in a fecal incubation system. **Gastroenterology**, v.74, p.544-549, 1978.
- VINCE, A. J.; MCNEIL, N. I.; WAGER, J. D.; WRONG, O. M. The effect of lactulose, pectin, arabinogalactan and cellulose on the production of organic acids and metabolism of ammonia by intestinal bacteria in a faecal incubation system. **British Journal of Nutrition**, v.63, p.17-26, 1990.
- WAGNER, E.; SCHWENDENWEIN, I.; ZENTEK, J. Effects of a dietary chitosan and calcium supplement on Ca and P metabolism in cats. **Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift**, v.117, n. 7-8, p.310-315, 2004.
- WAKI, M.F.; MARTORELLI, C.R.; MOSKO, P.E.; KOGIKA, M.M. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, v.40, n.10, p.2226-2234, 2010.
- WALBERG, J. White blood cell counting techniques in birds. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, v.10, n. 2, p.72-76, 2001.
- WALLACH, J.; KANAAN, S. **Interpretação de exames laboratoriais**. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p.1088.
- WATSON, A. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. **Australian Veterinary Practices**, v.31, p.54-58, 2001.
- WEAVER, C.; HEANEY, R. P. Cálcio. In: SHILS, M. E.; OLSON, J. A.; SHIKE, M.; ROSS, A. C. **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. São Paulo: Editora Manole, 9. ed., v.1, p.153-168, 2003.
- WEINBERG, E. D. The development of awareness of iron-withholding defense. **Perspectives in biology and medicine**, v. 36, n. 2, p. 215-221, 1993.
- WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6 th edition; Editora Wiley-Blackwell, 2010, 1206 p.
- WEISS, G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. **Blood reviews**, v. 16, n. 2, p. 87-96, 2002.
- WEISS, G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. **Best practice & research Clinical haematology**, v. 18, n. 2, p. 183-201, 2005.
- WIJAYANTI, N.; KATZ, N.; IMMENSCHUH, S. Biology of heme in health and disease. **Current Medical Chemistry**, v.11, n. 8, p.981-986, 2004.
- WILLARD, M. D.; DIBARTOLA, S. P. Trastornos del fósforo. In: DIBARTOLA, S. P.
- WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**. 5 ed. Elsevier Saunders. Missouri, Estados Unidos da América. 2012. 427 p.

WU, M. J.; CHANG, C. S.; CHENG, C. H.; CHEN, C. H.; LEE, W. C.; HSU, Y. H.; SHU, K. H.; TANG, M. J. Colonic transit time in long-term dialysis patients. **American Journal of Kidney Disease**, v.44, p.322-327, 2004.

WU, I. W.; HSU, K. H.; LEE, C. C.; SUN, C. Y.; HSU, H. J.; TSAI, C. J.; TZEN, C. Y.; WANG Y. C.; LIN, C. Y.; WU, M. S. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.26, p.938-947, 2011.

XING, X. S.; DEAN, T. Y.; NANCY, T. W. A synopsis of phosphate disorders in the nursing home. **Journal American Medicine Directory Association**, v.11, p.468-474, 2010.

YOSHIMOTO, H.; JING, S.; YAMAGUCHI, T. Application of chitosan for oral sorbents. **Chitin Chitosan Research**, v.1, p.6-14, 1995.

YUCHA, C.; DUNGAN, J. **Renal handling of phosphorus and magnesium**. *Nephrology Nursing Journal*, v.31, n.1, p.33-37, 2004.

ZATELLI, A.; PIERANTOZZI, M.; D'IPPOLITO, P.; BIGLIATI, M.; ZINI, E. Efeitos de um suplemento alimentar em reduzir a probabilidade de morte devido a crises urêmicas em cães afetados por doença renal crônica (estudo clínico randomizado controlado). **The Scientific World Journal**, v.2012, 7 p., article ID 219082, 2012.

7 ANEXOS

Anexo 01: Certificado de aprovação do experimento pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UFRRJ)



UFRRJ
Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**
Instituto de Veterinária



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Cálcio, fósforo e paratormônio séricos em cães com doença renal crônica, submetidos ao tratamento continuado com lactulose por via oral", protocolada sob o CEUA nº 3010071015, sob a responsabilidade de **Rita de Cássia Campbell Machado Botteon e equipe; Juliana de Abreu Pereira; Ana Carolina de Oliveira Almeida; Anielli da Costa Pinheiro; Giselle Arieiro Jones** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 29/07/2016.

We certify that the proposal "Calcium, phosphorus and serum parathormone in dogs with chronic kidney disease undergoing orally treatment with lactulose", utilizing 24 Dogs (males and females), protocol number CEUA 3010071015, under the responsibility of **Rita de Cássia Campbell Machado Botteon and team; Juliana de Abreu Pereira; Ana Carolina de Oliveira Almeida; Anielli da Costa Pinheiro; Giselle Arieiro Jones** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 07/29/2016.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **11/2015** a **12/2016** Área: **Dm cv**

Origem:	Não aplicável biotério	sexo:	Machos e Fêmeas	idade:	6 a 17 anos	N:	24
Espécie:	Cães			Peso:	1 a 60 kg		
Linhagem:	Diversas raças						

Resumo: As doenças do trato urinário são frequentes na rotina de atendimento clínico correspondendo a uma grande parcela das queixas clínicas e uma importante causa de morbidade e mortalidade em cães e gatos de diferentes idades. A doença renal crônica (DRC), definida como doença renal que persiste por um período prolongado de tempo, geralmente meses ou anos, é a forma mais comum de afecção renal em cães e gatos. Independentemente da causa, é caracterizada por uma crescente incapacidade do rim em manter níveis normais dos produtos do metabolismo das proteínas e valores normais da pressão arterial e do hematócrito, bem como em manter o equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-básico. Pacientes nefropatas frequentemente sobrevivem por muitos anos, com qualidade de vida, contudo, como não existe um tratamento que reverta as lesões renais e o tratamento geralmente é sintomático e auxiliar, objetivando minimizar os danos renais, e manter baixos os componentes nitrogenados não-protéicos e iônicos no sangue. O desequilíbrio de cálcio e fósforo gera importantes disfunções, como a osteodistrofia, que culminam em grande perda da qualidade de vida do paciente nefropata. Prebióticos são ingredientes não digeríveis que estimulam o crescimento seletivo e/ou a atividade de um grupo de bactérias do trato digestivo. A lactulose, um dissacarídeo formado pela reação entre frutose e galactose; é um exemplo desta classe de alimentos funcionais. Durante sua passagem pelo trato gastrointestinal, a lactulose é degradada pela enzima beta-galactosidase, presente nas vilosidades do intestino delgado. Desta reação resulta a galactose e a glicose, que se liga à uréia. No cólon, a ligação glicose-uréia é hidrolisada e a uréia resultante é então hidrolisada em amônia. Parte da amônia é utilizada pelos microrganismos colônicos para a produção de compostos nitrogenados, enquanto outra parte é absorvida e após conversão no fígado, é excretada pelos rins na forma de uréia. A administração de carboidratos fermentáveis gera uma mudança na excreção de nitrogênio da urina para as fezes, o que se explica pelo aumento da produção de compostos protéicos pelas bactérias presentes no cólon e menor absorção de amônia no intestino grosso. A presença de glicose no lúmen intestinal estimula a entrada de água e determina o efeito laxativo do carboidrato. As disfunções renais apresentam quase sempre evolução insidiosa e assintomática, dificultando o diagnóstico precoce. Assim, a capacitação, a conscientização e vigilância de veterinários são essenciais para o diagnóstico precoce da doença renal e adoção de condutas terapêuticas apropriadas para o retardamento de sua progressão, prevenção de suas complicações, e para modificar o padrão de comorbidades presentes contribuindo assim para melhorar a qualidade de vida, aumentar a sobrevida, reduzir os custos associados à DRC. Pela possibilidade de que a lactulose administrada por via oral, de forma continuada possa interferir sobre o metabolismo dos compostos nitrogenados com redução dos valores séricos de uréia, e indiretamente atuando sobre o equilíbrio ácido-base e de minerais, o presente estudo tem por objetivos avaliar o efeito da lactulose sobre os níveis séricos e excreção renal dos metabólitos nitrogenados, bem como avaliar seu efeito sobre os indicadores do metabolismo de cálcio e fósforo, e equilíbrio eletrolítico, afim de estabelecer seu uso como adjuvante no tratamento da DRC.



UFRRJ
Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**
Instituto de Veterinária



Local do experimento: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Seropédica, 01 de agosto de 2016

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro

Anexo 02: Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “Avaliação clínica e laboratorial do tratamento com lactulose de cães com doença renal crônica.”

Pesquisadores responsáveis: Juliana de Abreu Pereira (doutoranda em Medicina Veterinária, UFRRJ) e Rita de Cássia Campbell Machado Botteon (Docente do PPGMV-UFRRJ)

Demais participantes: Ana Carolina de Oliveira Almeida e Anielli da Costa Pinheiro (graduandas em Medicina Veterinária – UFRRJ); Giselle Arieiro Jones (mestranda em Ciências Veterinárias – UFRRJ)

1. **Natureza da pesquisa:** O Sr. (Sra.) está sendo convidado(a) a autorizar a participação de seu(s) animal(is) nesta pesquisa que tem como finalidade observar os efeitos do medicamento como auxiliar no tratamento da Insuficiência Renal em cães.
2. **Identificação do(s) animal(is):** Serão utilizados 21 cães, dentre machos e fêmeas, acima de 5 anos de idade, com ou sem raça definida; portadores de Doença Renal Crônica em estágios 2 a 3; sem infecção urinária e com quadro clínico estável.
3. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o Sr. (Sra.) permitirá que o (a) pesquisador(a) realize coletas semanais de sangue, durante um período de 5 semanas consecutivas, bem como administração de medicamento a cada 12 horas durante 28 dias. O Sr. (Sra.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o seu animal. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do

(a) pesquisador (a) do projeto e, se necessário através do telefone da Comissão de Ética na Pesquisa da UFRRJ (COMEP-UFRRJ).

4. **Sobre os dados necessários:** Os dados coletados são relativos aos resultados dos exames complementares de hemograma e bioquímica sérica.
5. **Riscos e desconforto:** A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. A substância testada apresenta risco baixo de causar danos ou desconforto aos animais submetidos a tratamento, sendo esperado observar apenas o amolecimento das fezes dos mesmos durante os 28 dias. Porém, após o término deste período, observa-se que o aspecto das fezes retorna ao seu estado normal. Os procedimentos adotados nesta pesquisa 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.
6. **Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados.
7. **Benefícios:** Esperamos que este estudo traga informações importantes para a melhoria do tratamento da Doença Renal Crônica, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa otimizar o tratamento da enfermidade, bem como melhorar a qualidade de vida dos animais enfermos. Assim sendo, o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.
8. **Pagamento:** O Sr. (Sra.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. Todos os procedimentos realizados, exames e medicação testada ficarão por conta da pesquisa em questão, enquanto os demais custos de manutenção dos animais, tais como alimentação, água e abrigo estarão a cargo do responsável pelos animais, bem como a responsabilidade de administração do medicamento em intervalo pré-definido.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem:

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do Proprietário (CPF/RG):

Assinatura do Proprietário

Assinatura do Pesquisador

Local e data: _____

TELEFONES

Pesquisador: Juliana de Abreu Pereira – (21) 99799-4560

Orientador: Rita de Cássia Campbell Machado Botteon – (21) 2682-1711

Coordenação da COMEP-UFRRJ: (21) 2682-1201/4707/4708/4709

Anexo 03: Ficha para avaliação clínica dos animais dos grupos.

Avaliação Clínica dos Animais dos Grupos Experimentais

Identificação do animal: _____

Grupo experimental: () 1 () 2 () 3

Peso inicial: _____

Data de início do tratamento: _____

Data de término do tratamento: _____

Data da avaliação: _____

Avaliador: _____

Estado geral: () Bom () Regular () Ruim

Apetite: () Presente () Ausente
() Normal () Aumentado () Diminuído

Ingestão hídrica: () Presente () Ausente
() Normal () Aumentado () Diminuído

Peso: Alteração evidente? () Sim () Não () Aumento () Diminuição
Peso atual: _____

Atitude / Comportamento: () Normal () Apático () Prostrado ()
Excitação () Outro – Qual? _____

Pelagem: () Boa () Regular () Ruim
() Presença de Ectoparasitos () Lesões

Turgor de pele: () Aumentado () Normal

Mucosas:

- Cor: () Normocoradas () Hipocoradas () Hiperacoradas () Ictéricas
() Cianóticas

- Aspecto: () Hidratadas / Brilhantes () Ressecadas / Opacas

- Alterações evidentes: _____

Tempo de preenchimento capilar: () Normal () Aumentado Valor: _____

Micção:

- Frequência: () Poliúria () Anúria () Oligúria () Estrangúria () Polaquiúria

- Coloração e aspecto: () Amarelo citrino () Amarelo claro () Amarelo ouro ()

Alaranjada () Castanha () Límpido () Turvo

- Odor: () Suis generis () Anormal – Qual? _____

Fezes:

- Consistência: () Firme e modelada () Pastosa () Aquosa

- Coloração: () Normal () Marrom escuro (Melena) () Marrom avermelhado
(Hematoquezia)

- Odor: () Característico () Fétido () Pútrido

- Substâncias digeridas ou anormais: () Sim () Não Qual? _____

Anexo 04: Animais do grupo de tratamento T1 segundo sexo, raça, idade e estágio da doença renal crônica conforme classificação da IRIS

Grupo de Tratamento (T1)				
Animal	Sexo	Raça	Idade	Estadiamento IRIS
Negão	Macho	SRD	7 anos	IRIS III
Luth	Macho	Yorkshire Terrier	5 anos	IRIS III
Veludo	Macho	SRD	9 anos	IRIS II
Spike	Macho	Cocker Spaniel Inglês	9 anos	IRIS III
Tuti	Macho	Daschund	15 anos	IRIS III
Nala	Fêmea	SRD	14 anos	IRIS III
Pitchulla	Fêmea	Poodle	15 anos	IRIS II

Tratamento I - T1 (n=7): ração específica para cães nefropatas (Total Equilíbrio Renal[®]) e lactulose (Colonac[®]; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg), em intervalos de 12 horas, durante 28 dias.

Anexo 05: Animais do grupo de tratamento T2 segundo sexo, raça, idade e estágio da doença renal crônica conforme classificação da IRIS

Grupo de Tratamento (T2)				
Animal	Sexo	Raça	Idade	Estadiamento IRIS
Pelusa	Fêmea	Poodle	14 anos	IRIS II
Xuxa	Fêmea	Poodle	12 anos	IRIS III
Banzé	Macho	SRD	10 anos	IRIS II
Xuxa	Fêmea	SRD	5 anos	IRIS III
Keka	Fêmea	SRD	14 anos	IRIS II
Said	Macho	Poodle	14 anos	IRIS III
Laysa	Fêmea	Poodle	5 anos	IRIS III

Tratamento II – T2 (n=7): ração específica para cães nefropatas (Total Equilíbrio Renal[®]), ácidos graxos poli-insaturados Ômega-3 (Ômegaderm 500[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante; suplemento vitamínico e mineral (Hemocare GP[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante e lactulose (Colonac[®]; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (333,5 mg/Kg ou 0,5 ml/Kg), em intervalos de 12 horas durante 28 dias.

Anexo 06: Animais do grupo de tratamento T3 segundo sexo, raça, idade e estágio da doença renal crônica conforme classificação da IRIS

Grupo de Tratamento (T3)				
Animal	Sexo	Raça	Idade	Estadiamento IRIS
Bob	Macho	SRD	15 anos	IRIS II
Pretinho	Macho	SRD	11 anos	IRIS III
Billy	Macho	Cocker Spaniel Inglês	13 anos	IRIS III
Simão	Macho	Pit Bull	10 anos	IRIS III
Obina	Macho	Rottweiler	10 anos	IRIS II
Capitu	Fêmea	SRD	15 anos	IRIS III
Pooh	Macho	Poodle	11 anos	IRIS III

Tratamento III – T3 (n=7): ração específica para cães nefropatas (Total Equilíbrio Renal[®]), ácidos graxos poli-insaturados Ômega-3 (Ômegaderm 500[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante e suplemento vitamínico e mineral (Hemocare GP[®], Inovet; Penha; Rio de Janeiro) conforme dosagem recomendada pelo fabricante.

Anexo 07: Variações de coloração de mucosas e estado geral de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

N: normocoradas; DH: discretamente hipocoradas; MH: moderadamente hipocoradas; H: hipocoradas; B: bom; Re: regular; Ru: ruim.

T1 – Tratamento com lactulose e ração terapêutica										
	Coloração de mucosas					Estado geral				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	N	N	N	N	N	B	B	B	B	B
Luth	N	DH	DH	DH	DH	B	B	B	B	B
Veludo	N	N	N	N	N	B	B	B	B	B
Spike	DH	N	N	N	DH	B	B	B	B	B
Tuti	N	N	N	N	N	Ru	Ru	Ru	Ru	Ru
Nala	DH	DH	N	DH	N	B	B	B	B	B
Pitchulla	N	N	N	DH	DH	B	B	B	Re	B
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Coloração de mucosas					Estado geral				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	N	DH	DH	DH	N	B	B	B	B	B
Xuxa	DH	N	DH	N	N	Re	B	B	B	B
Banzé	MH	H	MH	MH	MH	Ru	Ru	Ru	Ru	Ru
Xuxa (SRD)	DH	DH	DH	DH	DH	Re	Re	Re	Re	Re
Keka	MH	H	DH	DH	DH	Ru	Ru	Ru	Re	Re
Said	N	DH	MH	H	H	B	Re	Re	Ru	Ru
Laysa	N	N	N	N	N	B	B	B	Re	Re
T3 - Tratamento conservador										
	Coloração de mucosas					Estado geral				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	N	N	N	N	N	B	B	B	Re	Re
Pretinho	N	MH	H	MH	MH	B	Re	B	Re	B
Billy	N	DH	DH	DH	MH	B	B	Re	Re	Re
Simão	DH	N	DH	N	DH	B	Re	Re	B	Re
Obina	N	N	N	N	N	B	B	B	B	B
Capitu	N	N	N	N	N	B	B	B	B	B
Pooh	MH	DH	MH	DH	DH	Re	Re	Re	B	B

Anexo 08: Variações de grau de hidratação e tempo de preenchimento capilar de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

T1 – Tratamento com lactulose e ração terapêutica										
	Grau de hidratação					TPC em segundos				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	NH	NH	NH	NH	NH	2''	2''	1''	1''	2''
Luth	NH	NH	NH	NH	NH	2''	2''	2''	2''	2''
Veludo	NH	NH	NH	NH	NH	2''	1''	2''	2''	2''
Spike	NH	NH	NH	NH	NH	2''	2''	1''	1''	2''
Tuti	D8	D6	D6	D8	D6	3''	3''	3''	2''	2''
Nala	D6	D6	D6	D6	D4	2''	2''	2''	2''	2''
Pitchulla	NH	NH	D4	D4	D4	2''	2''	2''	2''	2''
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Grau de hidratação					TPC em segundos				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	NH	NH	NH	NH	NH	1''	2''	2''	2''	1''
Xuxa	D4	D4	NH	NH	NH	2''	2''	2''	2''	1''
Banzé	NH	D4	NH	NH	D6	3''	2''	2''	2''	2''
Xuxa (SRD)	NH	NH	NH	NH	NH	1''	1''	1''	1''	1''
Keka	NH	D4	D4	D6	D6	2''	2''	2''	2''	2''
Said	NH	NH	D4	D6	D8	1''	2''	2''	3''	3''
Laysa	NH	NH	NH	NH	NH	2''	2''	2''	2''	2''
T3 - Tratamento conservador										
	Grau de hidratação					TPC em segundos				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	NH	D4	D4	D6	D6	2''	2''	2''	2''	2''
Pretinho	NH	D4	D4	D6	D4	2''	3''	2''	3''	2''
Billy	NH	D4	D4	NH	D6	2''	2''	2''	2''	3''
Simão	NH	D6	NH	NH	NH	2''	2''	2''	2''	2''
Obina	NH	NH	NH	NH	NH	3''	2''	2''	3''	3''
Capitu	NH	D4	NH	D4	NH	2''	3''	2''	3''	2''
Pooh	D4	D6	D4	D4	D4	2''	3''	3''	2''	2''

NH: normohidratado; D4: desidratação de 4%; D6: desidratação de 6%; D8: desidratação de 8%.

Anexo 09: Variações de hematócrito e proteína plasmática total (PPT) de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

T1 – Tratamento com lactulose										
	Hematócrito (%)					PPT (g/dL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	32	34	35	32	33	8,6	9	7	8,8	9,2
Luth	29	34	34	31	32	6	6,2	6,8	6	6
Veludo	38	35	35	25	30	10,4	12	11	11	11
Spike	31	28	27	28	30	10,2	9,2	9	8,3	8,2
Tuti	17	21	45	24	26	7,6	7,7	8	7,7	8,4
Nala	31	26	26	28	26	8,8	9,2	9	8,6	8,6
Pitchulla	20	25	30	33	12	7,2	7,4	7	8	7,2
Média	28,3	29,0	33,1	28,7	27,0	8,4	8,67	8,26	8,34	8,37
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Hematócrito (%)					PPT (g/dL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	33	34	33	41,4	38	7,8	8,1	7,6	7,6	8,4
Xuxa	35,2	41	38	46	41	7	7,8	7	7,1	7,4
Banzé	27	33	31	18	26	5,6	9,4	8,2	8	7,2
Xuxa (SRD)	28	29	27,9	56	24,6	9	9,4	9	8,2	8
Keka	28	26	30	30	29	7,4	7,6	7,2	7,8	4,8
Said	20	18	16,7	19	14,1	5	7	6,8	6,2	7
Laysa	45	47	47	46	42	7,4	6,5	7	7	8,2
Média	30,88	32,57	31,94	36,62	30,67	7,03	7,97	7,54	7,41	7,29
T3 - Tratamento conservador										
	Hematócrito (%)					PPT (g/dL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	40,3	40,4	36,7	44,1	40	6,4	7	7	7	6,4
Pretinho	21	22	25	20	19	8,2	8	8	8	8,4
Billy	30	30	22	33	23	9	10	8,8	8,5	8,2
Simão	36	41	27	27	32	6	6,6	5,2	6	7,2
Obina	45	46	43	48	40	8	7,4	7,8	7	6,6
Capitu	41	40	41	39	41	7,6	7,2	6,4	7,2	7
Pooh	26	23	28	30	31	7	8	7,6	8	8
Média	34,19	34,63	31,81	34,44	32,29	7,46	7,74	7,26	7,39	7,4

Anexo 10: Variações de volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

T1 – Tratamento com lactulose										
	VCM (fL)					CHCM (g/dL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	69	71	71	71	71	34	33	32	32	32
Luth	72	71	71	71	71	35	33	33	33	33
Veludo	63	58	56,7	62	75	34	33	31	32	33
Spike	71	81	71	71	71	33	28	33	33	33
Tuti	71	71	80	71	79	33	33	32	33	30
Nala	69	69	43	45	50	33	33	29	33	33
Pitchulla	57	52	55	55	55	33	33,2	33	33,3	30
Média	67,4	67,6	64,0	63,7	67,4	33,6	32,3	31,9	32,8	32,0
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	VCM (fL)					CHCM (g/dL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	72	73	72	83	80	33,4	35	32	29	31
Xuxa	77	79	77	86	83	32	32	31	27	30
Banzé	74	75	72	77	68	26	28	26	28	20
Xuxa (SRD)	73	77	73,4	81	70,9	28	28	32,3	27	30,9
Keka	78	75	79	77	82	28	28	29	30	29
Said	67	66	61,6	67	64,1	29	30	32,9	29	34,8
Laysa	50	72	71	70	71	33	33	34	31	33
Média	70,1	73,9	72,3	77,3	74,1	29,9	30,6	31,0	28,7	29,8
T3 - Tratamento conservador										
	VCM (fL)					CHCM (g/dL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	70,6	72	65	72,3	76	31,5	30,9	34,1	30,4	30
Pretinho	67	71	71	22	70	31	32	29	32	32
Billy	75	75	55	76	77	28	33	31	27	29
Simão	51	69	70	70	68	33	31	29	29	34
Obina	50	74	71	70	68	33	32	31	31	32
Capitu	72	71	70	74	71	31	32	32	31	32
Pooh	72	69	71	72	72	31	31	31	32	32
Média	65,4	71,6	67,6	65,2	71,7	31,2	31,7	31,0	30,3	31,6

Anexo 11: Variações de leucometria global e plaquetometria de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

T1 – Tratamento com lactulose										
	Leucócitos totais ($10^3/\text{mm}^3$)					Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	12,8	15,0	13,0	18,0	10,0	292	360	478	696	320
Luth	13,0	15,0	15,0	12,0	10,0	394	377	354	373	362
Veludo	9,0	10,0	11,0	11,0	10,0	216	200	92	386	120
Spike	19,0	21,0	26,0	22,0	23,0	340	244	644	394	203
Tuti	12,0	10,0	14,0	17,0	25,0	392	312	328	190	200
Nala	16,0	9,0	9,0	9,0	8,0	420	684	600	600	606
Pitchulla	14,0	15,0	12,0	19,0	0,6	823	760	620	820	82
Média	13,7	13,6	14,3	15,4	12,4	411	419,6	445,1	494,1	270,4
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Leucócitos totais ($10^3/\text{mm}^3$)					Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	13,5	24,0	18,0	18,0	11,0	512	263	620	465	449
Xuxa	12,0	11,0	10,0	10,0	6,0	272	345	416	296	500
Banzé	9,3	7,7	17,0	8,0	9,0	274	98	170	142	136
Xuxa (SRD)	11,0	7,0	7,3	6,0	13,2	108	201	337	252	203
Keka	2,4	1,8	3,0	3,0	3,0	10	32	163	64	48
Said	8,0	10,0	8,5	15,0	30,0	230	301	430	291	542
Laysa	22,0	19,0	24,0	18,0	21,0	428	188	255	355	353
Média	11,2	11,5	12,5	11,1	13,3	262	204	341,6	266,4	318,7
T3 - Tratamento conservador										
	Leucócitos totais ($10^3/\text{mm}^3$)					Plaquetas ($10^3/\text{mm}^3$)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	14,9	14,5	11,2	11,8	15,0	210	564	223	480	294
Pretinho	28,0	34,0	42,0	19,0	18,0	68	700	500	667	1006
Billy	9,0	13,0	8,0	11,0	8,0	78	72	90	166	156
Simão	13,0	10,0	14,0	9,0	12,0	122	278	314	176	142
Obina	19,0	21,0	21,0	23,0	21,0	420	316	120	236	219
Capitu	12,0	10,0	10,0	8,0	9,0	163	234	240	184	253
Pooh	8,0	8,0	8,0	9,0	11,0	80	48	200	222	230
Média	14,9	15,8	16,3	12,9	13,4	163	316	241	304,428	328,571

Anexo 12: Variações de neutrófilos e linfócitos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

T1 – Tratamento com lactulose										
	Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)					Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	5,12	8,25	6,11	7,2	6,2	5,504	4,95	4,81	5,4	2,5
Luth	7,54	9,75	10,2	7,32	5,8	4,03	4,05	3,3	2,52	2,4
Veludo	6,75	8,8	8,25	7,92	7,0	0,54	0,7	0,88	1,21	0,6
Spike	13,3	12,39	17,42	14,52	15,41	1,52	3,57	4,68	3,08	3,45
Tuti	9,36	6,6	11,06	12,41	11,75	1,44	1,5	0,84	1,53	7,75
Nala	11,84	7,38	7,83	6,93	6,72	3,36	0,99	0,54	1,17	0,64
Pitchulla	11,62	13,05	9,48	16,72	0	0,840	0,75	1,68	1,33	0
Média	9,361	9,46	10,05	10,431	7,554	2,462	2,359	2,39	2,32	2,477
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)					Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	9,99	16,32	11,7	12,6	8,58	2,835	4,8	4,68	4,86	0,88
Xuxa	8,28	7,26	7,4	5,6	3,78	2,76	1,76	1,7	4,0	1,38
Banzé	3,813	6,699	11,22	6,48	7,11	4,278	0,693	3,74	0,48	0,99
Xuxa (SRD)	6,6	5,6	6,497	4,26	10,56	2,86	1,05	0,438	0,66	0,264
Keka	0,456	0	1,11	0,930	2,01	0,408	0	1,23	1,62	0,69
Said	6,16	4,4	5,695	12,0	18,9	1,2	3,6	1,87	1,65	8,4
Laysa	10,78	9,12	16,56	12,06	13,02	7,04	2,28	5,76	3,06	4,41
Média	6,583	7,057	8,597	7,704	9,137	3,054	2,026	2,774	2,333	2,431
T3 - Tratamento conservador										
	Neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$)					Linfócitos ($10^3/\mu\text{L}$)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	8,94	11,165	7840	9086	11400	2,086	1,45	1,456	0,354	1,95
Pretinho	24,36	24,48	34440	14820	14580	1,4	3,06	5,88	1,33	1,62
Billy	6,84	8,19	5280	8580	5360	1,26	3,77	1,28	1,32	0,4
Simão	9,88	7,1	11900	6750	9360	2,34	2,2	1,4	1,62	1,56
Obina	13,87	13,65	15750	12650	17220	3,04	5,67	3,36	6,21	2,73
Capitu	8,16	6,3	6800	5840	6390	1,92	2,1	2,1	1,36	1,62
Pooh	6,56	5,84	6480	7560	8800	0,72	0,96	1,12	0,99	0,99
Média	11,230	10,961	12,641	9,327	10,444	1,824	2,744	2,371	1,883	1,553

Anexo 13: Variações de eosinófilos e monócitos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias

T1 – Tratamento com lactulose										
	Eosinófilos (/µL)					Monócitos (/µL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	1.792	1.200	910	4.140	1.000	256	600	780	720	300
Luth	130	150	0	360	400	1.170	750	1.500	1.440	1.100
Veludo	1.260	400	1.210	880	1.000	450	100	550	770	1.000
Spike	1.900	2.310	3.640	1.760	1.840	2.090	2.520	260	2.640	2.300
Tuti	600	800	1.120	2.210	2.000	600	1.000	700	850	2.750
Nala	160	180	180	270	160	480	450	450	630	240
Pitchulla	420	150	240	380	0	700	1.050	360	570	0
Média	894,6	741,4	1.042,9	1.428,6	914,3	820,9	924,3	657,1	1.088,6	1.098,6
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Eosinófilos (/µL)					Monócitos (/µL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	540	1.680	180	360	990	135	1.200	900	360	330
Xuxa	480	660	700	0	360	600	1.320	200	300	300
Banzé	0	154	170	80	0	1.209	154	1.530	400	720
Xuxa (SRD)	550	210	365	720	792	990	140	0	360	1.584
Keka	48	0	0	60	90	96	0	210	390	210
Said	240	700	255	150	0	800	1.100	680	1.200	2.400
Laysa	1.540	5.130	240	2.160	1.890	2.420	190	1.440	720	1.260
Média	485,4	1.219,1	272,9	504,3	588,9	892,9	586,3	708,6	532,9	972,0
T3 - Tratamento conservador										
	Eosinófilos (/µL)					Monócitos (/µL)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	1.937	580	448	826	300	1.937	1.305	1.456	1.534	1.350
Pretinho	1.120	2.040	840	380	720	1.120	4.080	840	1.520	1.620
Billy	180	0	80	440	0	720	1.440	1.280	660	2.240
Simão	390	400	0	270	360	390	300	560	360	720
Obina	380	1.470	0	2.760	0	950	1.050	1.890	1.380	1.050
Capitu	720	800	600	0	270	1.200	800	500	800	720
Pooh	0	800	0	90	550	720	320	320	360	660
Média	675,3	870,0	281,1	680,9	314,3	1.005,3	1.327,9	978,0	944,9	1.194,3

Anexo 14: Variações de ureia e creatinina séricas de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – Tratamento com lactulose										
	Ureia					Creatinina				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	191	149	135	138	171	3,7	3	2,5	3	3,4
Luth	178	188	183	177	173	2,2	1,9	2,3	1,9	2,3
Veludo	41	24	23	34	28	1,9	1,5	1,2	1,2	1
Spike	102	109	75	104	73	2,6	2,7	2,8	2,5	2,3
Tuti	203	180	187	192	177	4,4	5,1	5,7	4,5	4,1
Nala	156	150	162	144	169	3	3	3,3	3	3,6
Pitchulla	67	72	70	60	54	1,9	1,9	1,8	1,8	1,5
Média	134,00	124,57	119,29	121,29	120,71	2,81	2,73	2,80	2,56	2,60
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Ureia					Creatinina				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	94	81	73	97	121	1,6	1,8	1,7	1,8	1,8
Xuxa	104	108	86	112	73	2,7	3,5	3	3,3	2,6
Banzé	52	99	125	45	89	1,4	1,2	1,2	0,8	1,2
Xuxa (SRD)	186	217	208	157	181	3,2	3,6	3	2,7	2,6
Keka	102	73	94	84	89	1,5	1,1	1,1	1,2	1
Said	182	238	289	259	277	3,3	4,4	7,1	6,2	6,7
Laysa	161	150	123	230	241	4,7	4,5	3,8	6,1	5
Média	125,86	138,00	142,57	140,57	153,00	2,6	2,87	2,99	3,16	2,99
T3 - Tratamento conservador										
	Ureia					Creatinina				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	85	77	54	41	70	1,8	1,7	1,3	1,9	1,4
Pretinho	158	224	167	144	162	4,0	5,9	3,6	3,9	3,2
Billy	93	112	125	139	229	2,5	2,8	2,6	2,7	3,7
Simão	138	171	141	137	136	3,3	3,8	3,5	3,9	4,0
Obina	41	34	44	38	48	1,5	1,3	1,5	1,6	1,8
Capitu	133	138	121	117	85	2,1	2,3	2	1,7	1,9
Pooh	191	147	75	94	62	2,6	2,1	1,2	1,5	1,3
Média	119,86	129,00	103,86	101,43	113,14	2,5	2,8	2,2	2,5	2,5

Anexo 15: Variações de cálcio e fósforo séricos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – Tratamento com lactulose										
	Cálcio					Fósforo				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	13,18	13,92	14,02	14,3	14,21	9,13	6,46	6,51	8,09	6,86
Luth	14,35	14,43	15,92	15	15,51	6,33	3,56	4,34	4,79	6,34
Veludo	15,11	14,60	16,48	15,3	14,80	3,63	3,26	3,29	3,32	4,52
Spike	17,42	12,86	10,51	19,57	17,6	4,31	5,65	5,2	4,34	4,68
Tuti	13,11	16,43	16,69	17,98	16,67	9,87	10,05	10,74	8,62	10,55
Nala	10,95	18,63	17,59	17,7	17,88	5,19	5,7	4,59	6,84	8,08
Pitchulla	15,78	16,26	18,01	18,27	17,82	4,1	3,4	4,34	4,06	3,65
Média	14,27	15,3	15,6	16,9	16,36	6,08	5,44	5,57	5,72	6,38
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Cálcio					Fósforo				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	18,33	18,62	15,69	18,53	18,36	3,25	3,62	3,13	4	3,1
Xuxa	16,85	18,41	18,02	20,01	17,26	3,27	4,64	4,17	3,59	3,36
Banzé	7,6	9,27	9,41	7,86	8,93	5,09	6,13	6,37	5,75	5,03
Xuxa (SRD)	10,48	10,12	10,9	9,78	9,69	11,05	11,42	9,48	7,59	8,59
Keka	8,91	10,21	10,7	9,66	9,01	6,37	6,41	6,73	5,57	5,79
Said	10,32	10,36	5,12	10,27	10,63	6,03	10,5	15,84	12,86	15,07
Laysa	10,59	12,45	11,78	12,08	11,42	4,32	2,61	3,79	6,74	6,58
Média	11,87	12,78	11,66	12,60	12,19	5,63	6,48	7,07	6,59	6,79
T3 - Tratamento conservador										
	Cálcio					Fósforo				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	8,28	9,14	8,29	8,5	8,93	6,46	7,06	5,64	4,77	5,3
Pretinho	0,26	11,95	9,84	10,37	12,1	8,28	12,36	8,16	6,51	7,95
Billy	10,02	9,85	10,67	10,27	10,36	6,96	8,44	7,53	8,37	11,5
Simão	9,59	11,14	10,19	10,34	10,75	6,63	6,08	7,02	7,28	7,62
Obina	14,6	14,53	14,47	15,27	14,98	3,17	4,23	4,79	3,02	4,34
Capitu	15,71	15,59	15,24	15,38	15,98	5,99	5,13	4,91	5,25	4,75
Pooh	12,69	13,95	13,76	15,41	15,79	6,89	5,45	4,34	3,85	3,95
Média	10,16	12,31	11,78	12,22	12,70	6,34	6,96	6,06	5,58	6,49

Anexo 16: Variações de albumina e magnésio séricos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – Tratamento com lactulose										
	Albumina					Magnésio				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	1,7	1,7	1,6	1,5	1,4	1,78	1,49	1,32	1,38	1,46
Luth	1,4	1,3	1,2	1,5	1,8	1,97	1,85	1,91	1,91	2,3
Veludo	1,4	1,3	1,5	1,3	1,2	1,28	1,09	1	0,73	0,86
Spike	2	2,1	2,2	1,9	1,8	1,23	0,98	1,34	2	1,3
Tuti	2,1	2,2	2,5	2,1	2	1,5	2,14	1,82	2,15	1,96
Nala	2,4	2,7	2,7	2,5	2,7	1,59	2,03	2,07	1,49	1,84
Pitchulla	2,3	2,5	2,5	2,7	2,6	1,32	1,57	1,36	1,61	1,93
Média	1,9	2,0	2,0	1,9	1,9	1,5	1,6	1,5	1,6	1,7
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Albumina					Magnésio				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	2,5	2,7	2,1	2,7	2,7	1,74	3,0	1,16	1,54	2,03
Xuxa	2,5	3,2	3,0	3,4	2,8	0,84	1,85	1,18	1,4	0,94
Banzé	0,7	1,0	1,1	0,8	0,8	1,81	0,07	3,07	1,62	2,71
Xuxa (SRD)	1,8	2,1	2,0	1,6	1,5	2,16	3,32	3,27	1,92	2,57
Keka	2,4	3,2	3,5	3,2	3,0	1,52	1,72	1,96	1,77	1,53
Said	2,4	2,5	3,0	2,1	2,7	2,26	2,69	3,12	2,33	2,94
Laysa	3,4	3,3	3,1	3,1	3,0	1,13	1,18	0,93	1,33	0,45
Média	2,2	2,6	2,5	2,4	2,4	1,6	2,0	2,1	1,7	1,9
T3 - Tratamento conservador										
	Albumina					Magnésio				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	2,2	2,8	2,8	2,5	2,8	2,37	2,27	2,61	2,87	2,77
Pretinho	2,1	2,1	1,8	1,9	1,8	0,02	2,4	1,81	1,94	2,49
Billy	2,1	2,2	2,3	2,3	2,1	1,14	1,44	1,62	1,42	1,51
Simão	2,1	2,7	1,9	1,8	2,6	0,93	1,67	1,11	1,98	1,4
Obina	2,7	2,8	2,7	2,9	2,6	2	1,31	1,64	0,89	0,88
Capitu	3	2,8	2,8	2,8	2,8	1,4	2,69	1,83	2,36	2,69
Pooh	1,5	1,8	1,9	2,3	2,5	1,15	1,6	1,35	1,63	1,63
Média	2,2	2,5	2,3	2,4	2,5	1,3	1,9	1,7	1,9	1,9

Anexo 17: Variações de ferro e ferritina séricos de cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – Tratamento com lactulose										
	Ferro					Ferritina				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	98,7	91,6	59,4	36,3	46,9	231	231,9	238,6	185,3	164,5
Luth	17	32,2	51,3	18,9	40,6	215,5	178,7	291,6	241,6	104,5
Veludo	116,5	102,7	41,1	31,3	65,5	332,1	324,7	290,8	282	306,3
Spike	127,8	101,8	106,4	93	82	285,6	314,6	376,2	196,1	332
Tuti	63,2	24,2	95,6	105,8	70,6	186,1	175,1	172,4	205,2	171,3
Nala	56,4	78,5	77,2	60,9	54,1	221,1	237	223,4	199,1	222,8
Pitchulla	114,7	112,1	114,1	94,7	110,8	535,5	548	391	430,2	431,1
Média	84,90	77,59	77,87	62,99	67,21	286,7	287,14	283,43	248,50	247,50
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Ferro					Ferritina				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	74,8	198	40,5	74	132,3	416,5	356,3	276,9	357,5	367,5
Xuxa	71,4	55,9	68,2	112,1	79,6	155,9	253,2	206,4	216,7	214,7
Banzé	29,5	65,1	32,4	42,2	91,6	569,5	548,5	480,2	609,7	617,8
Xuxa (SRD)	72,8	82,7	78,6	73,4	47	305,6	274,7	338	460,1	392,1
Keka	198,6	111,1	110,6	123,7	25,3	215,6	254	282,4	243	202,4
Said	55,8	85,4	177,6	126,5	74,6	359,3	296,1	323,1	294,1	575,5
Laysa	172,4	56,6	135,4	81,2	67,1	264,2	327,6	348,4	307,1	290,7
Média	96,47	93,54	91,90	90,44	73,93	326,66	330,06	322,20	355,46	380,10
T3 - Tratamento conservador										
	Ferro					Ferritina				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	91,3	137,5	111,1	174,9	139,1	448,8	490,5	431	507,9	486,1
Pretinho	43,4	54,2	82,6	64,4	97,3	356,3	260,2	462,5	305,9	243,1
Billy	32,6	54,4	62,3	61,4	73	326,8	327,7	422,3	387,5	341,9
Simão	25,4	84,4	5,6	35,9	61,1	191,7	242,8	164,3	179	215,1
Obina	80,1	103,1	132,2	27	57,6	280,9	288,9	296,4	294,2	285,9
Capitu	123,1	118,4	113,1	136,8	88,4	305,2	267,3	307,6	328,5	295,7
Pooh	96	153,1	70,8	143,1	128,2	812,5	2521,0	934,5	1244,0	641,5
Média	70,27	100,73	82,53	91,93	92,10	388,89	628,34	431,23	463,86	358,47

Anexo 18: Variações de capacidade total de ligação de ferro (CTLF) em cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – Tratamento com lactulose					
Capacidade total de ligação do ferro (CTLF)					
	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	266,94	166,53	205,71	129,8	161,63
Luth	110,2	134,69	205,71	154,29	142,04
Veludo	188,57	100,41	217,96	198,37	200,82
Spike	242,45	318,37	262,04	345,31	340,41
Tuti	301,22	323,27	181,22	362,45	330,61
Nala	240	416,33	367,35	27,2	369,8
Pitchulla	266,94	438,37	198,43	269,39	298,78
Média	230,9	271,1	234,1	212,4	263,4
T2 – Tratamento conservador + lactulose					
Capacidade total de ligação do ferro (CTLF)					
	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	505,51	656,69	1053,54	477,17	595,28
Xuxa	628,35	396,85	543,31	576,38	415,75
Banzé	278,74	307,09	292,91	94,49	231,5
Xuxa (SRD)	160,63	236,22	335,43	297,64	307,09
Keka	344,88	259,84	481,89	21,4	519,69
Said	642,52	373,23	429,92	325,98	316,54
Laysa	462,99	543,31	373,23	335,43	444,09
Média	431,95	396,18	501,46	304,07	404,28
T3 - Tratamento conservador					
Capacidade total de ligação do ferro (CTLF)					
	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	151,84	215,51	181,22	1991,02	242,45
Pretinho	1836,73	281,63	1307,76	146,94	284,08
Billy	325,71	612,24	257,14	477,55	308,57
Simão	531,43	284,08	195,92	227,76	455,51
Obina	210,61	580,41	205,71	360	347,76
Capitu	426,12	396,73	328,16	39,4	333,06
Pooh	171,43	240	271,84	487,35	173,88
Média	522,0	372,9	392,5	532,9	306,5

Anexo 19: Variações de transferrina e índice de saturação do ferro (ISF) em cães portadores de DRC submetidos a três protocolos de tratamento ao longo de 28 dias.

T1 – Tratamento com lactulose										
	Transferrina					Índice de saturação do ferro (%)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Negão	186,86	116,57	144	90,86	113,14	36,97	55	28,88	27,97	29,02
Luth	77,14	94,29	144	108	99,43	15,43	23,91	24,94	12,25	28,58
Veludo	132	70,29	152,57	138,86	140,57	61,78	102,28	18,86	15,78	32,62
Spike	169,71	222,86	183,43	241,71	238,29	52,71	31,98	40,6	26,93	24,09
Tuti	210,86	226,29	126,86	253,71	231,43	20,98	7,49	52,75	29,19	21,35
Nala	168	291,43	257,14	19,04	258,86	23,5	18,86	21,02	223,9	14,63
Pitchulla	186,86	306,86	138,9	188,57	209,14	42,97	25,57	57,5	35,15	37,08
Média	161,6	189,8	163,8	148,7	184,4	36,3	37,9	34,9	53,0	26,8
T2 – Tratamento conservador + lactulose										
	Transferrina					Índice de saturação do ferro (%)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Pelusa	353,86	459,69	737,48	334,02	416,69	14,8	30,15	3,84	15,51	22,23
Xuxa	439,84	277,8	380,31	403,46	291,02	11,36	14,09	12,55	19,45	19,15
Banzé	195,12	214,96	205,04	66,14	162,05	10,58	21,2	11,06	44,66	39,57
Xuxa (SRD)	112,44	165,35	234,8	208,35	214,96	45,32	35,01	23,43	24,66	15,31
Keka	241,42	181,89	337,32	14,98	363,78	57,58	42,76	22,95	578,04	4,87
Said	449,76	261,26	300,94	228,19	221,57	8,68	22,88	41,31	38,81	23,57
Laysa	324,09	380,31	261,26	234,8	310,87	37,24	10,42	36,28	24,21	15,11
Média	302,36	277,32	351,02	212,85	282,99	26,51	25,22	21,63	106,48	19,97
T3 - Tratamento conservador										
	Transferrina					Índice de saturação do ferro (%)				
	D0	D7	D14	D21	D28	D0	D7	D14	D21	D28
Bob	106,29	150,86	126,86	1393,71	169,71	60,13	63,8	61,31	8,78	57,37
Pretinho	1285,71	197,14	915,43	102,86	198,86	2,36	19,24	6,32	43,83	34,25
Billy	228	428,57	180	334,29	216	10,01	8,89	24,23	12,86	23,66
Simão	372	198,86	137,14	159,43	318,86	4,78	29,71	2,86	15,76	13,41
Obina	147,43	406,29	144	252	243,43	38,03	17,76	64,26	7,5	16,56
Capitu	298,29	277,71	229,71	27,58	233,14	28,89	29,84	34,46	347,21	26,54
Pooh	120	168	190,29	341,14	121,71	56	63,79	26,05	29,36	73,73
Média	365,4	261,1	274,8	373,0	214,5	28,6	33,3	31,4	66,5	35,1