

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

**DISSERTAÇÃO**

**EFEITO DA LACTULOSE SOBRE OS PARÂMETROS CLÍNICOS E  
BIOQUÍMICOS SÉRICOS DE CÃES AZOTÊMICOS E NÃO AZOTÊMICOS**

**Juliana de Abreu Pereira**

**2012**



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

**EFEITO DA LACTULOSE SOBRE OS PARÂMETROS CLÍNICOS E**  
**BIOQUÍMICOS SÉRICOS DE CÃES AZOTÊMICOS E NÃO AZOTÊMICOS**

**JULIANA DE ABREU PEREIRA**

*Sob a Orientação da Professora*

**Rita de Cássia Campbell Machado Botteon**

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

Seropédica, RJ

Maio de 2012

636.7089

P436e

T

Pereira, Juliana de Abreu, 1987-  
Efeito da lactulose sobre os  
parâmetros clínicos e bioquímicos  
séricos de cães azotêmicos e não  
azotêmicos / Juliana de Abreu  
Pereira. - 2012.

88 f.: il.

Orientador: Rita de Cássia  
Campbell Machado Botteon.

Dissertação (mestrado) -  
Universidade Federal Rural do Rio de  
Janeiro, Curso de Pós-Graduação em  
Medicina Veterinária - Patologia e  
Ciências Clínicas.

Bibliografia: f. 55-65.

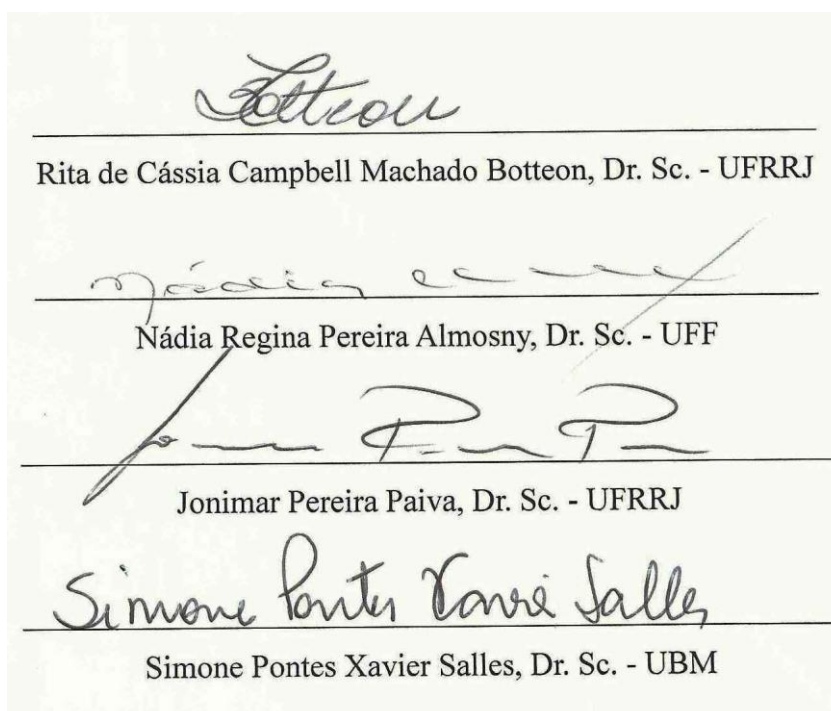
1. Cão - Doenças - Teses. 2. Rins  
- Doenças - Teses. 3. Insuficiência  
renal - Teses. 4. Nefrologia  
veterinária - Teses. I. Botteon,  
Rita de Cássia Campbell Machado,  
1964-. II. Universidade Federal  
Rural do Rio de Janeiro. Curso de  
Pós-Graduação em Medicina  
Veterinária - Patologia e Ciências  
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**

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

APROVADA EM 29/05/2012.



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

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, o Criador do Céu e da Terra, pois sem ele eu não poderia ter obtido o dom da vida.

Aos 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, Maria Aparecida Maciel Pereira e José do Nascimento Pereira pelo amor, carinho e compreensão.

A minha amada bisavó Carmélia Varela de Souza e Melo (*in memoriam*), pois sei que estaria muito feliz em poder ver mais esta conquista.

À minha orientadora, professora Rita de Cássia Campbell Machado Botteon, pelo auxílio nesta jornada de dois anos de árduo trabalho. Obrigada mestra, pois sem seu empenho e auxílio este estudo não seria possível.

Às professoras Marta Fernanda Albuquerque da Silva e Rosana Pinheiro Botelho pelo carinho, companheirismo e amizade. Ao professor Paulo Oldemar Scherer por me auxiliar durante o processo seletivo do mestrado.

Ao professor João Telhado Pereira por me ajudar a obter vestuário, gesticulação, olhar, clareza, entonação e vocabulário nas maravilhosas e divertidas aulas de seminários.

Aos professores Nádia Regina Pereira Almosny (UFF), Jonimar Pereira Paiva (UFRRJ) e Simone Pontes Xavier Salles (UBM) pela disposição e boa vontade em participar da banca avaliadora desta dissertação.

A todos os colegas de mestrado por todos os momentos que passamos juntos, sejam eles de alegrias ou de puro estresse...

Aos funcionários do Instituto de Veterinária Regina Helena de Oliveira Santos, Lorena Florêncio de Oliveira e Maria Angélica Silva Ramos pelo empenho em auxiliar no dia a dia dos alunos. À Lindalva Pereira e Eduardo Pereira pelos momentos agradáveis na livraria do Instituto de Veterinária.

À amiga Flávia Rosental de Oliveira (MV) pelo apoio durante a nossa luta desde 2005 para finalmente nos tornarmos Médicas Veterinárias. Depois de 5 anos, as guerreiras conseguiram sair vitoriosas... Obrigada por tudo!

Aos médicos veterinários João Carlos Sena Maia (MV – HVPA – UFRRJ), Paulo César Vieira (MV, Msc, MD); Marcelo Soares Antunes (MV, Msc), Alexandre de Souza Jorge (MV), que me auxiliaram desde o início de minha carreira e me fizeram confirmar o meu amor pela Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais.

Às graduandas Patrícia de Oliveira e Milena Braghetto de Almeida (Medicina Veterinária – UFRRJ), às Médicas Veterinárias e mestrandas Janne Paula Neres de Barros (UFRRJ) e Karine Kleine Figueiredo dos Santos (UNIFRAN-SP; diretora do Grupo Kleine de Especialidades Veterinárias) por colaborarem ativamente com este experimento, seja em coletas de sangue, coletas de urina, tratamento e prescrição da medicação aos animais envolvidos.

Aos Médicos Veterinários Anselmo Silva Ramos (MV, Msc); Alexandre de Souza Jorge (MV); Aline de Souza Ferreira Jorge (MV); Acácia Romão Pereira (MV); Juliana de Alcântara Mesquita (MV) e Carolina Souza Antônio (MV) por colaborarem com o fornecimento de casuística e tratamento dos animais do ensaio clínico.

Aos técnicos do Laboratório de Patologia Clínica do IV-UFRRJ, Manteiga e Ananias; bem como ao Médico Veterinário e colega de mestrado Fabrício Nascimento Gaudêncio (UFRRJ) pela realização dos exames laboratoriais deste experimento.

Ao professor Fábio Barbour Scott e à Médica Veterinária Thaís Ribeiro Correia Azevedo pela possibilidade de utilização do espaço e animais do Laboratório de Quimioterapia Experimental de Parasitologia Veterinária da UFRRJ.

A todos os animais participantes deste estudo, pois sem eles não seria possível investigar novas formas de aliviar o sofrimento dos pacientes seguintes.

E por fim, a todos aqueles que acreditaram e cooperaram direta ou indiretamente na execução deste trabalho. Sem a confiança de vocês a realização deste sonho não seria viável.

## **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, estado do Rio de Janeiro.

Cursou o primeiro grau no Instituto Iguaçuano 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 e Cirurgia 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, área de concentração Ciências Clínicas; ao nível de mestrado.

Conduziu sua pesquisa para o tema da Nefrologia de Pequenos Animais, com ênfase na Insuficiência Renal em cães. Atualmente, apresenta interesse especial pela Nefrologia e Urologia de Pequenos Animais, tendo participado nestes últimos dois anos de diversos eventos correlacionados às áreas em questão.



## RESUMO

PEREIRA, Juliana de Abreu. **Efeito da lactulose sobre os parâmetros clínicos e bioquímicos séricos de cães azotêmicos e não azotêmicos.** 2012. 87p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2012.

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é caracterizada por uma crescente incapacidade dos rins em manter a homeostasia interna. Os animais acometidos apresentam como principais alterações o aumento dos níveis séricos de uréia, creatinina e fósforo. Atualmente, não existe um tratamento específico para nefropatas. A lactulose, um dissacarídeo formado pela reação entre frutose e galactose é assimilado por bactérias sacarolíticas do trato intestinal e estas diminuem por competição a população de bactérias produtoras de urease, limitando a produção e absorção de uréia e amônia com consequente redução no sangue portal. Com os objetivos de avaliar os efeitos da lactulose como coadjuvante do tratamento de cães com IRC foram avaliados os parâmetros indicativos da função hepática (enzimas alaninoaminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA) e renal (uréia e creatinina), além da glicemia e níveis séricos de Ca e P em cães não azotêmicos sob manejo e alimentação normais, tratados ou não com lactulose por via oral, por um período de 30 dias e os níveis séricos de uréia e creatinina de cães com IRC sob diferentes protocolos terapêuticos. As fezes apresentaram cor e odor normais, porém diarréicas nos animais tratados com lactulose. Os animais normais quanto à função renal, tratados ou não com lactulose não apresentaram alterações significativas na glicemia, atividades séricas das enzimas ALT, AST e FA; e nos valores de uréia e creatinina. Para os animais tratados com lactulose a fosfatemia sofreu redução progressiva com diferença significativa nos dias 21 e 30. Análises bioquímicas para uréia e creatinina dos animais nefropatas sob diferentes protocolos de tratamento indicou redução desses metabólitos em animais de todos os grupos, destacando-se a redução da uremia e o efeito benéfico dos cetanoálogos e do uso do pré-biótico lactulose em cães nefropatas.

**Palavras chaves:** Prebióticos, insuficiência renal, nefropatia, cães, doença renal

## ABSTRACT

PEREIRA, Juliana de Abreu. **Effect of lactulose on serum biochemical parameters of healthy dogs and with renal failure.** 2012. 87p. Dissertation project (Master Science in Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Institute of Veterinary, Federal University of Rio de Janeiro, Seropédica, 2012.

The Chronic Renal Failure (CRF) is characterized by a growing inability of the kidneys to maintain internal homeostasis. The affected animals show major changes as the increase in serum urea, creatinine and phosphorus. Currently, there is no specific treatment for nephropathic. Lactulose, a disaccharide formed by the reaction between fructose and galactose sacarolíticas is assimilated by bacteria of the intestinal tract and these diminished competition by the population of urease-producing bacteria, limiting the production and absorption of ammonia and urea with consequent reduction in portal blood. Aiming to evaluate the effects of lactulose as adjuvant treatment of dogs with CRF were evaluated parameters indicative of liver function (enzymes alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) and renal (urea and creatinine) besides glucose and serum levels of Ca and P in dogs azotêmicos not under normal handling and feeding, or not treated with lactulose orally for a period of 30 days, and serum urea and creatinine in dogs with CRF under different protocols therapeutic. feces showed normal color and odor, but diarrhea in animals treated with lactulose. animals as normal renal function, or not treated with lactulose showed no significant changes in blood glucose, serum activities of the enzymes ALT, AST and ALP, and values of urea and creatinine. animals treated with lactulose the phosphorus decreased progressively with a significant difference on days 21 and 30. biochemical analyzes for urea and creatinine nephropathic animals under different treatment protocols showed a reduction of these metabolites in animals of all groups, emphasizing the reduction of uremia and the effect of cetoanálogos and use of prebiotic lactulose in nephropathic dogs.

**Keywords:** Prebiotics, renal failure, nephropathy, dogs, kidney disease

## LISTA DE ABREVIACOES E SMBOLOS

%	Porcentagem
AA	Aminoácidos
ADH	Hormônio anti-diurético
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ALT	Alaninoaminotransferase
AST	Aspartatoaminotransferase
Ca	Cálcio
CT	Calcitonina
DRC	Doença Renal Crônica
DTUS	Doenças do trato urinário superior
DTUI	Doenças do trato urinário inferior
EDTA	Etilenodiaminotetracetato de sódio
EH	Encefalopatia Hepática
FA	Fosfatase alcalina
GC	Grupo Controle
GI	Grupo IRC
HCL	cido clorídrico
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
K	Potássio
Kg	Quilograma
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LQEPV – UFRRJ	Laboratório de Quimioterapia Experimental de Parasitologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
mg	Miligrama
Mg	Magnésio
ml	Mililitros
N	Nitrogênio
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	on amônio
P	Fósforo
PTH	Paratormônio
RJ	Rio de Janeiro
SRD	Sem Raça Definida
TFG	Taxa de filtração glomerular
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TU	Trato urinário
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1. Sistema Urinário.....	2
2.1.1. Funções.....	2
2.2. Doenças do Trato Urinário em Cães.....	3
2.2.1 Insuficiência renal aguda (IRA).....	3
2.2.2. Insuficiência renal crônica (IRC).....	6
2.3. Metabolismo de Compostos Nitrogenados.....	13
2.4. Prebióticos, Probióticos e Lactulose.....	14
2.4.1. Prebióticos e probióticos.....	14
2.4.2. Lactulose.....	16
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3.1 Experimento 1 – Animais não azotêmicos, sem sinais clínicos de doença renal.....	19
3.1.1. Animais – condição clínica e grupos experimentais.....	19
3.1.2. Avaliação Clínica.....	19
3.1.3. Amostras de sangue.....	22
3.2. Experimento 2 - Insuficiência Renal Crônica, atendidos em clínica especializada em nefrologia no Rio de Janeiro.....	26
3.2.1. Animais – condição clínica e grupos experimentais.....	26
3.2.2. Avaliação Clínica.....	26
3.2.3. Amostras de sangue.....	26
3.3. Experimento 3 - Pacientes renais crônicos atendidos em clínicas não especializadas.....	27
3.3.1. Animais – Condição clínica e grupos experimentais.....	27
3.3.2. Avaliação Clínica.....	28
3.3.3. Amostras de Sangue.....	28
3.4. Análise dos Resultados.....	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
4.1. Experimento 1 - Animais não azotêmicos, sem sinais clínicos de doença renal.....	30
4.1.1. Avaliação clínica.....	30
4.1.2. Bioquímica sérica.....	33
4.2. Experimento 2 - Animais com Doença Renal Crônica, atendidos em clínica especializada em nefrologia no Rio de Janeiro.....	39
4.2.1. Avaliação clínica.....	39
4.2.2. Bioquímica sérica.....	40
4.3. Experimento 3 - Doença renal crônica (DRC) atendidos em clínicas não especializadas.....	43
4.3.1. Avaliação clínica.....	44
4.3.2. Bioquímica sérica.....	50
5 CONCLUSÕES.....	54
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
7 ANEXOS.....	67

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01:** Instalações dos animais com função renal normal (não azotêmicos) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) no canil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.....20
- Figura 02:** Animais do G2 (função renal normal - tratados com lactulose) demonstrando a fácil adaptação ao manejo terapêutico e facilidade na administração do medicamento.....21
- Figura 03:** Materiais utilizados para coleta de sangue. ....21
- Figura 04:** Animal do Grupo G2 (função renal normal - tratados com lactulose) sendo submetido a coleta de sangue. ....23
- Figura 05:** Soros a serem congelados e posteriormente submetidos à análise dos parâmetros bioquímicos séricos. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 06:** Separação e demarcação do material para análise dos soros armazenados..24
- Figura 07:** Tubos preparados para leitura dos valores de glicose presentes nas amostras de soro. ....25
- Figura 08:** Equipamentos utilizados para leitura dos parâmetros bioquímicos das amostras: Aparelho automático do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária do Canil de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária e Espectrofotômetro Bioplus®, Bio-2000 IL-A do Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da UFRRJ.....25

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 01:** Variações de estado geral em cães não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais .....30
- Quadro 02:** Variações da coloração das mucosas e tempo de preenchimento capilar (TPC – em segundos) em cães não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.....31
- Quadro 03:** Consistência das fezes em cães não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais. ....31
- Quadro 04:** Variações de estado geral (condição corporal) e achados clínicos relevantes em cães com insuficiência renal crônica (IRC) submetidos ao tratamento com ração para cães nefropatas (T1 e T2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (T1 e T2) , lactulose (T1) e cetanoálogos (T2). ....40
- Quadro 05:** Comportamento, apetite e ingestão hídrica em cães com doença renal crônica (DRC) submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante o atendimento clínico (T4 e T5).. ....45
- Quadro 06:** Variações de estado geral (condição corporal) em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante o atendimento clínico (T4 e T5).. ....46
- Quadro 07:** Variações na coloração das mucosas em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4), fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).....47
- Quadro 08:** Variações no tempo de preenchimento capilar (TPC), em segundos, para cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5). ....48
- Quadro 09:** Alterações relevantes relacionadas à micção e características da urina em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5). ....49

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 01:** Valores séricos da enzima alaninaminotransferase (ALT) em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.....33
- Tabela 02:** Valores séricos da enzima aspartatoaminotransferase (AST) em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.....33
- Tabela 03:** Valores séricos da enzima fosfatase alcalina (FA) em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.....34
- Tabela 04:** Valores séricos de uréia em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais. ....35
- Tabela 05:** Valores séricos de creatinina em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais. ....35
- Tabela 06:** Valores séricos de glicose em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais. ....36
- Tabela 07:** Valores séricos de cálcio em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais. ....37
- Tabela 08:** Valores séricos de fósforo em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais. ....38
- Tabela 09:** Valores séricos de uréia em animais (n=6) portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (T1 e T2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (T1 e T2), lactulose (T1) em intervalos de 12 horas, por 30 dias e cetanoálogos (T2). ....41
- Tabela 10:** Valores séricos de creatinina em animais (n=6) portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (T1 e T2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (T1 e T2), lactulose (T1) em intervalos de 12

horas, por 30 dias e cetanoálogos (T2).....42

**Tabela 11:** Valores séricos da enzima alaninoaminotransferase (ALT) em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante o atendimento clínico (T4 e T5).....50

**Tabela 12:** Valores séricos da enzima fosfatase alcalina (FA) em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante o atendimento clínico (T4 e T5). .....50

**Tabela 13:** Valores séricos de uréia em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante o atendimento clínico (T4 e T5).....51

**Tabela 14:** Valores séricos de creatinina em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).....52



## LISTA DE ANEXOS

- Anexo 01:** Animais dos grupos de tratamento T1 e T2 segundo o sexo, a raça, a idade e respectivos grupos de tratamento. ....67
- Anexo 02:** Animais dos grupos de tratamento T3, T4 e T5 segundo o sexo, a raça, a idade e respectivos grupos de tratamento. ....68
- Anexo 03:** Ficha para avaliação clínica dos animais dos grupos G1 e G2 e T1 a T5. ....69
- Anexo 04:** Termo de consentimento livre e esclarecido para participação nos grupos de tratamento T1 a T5.....70
- Anexo 05:** Valores séricos da enzima ALT em animais portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Benazepril (Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo), Ketosteril (T2) e tratados (T1) ou não (T2) com lactulose (Colonac®) na dose de 667 mg/Kg, equivalentes a 1ml/Kg da solução, em intervalos de 12 horas, por 30 dias. ....72
- Anexo 06:** Valores séricos de fosfatase alcalina em animais (n=6) portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal) e benazepril (Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) (T1 e T2) e tratados (T1) ou não (T2) com lactulose (Colonac®) na dose de 667 mg/Kg, equivalentes a 1 ml/Kg da solução, em intervalos de 12 horas, por 30 dias. ....72

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças do trato urinário são frequentes na rotina de atendimento clínico a cães e gatos, correspondendo a uma grande parcela das queixas clínicas e uma importante causa de morbidade e mortalidade em cães e gatos de diferentes idades.

A Insuficiência Renal Crônica (IRC), 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 o equilíbrio 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 no sangue.

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. Quando parte da glicose que não foi absorvida atinge o cólon, a ligação glicose-uréia é hidrolisada. 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, através do ciclo da uréia, 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.

O presente estudo teve como objetivos avaliar os níveis séricos de uréia, creatinina e glicose, bem como os parâmetros clínicos e a função hepática em animais azotêmicos e com função renal normal mediante utilização continuada da lactulose por via oral, e assim avaliar sua utilização como adjuvante no tratamento de nefropatias, visando redução dos níveis séricos de uréia.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Sistema Urinário

#### 2.1.1. Funções

O sistema urinário compreende os rins, órgãos pares, que formam a urina a partir do sangue; ureteres, cuja função é a propulsão da urina do rim até à bexiga; bexiga, onde a urina fica armazenada até ser expelida; e uretra através da qual a urina passa para o exterior (DYCE; SACK; WENSING, 1990).

Como principais órgãos excretores, os rins, são decisivamente importantes na manutenção do balanço das substâncias exigidas para a constância do meio interno exercendo um profundo efeito sobre quase todos os processos fisiológicos do organismo. Estas funções são alcançadas por complexos mecanismos de filtração, reabsorção e secreção (FRASER, 1997).

O rim produz e secreta a eritropoetina, hormônio que regula a hematopoiese; participa do processo de ativação da vitamina D que atua na homeostase do cálcio, fósforo e magnésio, e renina, que está envolvida na regulação do volume dos líquidos e da pressão arterial. Desta forma, os rins agem diretamente sobre a regulação dos seguintes parâmetros sistêmicos: controle do volume sanguíneo, do volume de fluido extracelular e da pressão sistêmica; concentração de produtos nitrogenados não protéicos tais como uréia, ácido úrico e creatinina; concentração de eletrólitos no plasma; pH; osmolaridade e hematócrito (GUYTON; HALL, 2002).

A urina desempenha papel importante na regulação do balanço de líquidos e no equilíbrio entre ácidos e bases. É composta aproximadamente por 95% de água e 2% de uréia. Nos 3% restantes, encontram-se fosfato, sulfato, amônia, magnésio, cálcio, ácido úrico, creatina, sódio, potássio e outros elementos. O pH urinário varia como consequência da manutenção homeostática do equilíbrio de ácidos e bases determinado pela presença dos diversos elementos (DIBARTOLA, 2006).

#### 2.1.2. Anatomofisiologia

Uma breve descrição anatômica e funcional do aparelho urinário compilada de diversos autores (DYCE; SACK; WENSING, 1990; GUYTON; HALL, 2002; CUNNINGHAM; KLEIN, 2008; AIRES, 2008) é apresentada a seguir.

Por possuírem interdependência funcional, a mesma origem embriológica e nos adultos, compartilharem as mesmas partes finais para liberarem seus diferentes produtos, a nomenclatura anatômica oficial reúne os órgãos urinários e reprodutores sob um único título, o de aparelho urogenital. Didaticamente, o trato urinário pode ser dividido em trato urinário superior (TUS), formado pelos rins e seus ureteres e trato urinário inferior (TUI), formado pela bexiga e uretra.

Os rins são órgãos duplos, castanho avermelhadas, de consistência firme, com face lateral convexa e face medial côncava, situados na porção alta e posterior do abdome; um de cada lado da coluna vertebral, predominantemente na região lombar, embora com frequência se estendam para frente, no limite das últimas costelas. São relativamente móveis, mudando de posição a cada incursão do diafragma para dentro da cavidade abdominal, durante a respiração.

A margem medial apresenta uma fenda, o hilo renal, por onde afere a artéria renal, e eferem a veia renal e o ureter. O hilo se abre no interior do rim num espaço chamado seio renal, onde se localizam os vasos renais e a pelve renal. Num corte longitudinal, o parênquima renal apresenta duas áreas bem definidas: o córtex e a medula. 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, às vezes suficiente para ocultá-los completamente.

## **2.2. Doenças do Trato Urinário em Cães**

As doenças renais podem acometer os glomérulos, os túbulos, o tecido intersticial e/ou os vasos sanguíneos, e as afecções podem ter origem hereditária, congênita, infecciosa, tóxica, imunomediada ou traumática. Podem ainda ser decorrentes de desequilíbrios eletrolíticos (POLZIN, 2008).

Anatomicamente as doenças do trato urinário são classificadas de acordo com a localização. Doenças que afetam os rins e/ou ureteres são classificadas como Doenças do Trato Urinário Superior (DTUS) e aquelas cuja localização anatômica do órgão afetado está distal ao ureter, como bexiga e uretra, são denominadas Doenças do Trato Urinário Inferior (DTUI) (FRASER, 1997).

Outra forma de classificação das doenças do trato urinário utiliza como base a síndrome clínica presente. As síndromes clínicas citadas na nefrologia e urologia veterinária são: falência renal aguda, falência renal crônica, síndrome nefrótica, defeitos tubulares renais, retenção urinária, infecção urinária, urolitíase, alterações da micção, e alterações urinárias subclínicas (LEES, 1996 apud SILVA et al., 2008).

### **2.2.1 Insuficiência renal aguda (IRA)**

Insuficiência renal aguda (IRA) pode ser definida como um declínio abrupto e sustentado na filtração túbulo-glomerular (GRAUER; LANE, 1997), por um período de horas ou dias resultando em diminuição da diurese (oligúria ou mais raramente, anúria) e retenção de uréia e creatinina (azotemia) no sangue (SMEAK, 2003). Refere-se principalmente à diminuição do ritmo de filtração glomerular, porém ocorrem também disfunções no controle do equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-básico e alterações hormonais, como a deficiência de eritropoetina e de vitamina D (COSTA; YU, 1997).

#### **A) Etiologia**

Em cães, a IRA acomete animais de diversas faixas etárias e resulta mais comumente de necrose tubular aguda, ou seja, nefrose e, menos freqüentemente de inflamação renal, ou seja, nefrite (FORRESTER, 2003).

As causas de IRA são agrupadas em três categorias: pré-renal, intrínseca ou renal e pós-renal (ETTINGER; FELDMAN, 1997; BICHARD; SHERDING, 2003).

Segundo Grauer e Lane (1997) e Forrester (2003) a azotemia pré-renal é o tipo mais comum e pode resultar de qualquer distúrbio que diminua a perfusão renal ou que resulte em aumento da produção de uréia. A oligúria ocorre como resultado da redução da filtração glomerular e aumento da reabsorção de sódio e água, que são respostas normais ao volume intravascular circulante inadequado. A perfusão renal diminuída causa uma diminuição do fluxo tubular, resultando numa "difusão inversa" de uréia dos

túbulos renais (ETTINGER; FELDMAN, 1997; BICHARD; SHERDING, 2003).

Insuficiência renal intrínseca ou de origem renal resulta de uma variedade de lesões aos vasos sanguíneos renais, glomerulares tubulares, ou intersticiais. Estas lesões podem ser causadas por toxicidade, reações imunológicas, ter origem idiopática, ser iatrogênica, ou desenvolvida como parte de uma doença sistêmica ou renal primária (NELSON; COUTO, 2006).

A azotemia pós-renal resulta da diminuição na eliminação de urina, mais freqüentemente devida à obstrução uretral ou ruptura vesical, além de evento isquêmico, ou exposição à agente nefrotóxico (DUNN, 2001).

Comumente, supõe-se que IRA seja causada por evento isquêmico, ou pela exposição à agente nefrotóxico, embora várias outras condições possam também provocar lesão e falência renal aguda. A IRA induzida por agentes tóxicos pode ser precipitada por fármacos ou agentes terapêuticos nefrotóxicos em potencial como antimicrobianos aminoglicosídeos, cefalosporinas, sulfonamidas e tetraciclina; antifúngicos (anfotericina B); anti-helmínticos (tiacetarsamida), analgésicos e antiinflamatórios não esteroidais (AINES) (piroxicam, ibuprofeno, fenilbutazona e naproxeno) e anestésicos voláteis como o metoxifluorano (NELSON; COUTO, 2006).

Batlouni (2010) destacou que os AINES são importantes agentes nefrotóxicos uma vez que podem afetar o fluxo sanguíneo renal, são inibidores inespecíficos das ciclooxigenases e suprimem a síntese renal das prostaglandinas.

Pigmentos como hemoglobina e mioglobina, contrastes radiográficos, quimioterápicos como cisplatina, metotrexano e doxorrubicina também podem estar associados à etiologia da disfunção renal aguda ou crônica. Agentes infecciosos incluindo bactérias (pielonefrite aguda), *Leptospira* sp. e microorganismos riquetsiais (Ordem Rickettsiales) causam insuficiência renal por efeito inflamatório direto, por vasculite ou deposição de imunocomplexos (BROWN, 2002).

A disfunção renal pode ainda, originar-se de neoplasia renal, hipercalcemia, traumatismo e doenças imunomediadas. Causas iatrogênicas englobam hipotensão e hipovolemia relacionadas à cirurgia ou anestesia e tratamento com vasodilatadores (SHAW; IHLE, 1999; WINGFIELD, 2001).

## **B) Patogenia**

Após a injúria renal são observadas alterações compensatórias e adaptativas como hipertrofia e hiperplasia dos néfrons parcial ou totalmente normais (POLZIN et al., 1997). As mudanças compensatórias podem reduzir ou elevar a taxa de filtração glomerular (TFG), sendo o aumento da TFG comumente predominante na fase inicial (BROWN et al., 1997).

A lesão renal prolongada resulta em destruição progressiva e irreversível (atrofia, inflamação, fibrose e mineralização) da massa de néfrons (GUYTON; HALL, 2002). Insuficiência renal ocorre quando os néfrons hipertrofiados não conseguem manter a função renal adequada (NELSON; COUTO, 2001).

A IRA pode provocar pancreatite urêmica, onde é verificado aumento na atividade sérica da amilase e lipase pancreáticas (POPPL; GONZALEZ; SILVA, 2004).

A presença isolada de oligúria ou poliúria não determina o tipo de IR, pois pode haver IRA não oligúrica e, a poliúria pode sinalizar o início da lesão renal ou fase de recuperação da IRA (GRAUER; LANE, 1997).

A incapacidade de concentrar a urina é devido a fatores como: alteração da arquitetura medular, do sistema contra corrente e resposta deficiente ao hormônio antidiurético (ADH). Três são os principais mecanismos responsáveis pela oligúria:

isquemia cortical renal e/ou alteração na permeabilidade da membrana glomerular; obstrução tubular devido ao edema celular e intersticial e/ou bloqueio devido aos fragmentos celulares; difusão do filtrado glomerular através do epitélio tubular lesado. Estes fatores são independentes, porém podem agir em conjunto ou individualmente, determinando a necrose tubular aguda. As lesões tubulares são variadas, porém o edema e a inflamação intersticial estão sempre presentes (FORRESTER, 2003).

A retrodifusão do ultrafiltrado glomerular do lúmen tubular para o interstício, através de células tubulares renais lesadas, a obstrução do fluxo devido à presença no lúmen tubular de resíduos celulares e cristais, perda de intermediários energéticos nas células tubulares e redução do coeficiente de ultrafiltração capilar glomerular têm sido implicados como processos fisiopatológicos que mantêm a necrose tubular aguda. A polidipsia é um mecanismo compensatório à poliúria e quando a ingestão de líquido não acompanha a perda urinária ocorre desidratação (POLZIN et al., 1997).

### **C) Sinais clínicos**

A disfunção renal incipiente é caracterizada por fatores compensatórios, então não há azotemia (BROWN, 2002).

Os sinais clínicos iniciais e evolutivos podem variar dependendo da natureza, gravidade, duração, velocidade da progressão, doenças concomitantes, idade, espécie e administração de medicamentos (POLZIN et al., 1997).

Os sinais da IRA dependem da causa e do grau de comprometimento da função renal, sendo frequentemente inespecíficos e mascarados pela doença de base. Dependendo da gravidade, da etiologia, da rapidez da sua instalação e do estado catabólico individual, os doentes podem apresentar-se mais ou menos sintomáticos. Letargia, depressão e alterações gastrointestinais, como vômito e diarreia, são as manifestações mais comuns e importantes da uremia. Anorexia e redução do peso são achados comuns e inespecíficos, que podem ser sinais precoces da uremia (POLZIN et al., 2004). Depressão, desidratação, anorexia e perda de peso são geralmente os sinais mais frequentes em gatos, entretanto a poliúria e a polidipsia compensatória são os principais achados clínicos em cães (SPARKES, 1992).

A gastropatia urêmica é causada por vários fatores como, o aumento da secreção de ácido clorídrico (HCL), erosões causadas pela amônia produzida através da urease bacteriana, alterações vasculares acarretando em isquemia, reconstituição inadequada da mucosa gástrica, refluxo biliar devido à disfunção pilórica que pode ser provocada indiretamente pelo aumento da gastrina sérica. A hematêmese ocorre devido à gastrite urêmica, que pode ser ulcerativa (POLZIN et al., 1997).

Os pacientes urêmicos podem apresentar apatia, letargia, sonolência, tremores, desequilíbrio, mioclonia, convulsões, estupor e coma. Hálito urêmico e úlceras orais podem estar presentes. A maioria dos sinais clínicos neurológicos parece ser causada pelos efeitos das toxinas urêmicas ou dos desequilíbrios metabólicos decorrentes (SPARKES, 1992).

Os achados laboratoriais compatíveis incluem azotemia (excesso de uréia, creatinina e outros compostos nitrogenados no sangue) com diminuição da capacidade de concentração da urina (NELSON; COUTO, 2006).

### **D) Diagnóstico**

O diagnóstico da IRA segundo Thadhani; Pascual e Bonventre (1966) pode ser

firmado em conjunto com os achados clínicos, pela determinação laboratorial dos achados laboratoriais em exames de sangue (uréia, creatinina, bicarbonato, sódio, potássio, ácido úrico, cálcio e fósforo); urina (sedimento urinário, sódio, creatinina, osmolaridade); ultra-sonografia e/ou tomografia computadorizada (tamanho, forma, ecogenicidade, simetria e número de rins) e biópsia renal em casos selecionados (causa desconhecida, evolução atípica e/ou prolongada, nefrite intersticial por drogas, necrose cortical, doença ateroembólica).

Os achados oriundos das análises laboratoriais incluem hemoconcentração, sedimento urinário ativo, tais como cilindros granulosos e células epiteliais renais, e hipercalcemia (NELSON; COUTO, 2006).

## **E) Tratamento**

A terapia para a IRA tem como objetivos minimizar lesões renais adicionais, promover diurese, se ocorrer oligúria, e combater as conseqüências metabólicas de uma uremia (SMEAK, 2003; GRAUER; LANE, 1997).

Manter a expansão do volume intravascular, manter a pressão arterial próxima da normalidade, manter o hematócrito acima de 30% e oxigenação tecidual adequada são aspectos fundamentais, bem como evitar os desequilíbrios de sódio e potássio e a hiper-hidratação, que pode ocasionar edema, hipertensão e insuficiência cardíaca (STAR, 1998).

A instituição de fluidoterapia ao paciente em IRA segundo Grauer e Lane (1997) e Polzin et al. (1997) apresenta como principais objetivos a maximização da função renal residual, redução da progressão da doença renal e alívio dos sinais da uremia, sendo um dos pontos principais do tratamento.

Recomenda-se que sejam tomadas precauções contra processos infecciosos através do uso de antibioticoterapia, além da administração de uma relação calórico/protéica adequada, evitando-se restrições alimentares severas (DRUML; MITCH, 1999).

A utilização de diuréticos tais como manitol e furosemida, pode ser indicada para aumentar o volume urinário e melhorar a sintomatologia decorrente da oligúria. O controle dos vômitos e o tratamento da hiperacidez gástrica devem ser constantes e podem ser realizados, respectivamente com inibidores da zona quimiorreceptora do gatilho, tais como a metoclorpramida, e inibidores de receptores H<sub>2</sub>, tais como ranitidina e cimetidina (NELSON; COUTO, 2006).

Em pacientes humanos o prognóstico da IRA é sombrio, com mortalidade ao redor de 50%. Alguns fatores têm sido associados com pior prognóstico: oligúria, falência de múltiplos órgãos e septicemia. A alta mortalidade reforça a necessidade da prevenção como a opção mais eficaz (LIAÑO; PASCUAL, 1996).

### **2.2.2. Insuficiência renal crônica (IRC)**

A IRC é uma afecção comum nas espécies felina e canina, sendo definida como uma doença renal que persiste por um período prolongado de tempo que pode ser de meses ou anos (SMEAK, 2003). A TFG declina lentamente e após alguns meses surgem os sinais clínicos (BROWN, 2002)

Independentemente da causa primária, apresenta 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).

Tradicionalmente, os termos doença renal, insuficiência renal, falência renal,

azotemia e uremia têm sido empregados como sinônimos para descrever processos patológicos renais, o que implica diagnóstico equivocado e muitas vezes ocasiona a indicação de terapia inadequada (POLZIN et al., 2004).

### **A) Ocorrência**

A IRC é uma importante causa de morbidade e mortalidade nos cães (KRAWIEC, 1995, BROWN et al., 1997) e a forma de maior prevalência da afecção renal em cães e gatos (BROWN et al., 1997; POLZIN et al., 1997).

Ocorre principalmente em animais idosos (ALLEN; ROUDEBUSH, 1990), tanto cães (COWGILL; SPANGLER, 1981) quanto gatos (DIBARTOLA et al., 1987; ELLIOT; BARBER, 1998; LEES et al., 1997). É também observada em animais jovens, associada a doenças renais congênitas ou hereditárias (DE MORAIS; DIBARTOLA; CHEW, 1996; LEES, 1996; COELHO et al., 2001).

Dentre as raças que apresentam maior tendência ao desenvolvimento de IRC congênita por caráter hereditário são relacionadas: Cocker Spaniel Inglês, Shih Tzu, Weimaraner, Beagle, Samoieda, Basenji, Dálmata, Lhasa Apso, Dobermann, Schnauzer miniatura, Poodle, Golden Retriever, Pastor Alemão e Bull Terrier (FINCO, 1995; DE MORAIS; DIBARTOLA; CHEW, 1996; LEES, 1996; LEES, 1996).

Ambos os sexos são igualmente acometidos, tanto na forma juvenil quanto senil (ADAMS, 1997).

Em levantamento da incidência de doenças do trato urinário em cães e gatos, atendidos no Hospital Universitário Veterinário Firmino Mársico Filho (HUVET), da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, num período de quatro anos (2004 a 2008), os casos relacionados ao sistema urinário representaram 4,1% dos atendimentos realizados. 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 doença renal crônica - DRC (60%), seguida das nefrites (25%), insuficiência renal aguda (12%) e cálculo renal (3%) (SILVA et al., 2008).

### **B) Etiologia**

Há três origens para a insuficiência renal crônica: a congênita, também denominada familiar; e a adquirida (LUSTOZA; KOGIKA, 2003).

A suspeita das causas congênitas (familiares) é evidenciada de acordo com a raça, história familiar, idade de surgimento, ou através de achados radiográficos e ultra-sonográficos, como por exemplo, na doença renal policística em gatos (POLZIN et al., 1997).

A insuficiência renal adquirida pode resultar de lesões glomerulares, tubulares, intersticiais e/ou da vascularização renal (POLZIN, et al., 1997), que podem ser devidas 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).

São descritos diversos fatores predisponentes e ou desencadeantes como senilidade, febre, septicemia, hepatopatias, *diabetes mellitus*, uso de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos (gentamicina, clindamicina), AINES, anestésicos, nefrotoxinas e intoxicação por metais pesados (POPPL; GONZALEZ; SILVA, 2004).



Segundo Nelson e Couto (2001) os distúrbios glomerulares primários são as principais causas de IRC em cães e gatos.

### **C) Patogenia**

Independentemente da causa, o impacto final consiste em alteração da função de praticamente todos os sistemas orgânicos. Brown (1997) destacou que para a progressão para a fase final da IRC não é necessário estar ativa a causa inicial da afecção.

Alguns mecanismos compensatórios contribuem para a perpetuação e progressão do dano renal na IRC. São eles: a hipertensão, a hiperfiltração capilar glomerular, a hipertrofia renal, o aumento do consumo renal de oxigênio, o aumento da formação de amônia e a alteração no metabolismo do fosfato. Com o comprometimento da excreção de substâncias tóxicas, ocorre o gradativo acúmulo de componentes nitrogenados não protéicos (toxinas urêmicas) na circulação (POLZIN, 1997).

Em geral utiliza-se o termo uremia para referir-se à síndrome clínica decorrente da perda acentuada da função renal originalmente relacionada à retenção no sangue de uréia e outros produtos terminais do metabolismo normalmente excretados na urina. Entretanto numerosas funções metabólicas e endócrinas executadas pelos rins estão comprometidas, e a evolução da insuficiência renal quase sempre é acompanhada de anemia, desnutrição, alteração do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas e utilização deficiente de energia. Por conseguinte, o termo uremia refere-se a um conjunto de sinais e sintomas associados à IRC, independentemente da sua etiologia (HARRISON; FAUCI, 2009).

Segundo Bichard e Sherding (2003) a diminuição na capacidade dos rins em regular os equilíbrios eletrolíticos, ácido-básico e hídrico causam poliúria e/ou polidipsia, hipocalemia e acidose metabólica. A falha em sintetizar eritropoetina e calcitriol (forma mais ativa de vitamina D), causa anemia não regenerativa (normocítica normocrômica) progressiva e hiperparatireoidismo secundário, respectivamente. O grau da anemia varia de acordo com a idade, espécie, etiologia da disfunção renal e afecções concomitantes e a gravidade e progressão correlacionam-se com o grau de IR.

A patogenia do hiperparatireoidismo renal na DRC é controversa, porém ocorre em associação com hiperfosfatemia, baixas concentrações de calcitriol, concentração sérica de cálcio ionizado reduzida e resistência à ação do PTH (POLZIN, 2004).

Nos doentes renais crônicos, à medida que vai havendo perda da capacidade funcional, acentua-se o desequilíbrio hidroeletrólítico. Na insuficiência renal, dentre as alterações que compõem o conjunto de excessos e déficits, destaca-se a retenção de fosfatos e uréia. Mais de 90% do fósforo plasmático é filtrado no glomérulo, sendo reabsorvido nos túbulos proximais. Como não há secreção tubular, a quantidade de fosfato excretado depende da filtração glomerular e reabsorção tubular. O fosfato entra na célula tubular por meio de dois tipos de co-transporte com o sódio (tipo I e II) (YUCHA; DUNGAN, 2004).

A retenção de fosfato desencadeia uma complicação grave nos pacientes renais crônicos, o hiperparatireoidismo secundário renal (POLZIN; OSBORNE, 1995).

O desequilíbrio do metabolismo de cálcio e de fósforo ocorre como consequência da gradativa perda da capacidade funcional dos rins em excretar fósforo, o que promove estímulo da paratireóide e aumento da secreção de paratormônio (PTH), na tentativa de manutenção da homeostase do cálcio, e também da diminuição da produção de calcitriol, associada ou não a sua resistência, e/ou hipocalcemia (PATEL et al., 1995).

O paratormônio (PTH) promove a desmineralização óssea e a calcificação de

tecidos moles, incluindo deposição de cálcio no parênquima renal (KRUEGER; OSBORNE, 1995; KRUEGER et al., 1996), o que contribui para a perda de mais néfrons.

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 glândulas paratireóides ficam hiperplásicas e menos sensíveis à reposição de cálcio e calcitriol, produzindo uma secreção contínua de PTH e ocasionando o hiperparatireoidismo secundário, responsável pelo surgimento da osteíte fibrosa cística generalizada (GOODMAN et al., 1999).

Além do fato de ser irreversível, o aumento do cálcio sérico associado a níveis elevados de PTH prejudica o controle da doença óssea. O uso do calcitriol pode piorar a hipercalcemia e aumentar o produto cálcio x fósforo, elevando a probabilidade de calcificação metastática (SLATOPOLSKY; BROWN, 2002).

A hiperfosfatemia é um dos distúrbios regulatórios mais comuns da IRC e não é observada em pacientes renais não azotêmicos (POLZIN et al., 1997). A dosagem sérica de fósforo pode ser usada como indicativo precoce de alteração renal (POPPL; GONZÁLES; SILVA, 2004).

O uso de quelantes de fosfato contendo cálcio, como o carbonato ou acetato de cálcio, também não podem ser utilizados nas quantidades necessárias, uma vez que podem provocar sobrecarga de cálcio (HSU, 1997).

Entre a gama de alterações causadas pelo hiperparatireoidismo, destacam-se a osteodistrofia, as alterações no sistema imune, a hiperlipidemia e a anemia. A hiperfosfatemia e o aumento dos produtos cálcio-fósforo são os principais fatores envolvidos na calcificação vascular e mortalidade de pacientes humanos com doença renal em estágio final (BLOCK et al., 1998).

A hipertensão arterial é uma das complicações mais comuns da IRC ocorrendo em 60 a 70% dos gatos (SPARKES, 1992) e em 58 a 93% dos cães com IRC (DANTAS; KOMMERS, 1997).

A hipertensão arterial é multifatorial, causada pela retenção de sódio, pelo aumento do volume do líquido extracelular, pela elevação da norepinefrina, redução da atividade de vasodilatadores intrínsecos, aumento do débito cardíaco, elevação da resistência vascular periférica total e pelo hiperparatireoidismo secundário renal. O aumento contínuo da pressão arterial acarreta lesões graves de pequenas artérias e arteríolas, provocando isquemia e hemorragias renais, oculares, cardiovasculares e cerebrais (POLZIN et al., 1997).

As alterações neurológicas podem estar presentes na forma de apatia, tremores, ataxia, mioclonias, excitação, convulsão e coma, sendo que muitas destas manifestações neurológicas podem ser decorrentes da uremia ou do hiperparatireoidismo renal secundário (RUBIN, 1997).

#### **D) 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 da IRC, podem apresentar-se assintomáticos ou com muitos sinais insidiosos (RUBIN, 1997).

A presença de poliúria e polidipsia compensatória estão entre as primeiras manifestações clínicas em cães, o que ocorre com menos frequência nos gatos devido aos hábitos livres dos felinos e da sua grande capacidade de concentração de urina,

mesmo nos estágios finais da insuficiência renal (SPARKES, 1992).

A desidratação pode ser evidenciada ao exame clínico pelo ressecamento das mucosas, perda da elasticidade cutânea e endoftalmia, além do aumento do tempo de preenchimento capilar (POLZIN, 1997; ANDRADE, 2002;).

A uremia é o estágio clínico final no qual todas as alterações progressivas generalizadas confluem (POLZIN et al., 1997). Com o comprometimento de excreção de substâncias tóxicas através dos rins, ocorre um acúmulo de componentes nitrogenados não protéicos na circulação sanguínea e assim os achados clínicos e laboratoriais refletem o estado urêmico do paciente, dando característica polissistêmica à IRC, com o comprometimento de diversos sistemas.

## **E) Diagnóstico**

O diagnóstico da IRC se baseia em uma anamnese minuciosa, na avaliação clínica detalhada e na análise de achados laboratoriais (BICHARD; SHERDING, 2003). A avaliação dos animais portadores de nefropatia crônica deve ser realizada a cada dois a quatro meses (NELSON; COUTO, 2001).

Alterações laboratoriais normalmente encontradas em cães e gatos com IRC incluem hiperazotemia, hiperfosfatemia, aumento sérico de PTH, acidose metabólica, anemia, isostenúria, hipocalemia, hipercolesterolemia, hiper ou hipocalcemia, proteinúria e infecção do trato urinário (POLZIN, 1997).

Segundo Brown (2002), a cronicidade do quadro é determinada através da duração dos sinais clínicos, presença de anemia normocítica normocrômica sem resposta medular (arregenerativa) e alterações ósseas decorrentes do desequilíbrio entre os íons cálcio e fósforo, e a duração e intensidade dos sinais clínicos. O autor considera que a mensuração seriada da creatinina sérica é um indicador das alterações funcionais renais durante o acompanhamento do paciente nefropata.

A determinação da TFG é fundamental para a avaliação do estágio da IR. Os métodos mais comuns para avaliação da TFG são a determinação do clearance de insulina e de creatinina (GOODSHIP; MITCH, 1988).

Alterações na urinálise podem ser identificadas antes da bioquímica. No entanto a densidade urinária é a única prova real de função renal na urinálise. Em cães, a presença de azotemia e densidade urinária menor que 1.030 são indicativos de IRC (densidade normal 1.018-1.025). A glicosúria sem hiperglicemia é mais freqüente na IRA. A proteinúria de origem renal ocorre em várias afecções renais. As presenças isoladas de eritrócitos, leucócitos e bactérias não representam a existência de distúrbio renal, exceto quando cilindros estão presentes. Alguns cilindros hialinos ou granulosos podem ser encontrados sem nenhum significado, mas a ausência de cilindúria não exclui uma doença renal, da mesma forma que a ausência de azotemia (CHEW; BARTHEZ, 1988).

O teste de microalbuminúria tem demonstrado grande utilidade para o diagnóstico precoce, resultando em uma estimativa confiável do percentual do parênquima renal afetado (BERNSTEIN, 2004).

Avaliações radiológicas do abdome, tanto simples como contrastadas; do tipo urografia excretora, e exame ultra-sonográfico da região abdominal são exames complementares úteis e indicados (MEDEIROS JÚNIOR, 2005).

O exame radiográfico apenas é capaz de revelar alterações na forma e tamanho ou presença de calcificações renais, enquanto o exame ultra-sonográfico pode definir alterações da relação córtico-medular renal, o que determina alterações

funcionais do órgão, sendo este o exame mais indicado na suspeita de afecções renais (BICHARD; SHERDING, 2003).

Na IRC geralmente os rins estão reduzidos de tamanho e irregulares, mas podem também estar aumentados na doença renal policística, nos linfomas renais (SPARKES, 1992), e em processos obstrutivos (CHEW; BARTHEZ, 1988).

Rins de tamanhos normais nos exames de imagem não excluem a possibilidade de distúrbios renais (SOUZA; MARTINS; SANTOS, 2010).

De acordo com a *International Renal Interest Society* (IRIS, 2006), é importante que a doença renal seja classificada pela determinação do estadiamento em escala que varia do grau 1 ao 4 (IRIS 1 a IRIS 4). Esta classificação considera a função renal restante estimada, os níveis de creatinina sérica e sintomatologia clínica presente. Desta forma, animais classificados como IRIS 1 possuem função renal restante de 100%, creatinina sérica menor que 1,4 em cães e 1,6 em gatos; ausência de alterações bioquímicas, azotemia ausente, TFG reduzida e baixa capacidade de concentração.

Pacientes classificados como IRIS 2 possuem função restante de aproximadamente 33%, os valores séricos de creatinina variam entre 1,4 a 2,0 para cães e 1,6 a 2,8 para gatos; e azotemia leve com má adaptação pode levar ao hiperparatireoidismo e hipocalcemia.

Animais do tipo IRIS 3 possuem função renal estimada em 25%, valores de creatinina que variam entre 2,1 a 5,0 para cães e 2,9 a 5,0 para gatos, e sintomatologia clínica de azotemia moderada a severa, dores ósseas, gastrite urêmica, anemia e acidose metabólica.

Pacientes em estágio terminal da doença são classificados como IRIS 4, onde a função renal restante é de apenas 10%, os valores de creatina sérica estão acima de 5,0, tanto para cães quanto para gatos. Nesta fase ocorrem aumento do risco de sinais sistêmicos e crises urêmicas.

## **F) Tratamento**

A estratégia terapêutica é direcionada para dois aspectos: a terapia específica, que visa o tratamento da causa primária da lesão renal, e a terapia conservativa que consiste nos tratamentos auxiliar e sintomático do paciente, objetivando a correção dos desequilíbrios ácido-básico, endócrinos e nutricional. O tratamento específico pode ser resumido na utilização de antibióticos, remoção cirúrgica (dependendo da gravidade da doença), administração de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio, entre outros medicamentos (RUBIN, 1997; ANDRADE, 2002).

O tratamento deve concentrar-se na correção dos desequilíbrios de líquidos, eletrólitos, vitaminas e minerais associados à IRC. Objetiva-se maximizar a função renal residual, reduzir a progressão da falência renal e aliviar os sinais da uremia. Assim, os pacientes sintomáticos necessitam de fluidoterapia, reposição calórica de origem não-protéica, redução gradual da quantidade ingerida de sódio, correção dos desequilíbrios ocasionados pelas desordens gastroentéricas, pela poliúria, pelo déficit ou excesso de eletrólitos como também pelo acúmulo de toxinas (POLZIN, 1997; RUBIN, 1997).

O tratamento auxiliar ou sintomático para o paciente portador de IRC deve basear-se na manutenção de fluxo e perfusão sanguínea renais, com apoio de fluidoterapia (GRAUER; LANE, 1997; POLZIN et al., 1997), em medicamentos que controlam as conseqüências da azotemia e de outros acúmulos (WALSER et al., 1999), em drogas que amenizem efeitos colaterais da incapacidade de filtração e excreção

renais (GRAUER; LANE, 1997; POLZIN et al., 1997), na terapia nutricional e hemodiálise, quando possível (TECHAN et al., 1998; POLLOCK et al., 1996; ROMERO et al., 1998).

Atualmente, em medicina humana, é comum a utilização de cetanoálogos com aminoácidos essenciais em pacientes com IRC, com o objetivo de diminuir os níveis séricos de uréia. Esta associação inclui os análogos dos aminoácidos essenciais isoleucina, leucina, fenilalanina, valina e metionina, além da adição de lisina, treonina, triptofano, histidina e tirosina. Os análogos dos aminoácidos citados apresentam cálcio em sua composição, não sendo indicado o uso do medicamento em pacientes portadores de hipercalcemia ou que usem concomitantemente medicamentos que contenham cálcio. Além disso, o uso deste medicamento deve ser associado a uma dieta pobre em proteínas e cálcio, e hipercalórica (Informações técnicas da bula de Ketosteril<sup>®</sup> - Laboratório Fresenius Kabi).

A dose utilizada em cães e gatos é de 1 comprimido de Ketosteril<sup>®</sup> para cada 5 Kg de peso vivo (VIANA, 2008). Animais tratados devem ser acompanhados periodicamente quanto aos níveis séricos de cálcio. O alto custo deste composto ainda é um fator limitante para o uso por proprietários com baixo orçamento, bem como em animais de elevado peso corporal.

Segundo Esther et al. (1997), a enzima conversora de angiotensina está presente em diversos leitos vasculares orgânicos, inclusive a nível renal, sendo o rim dos mamíferos um dos principais sítios de atuação desta enzima, além dos pulmões. Além disso, o efeito hipotensor dos vasodilatadores em toda circulação sanguínea do animal, causa melhoria nas condições gerais dos animais tratados, uma vez que a incidência de hipertensão arterial em animais nefropatas varia entre 50 a 93% dos cães acometidos como descrito por Cowgill e Kallet (1986) e Brown et al. (2007).

Com relação à hemodinâmica do nefropata, Kincaid-Smith (1983) relataram que a redução do fluxo sanguíneo renal em decorrência de distúrbios glomerulares levam à ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). A relação de ativação constante desta via endócrina, com conseqüente retenção da grande volume de líquido, associada às dietas ricas em sódio favorecem o desenvolvimento da hipertensão como descrito por Ross (1992).

O controle dos níveis séricos de cálcio e fósforo é extremamente necessário para evitar o hiperparatireoidismo secundário renal. Esta enfermidade ocorre em decorrência do aumento dos níveis séricos do paratormônio (PTH) devido à hiperfosfatemia e deficiência de calcitriol com conseqüente estímulo das glândulas paratireóides. Em pacientes nefropatas, a deficiência de calcitriol geralmente está relacionada diretamente à perda de massa funcional do parênquima renal, o que leva à elevação dos valores de PTH. Além disso, a dificuldade de excreção renal do fósforo pode agravar ainda mais a sintomatologia nos pacientes (RODRÍGUEZ, 1995).

Desta forma, em pacientes portadores de hiperfosfatemia pode ser necessário, além do uso de uma dieta pobre neste mineral, o uso de substâncias quelantes de fósforo. Para isso são utilizados o hidróxido de alumínio ou o hidróxido de magnésio. A dose do hidróxido de alumínio para cães é de 15 a 45 mg/kg a cada 12 horas, enquanto o hidróxido de magnésio tem como dose 5 a 30 ml/animal a cada 24 horas (VIANA, 2008).

Em humanos, o uso do Sevelamer como quelante de fósforo já está bem estabelecido. Este composto é um polímero catiônico (polialilamina-hidroclorada), livre de cálcio e alumínio. Além disso, apresenta ainda como efeitos benéficos a redução dos níveis de colesterol do tipo Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) (SESSO et al., 2003).

Viana (2008) preconizou a utilização do Sevelamer em cães e gatos, na dose de 15 mg/kg a cada 8 horas por via oral. Porém o quelante de fósforo não deve ser utilizado em pacientes portadores de obstruções intestinais, bem como o uso prolongado promove diminuição da absorção intestinal de nutrientes. Animais com alterações do equilíbrio de cálcio e fósforo (hiperfosfatemia ou hipocalcemia) devem ser reavaliados periodicamente, com a finalidade de evitar lesões ósseas decorrentes de osteodistrofia secundária à reabsorção de cálcio dos ossos. Outras consequências da hiperfosfatemia são o aumento da absorção intestinal de cálcio e diminuição da excreção renal deste mineral (MARTIN; CAPEN, 1985).

### **2.3. Metabolismo de Compostos Nitrogenados**

A eliminação de resíduos acumulados durante os processos metabólicos é parte integrante da saúde de qualquer organismo vivo. Os processos de eliminação do excesso de azoto e amônia não são exceções. Embora o nitrogênio seja essencial para o crescimento e manutenção de animais, o excesso de alguns compostos nitrogenados podem rapidamente levar à toxicidade e morte. Um dos principais metabólitos nitrogenados a se considerar nos mamíferos é a uréia que é sintetizada a nível hepático através de uma via metabólica, denominada de ciclo da uréia. Alguns aminoácidos envolvidos neste ciclo são a arginina, a ornitina e a citrulina. Através das reações que ocorrem neste ciclo, a amônia oriunda do catabolismo de aminoácidos provenientes de proteínas endógenas e exógenas, é convertida em uréia. Este metabólito apresenta uma maior solubilidade e difusão nos líquidos dos meios intra e extracelular, o que determina sua maior facilidade de excreção comparativamente à amônia (POLZIN et al., 2000).

A quantidade de nitrogênio consumido e a taxa de reaproveitamento de aminoácidos determinam as correlações entre os metabólitos nitrogenados (BERGNER, 1989). A excreção do nitrogênio metabolizado no organismo está associada a uma característica evolutiva e adaptativa das espécies (BERGNER, 1989; MOMMSEN et al., 1989).

Segundo Bergner (1989), as inter-relações entre uréia, amônia, alantoína, creatina e creatinina, ácido úrico e ácido hipúrico dependem da espécie (monogástricos ou ruminantes), da quantidade de nitrogênio consumido e da taxa de reciclagem dos aminoácidos.

Os peixes utilizam a excreção de amônia ou uréia para regulação da sua osmolaridade ou em caso de estresse ambiental. Aves excretam nitrogênio na forma de ácido úrico, que apesar das vantagens de ser pouco tóxico, ser excretado com necessidade de pouca água e poder ser armazenado em ovos sem danificá-los, sua síntese requer muito mais energia que a síntese para excreção de uréia (HUGHES, 2003). A reciclagem via saliva e fígado é extremamente importante como fonte de nitrogênio não protéico para síntese de proteína microbiana nos ruminantes (OWENS; BERGEN, 1983; ZANTON; HEINRICHS, 2008).

Os carnívoros, bem como os demais mamíferos, excretam o nitrogênio sobre a forma de uréia. Para estas espécies, o metabólito em questão apresenta-se como a forma mais eficiente de evitar a circulação de amônia pelo sistema circulatório, uma vez que a amônia apresenta uma maior toxicidade, quando comparada com a uréia, para estes animais (HILDEBRANDT, 2001).

Canídeos e felinos têm a dieta como principal fonte de obtenção de compostos nitrogenados para o organismo. O nitrogênio (N) pode ser obtido a partir de proteínas,

peptídeos, aminoácidos, uréia, amônia, e outras substâncias nitrogenadas (BERGEN; WU, 2009).

Os carnívoros, bem como outras espécies monogástricas, possuem habilidade na utilização do nitrogênio não-protéico para síntese de proteínas corpóreas em dietas carentes de nitrogênio. Além disso, em casos de balanço positivo de nitrogênio o conteúdo excedente de uréia é excretado (RICHARDS, 1972).

A uréia resultante do metabolismo protéico é excretada pelos rins, sendo cerca de 40% reabsorvida pelos túbulos renais. Portanto, o nível de uréia sanguínea é uma indicação da função renal e da velocidade de filtração glomerular. A uréia sanguínea pode estar elevada na insuficiência renal e nas condições de metabolismo do nitrogênio aumentado associado com diminuição do fluxo sanguíneo renal ou alteração da função renal. Os testes seriados da uréia do sangue normalmente são indicados para seguir o progresso do paciente, não ocorrendo elevação até que 70 a 75% ou mais dos néfrons de ambos os rins se tornem afuncionais (KIRK; BISTNER, 1987).

Confirmando o efeito da dieta sobre os níveis de metabólitos nitrogenados, O'Connor e Summerill (1976) verificaram que após uma refeição de carne (10g/kg), a excreção de uréia em cães aumentou cerca de 200%, a uréia plasmática em 60% e o clearance de creatinina exógena em 40% em comparação com os controles.

A creatinina é derivada da creatina e da fosfocreatina, oriundas do metabolismo muscular, sendo excretada através dos glomérulos renais, e uma pequena quantidade pelos túbulos proximais (GUYTON; HALL, 2002). Os níveis de creatinina não são afetados pela proteína alimentar, catabolismo protéico, sexo, idade ou exercício. Assim a determinação da creatinina sérica pode ser usada como medida razoável da velocidade de filtração glomerular, pois há uma relação entre o grau de filtração glomerular e a concentração da creatinina no plasma. Para cada 50% da redução de filtração glomerular, a creatinina aumenta em duas vezes (KIRK; BISTNER, 1987).

## **2.4. Prebióticos, Probióticos e Lactulose**

### **2.4.1. Prebióticos e probióticos**

O conceito moderno de probiótico foi estabelecido por Fuller (1989) como sendo microrganismos (MO) vivos que, suplementados constantemente na dieta, afetam benéficamente o organismo animal, atuando no equilíbrio da microbiota intestinal. Já os prebióticos são ingredientes não digestíveis que estimulam o crescimento e/ou a atividade de um limitado número de MO capazes de proporcionar um ambiente intestinal saudável ao hospedeiro (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

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).

Como exemplo da indicação dessa classe desses alimentos funcionais destaca-se sua utilização em pacientes com insuficiência hepática, distúrbio no qual o metabolismo microbiano intestinal pode contribuir ativamente para o controle dos metabólitos nitrogenados, especialmente uréia e amônia no lúmen intestinal (OLDE DAMINK et al., 2002).

Prebióticos atuam melhorando a digestibilidade de nutrientes (proteínas, matéria seca e minerais), especialmente proteínas dietéticas e, em consequência, promovem um aumento na eficiência de absorção de aminoácidos para a circulação portal (RYCHEN; NUNES, 1995; HUANG et al., 2004) e atuam como moduladores do metabolismo de compostos nitrogenados no intestino (DE PRETER et al., 2006), além de desempenharem efeito estimulante sobre atividade imunológica (BOEHM, 2008).

Probióticos são definidos como microrganismos vivos, simbióticos, que melhoram a higidez do paciente, quando administrado em doses adequadas (SAAD, 2006). Os efeitos benéficos do uso de probióticos incluem a eliminação de microrganismos intestinais potencialmente patogênicos ou que elaboram subprodutos indesejáveis e a “limpeza” de componentes nitrogenados da digesta, limitando a produção e absorção de uréia e amônia no lúmen do intestino grosso com consequente redução da amônia total no sangue portal. Como possíveis mecanismos de ação, são relacionados à redução da atividade da urease bacteriana, a acidificação do conteúdo intestinal e o aumento da osmolaridade do meio. Um efeito adicional relacionado aos probióticos é a redução da inflamação e do estresse oxidativo nos hepatócitos levando ao aumento da imunidade e da depuração hepática da amônia e outras toxinas (SOLGA, 2003).

Os probióticos melhoram a permeabilidade intestinal em modelos experimentais (MADSEN; CORNISH; SOPER, 2001) e podem aumentar a viabilidade do epitélio intestinal, fornecendo suporte nutricional essencial, por exemplo, ácidos graxos de cadeia média que inibem a apoptose das células epiteliais do lúmen intestinal (KANAUCHI et al., 1999).

A urease é uma enzima do metabolismo bacteriano que resulta em produção de amônia e aumento do pH, além de promover o aumento da absorção de amônia para o sangue portal. Os probióticos podem alterar este processo por inibição competitiva com bactérias produtoras de urease. O mecanismo exato pelo qual os prebióticos diminuem a atividade da urease e pH fecal são incertos, mas existem vários mecanismos possíveis para diminuir a absorção de amônia. Primeiro, o processo de acidificação do conteúdo do cólon resulta em diminuição da degradação de compostos nitrogenados (proteínas e aminoácidos), da produção e absorção de amônia no intestino. O aumento na pressão osmótica promove um afluxo de líquidos para o interior do cólon, o que resulta em amolecimento do bolo fecal, acelerando dessa forma o trânsito intestinal (MORTENSEN et al., 1990).

Prebióticos podem modular o metabolismo de aminoácidos nos enterócitos e os microrganismos intestinais podem diminuir a concentração de amônia e a carga de uréia na circulação. O potencial terapêutico de bloquear a atividade da urease foi estabelecido há décadas pela comprovação de que a injeção de anticorpos antiurease reduziu a produção de amônia, melhorando os sintomas da encefalopatia (THOMPSON; VISEK, 1963). Essa "imunização" contra a urease, entretanto, causou muitos efeitos colaterais (LEVEEN, et al., 1994) e foi definitivamente abandonada.

Os efeitos protetores dos prebióticos parecem persistir para além do período de intervenção principalmente através da modificação da microbiota intestinal (ARSLANOGLU et al., 2008). Contudo, o mecanismo exato ainda não é bem entendido e merece mais investigações (HAUSSINGER; SCHLISS, 2008).

Antibióticos não absorvíveis, principalmente neomicina e metronidazol, são igualmente eficazes, presumivelmente pela morte de bactérias produtoras de urease. Tratamentos adicionais podem incluir a restrição de proteínas na dieta, sais de ornitina e benzoato, embora os últimos sejam raramente usados na prática (SOLGA, 2003).



Em revisão de literatura realizada por Cassiano et al. (2011) sobre a utilização destes produtos em felinos, os autores reiteram as ações benéficas da utilização de pré e probióticos: prevenção e tratamento de doenças gastrointestinais e diarreias, redução do uso de antibióticos, uso auxiliar na terapêutica convencional de hepatopatias, IRC e rinotraqueíte, ação imunomoduladora e redução da formação de cristais de oxalato de cálcio. Afirmaram ainda que esta suplementação nunca deve ser substitutiva ao tratamento preconizado.

Mesmo as recomendações dietéticas apresentam desvantagens como baixa adesão e dieta excessivamente pobre em proteína, que pode levar à perda de massa muscular e susceptibilidade às infecções (GERBER; SCHOMERUS, 2000). Como resultado, médicos e pacientes às vezes negligenciam o tratamento, e claramente, alternativas seguras, bem toleradas e baratas são necessárias.

#### 2.4.2. Lactulose

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).

A lactulose promove o aumento das concentrações de bifidobactérias e lactobacilos, e os efeitos terapêuticos decorrentes dos mecanismos de ação destas bactérias. Os mecanismos sugeridos para a eficácia da lactulose incluem a diminuição da atividade da urease bacteriana na luz intestinal com redução da produção e absorção de amônia, ao mesmo tempo em que promove aumento da assimilação do metabólito, por bactérias assimiladoras de produtos nitrogenados (RYCROFT et al., 2001; SALMINEN; SALMINEN, 1997).

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 pelas 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 potencializam 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 pelo intestino delgado. A porção de lactulose que é absorvida será excretada através da urina em um período de até 24 horas (Informações técnicas Pentalac®).

A lactulose também reduz a concentração sanguínea de amônia (de 25 a 50%), uma vez que, com a acidez do conteúdo colônico superior à do sangue, ocorre uma migração de amônia do sangue para o cólon, formando o íon amônio ( $\text{NH}_4^+$ ) que, por não ser absorvido, é eliminado nas fezes. Dessa forma aumenta a tolerância às proteínas da dieta em pessoas com encefalopatia hepática (Informações técnicas Lactulona®).

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 (THOMPSON; VISEK, 1963; LOGUERCIO; DEL VECCHIO; COLTORTI, 1987; LOGUERCIO et al., 1995; SALMINEM; SALMINEM, 1997; JENKINS; KENDALL;

VUKSAN, 1999; GERBER; SCHOMERUS, 2000; SCHUMANN, 2002; CHATAURET; BUTTERWORTH, 2004; JIA; ZHANG, 2005; BRUM et al., 2007; AL SIBAE; MCGUIRE, 2009).

Foi evidenciado em um estudo conduzido por Rémesy e Demighe (1989) com ratos Wistar que os oligossacarídeos como a lactose, embora muito eficazes para a acidificação do conteúdo do intestino grosso, podem aumentar a produção cecal de amônia e sua absorção.

O uso dos prebióticos e probióticos é comum em animais pecuários e em pequenos animais ainda é restrito aos casos de gastroenterites. Em estudo conduzido por Kamphes et al (2003), os autores demonstraram a capacidade de eliminação da bactéria *Salmonella typhimurium* dos suínos tratados com lactulose, bem como descreveram efeito laxativo semelhante ao descrito para humanos. Ainda, correlacionando sua utilização em animais de produção, Souza (2008) demonstrou que a lactulose melhora a resposta de frangos de corte frente à salmonelose causada pelo mesmo agente do estudo de Kamphes et al (2003).

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).

Atualmente, as apresentações comerciais da substância em questão são representadas por soluções orais na concentração de 667 mg de lactulose por mililitro de solução. A dose de lactulose preconizada por Viana (2008) para o tratamento da encefalopatia hepática e como adjuvante ao tratamento do shunt portossistêmico em cães e gatos é de 0,5 a 1,0 ml/Kg, equivalentes a 333,5 a 667 mg/Kg; por via oral, a cada 12 horas. Alguns efeitos colaterais descritos pelo autor são distensão gástrica, flatulência e desidratação. O uso deve ser cauteloso em pacientes portadores de distúrbios hidroeletrólíticos.

Apesar de a lactulose ser um composto não absorvível no trato gastrointestinal e desprovida de valor calórico, pequenas quantidades de galactose e lactose contidas no produto são absorvidas pelo organismo, principalmente quando da administração de doses elevadas. A absorção destes dois carboidratos pode ter como consequência o aumento da glicemia. As recomendações técnicas das apresentações comerciais ainda ressaltam o uso com cautela em pacientes humanos diabéticos, além de atentar para a possível ocorrência de hipernatremia, o que pode causar aumento da pressão arterial em pacientes hipertensos (Informações técnicas Colonac<sup>®</sup>).

A IRC caracteriza-se por um estado de disfunção renal persistente e irreversível, comumente devido a um processo patológico lentamente progressivo. Como consequência da incapacidade renal em manter a homeostasia interna do organismo há elevação das concentrações séricas ou plasmáticas de produtos azotados como uréia e creatinina. O resultado final é a necessidade de manter um tratamento contínuo centrado no estabelecimento de dieta hipoprotéica acompanhada de adequada ingestão calórica para assegurar balanço nitrogenado neutro ou positivo e uso de medicamentos e nos casos terminais é recomendada a hemodiálise para reverter os sintomas associados à uremia, bem como reduzir os níveis séricos de uréia e creatinina relativos ao quadro de uremia refratária (HASS, 2008).

Em medicina veterinária, o tratamento de nefropatas crônicos relaciona-se apenas ao controle da sintomatologia. Assim, considerando o efeito da lactulose sobre a microbiota intestinal e o papel dos rins no metabolismo e excreção da amônia (CHATAURET; BUTTERWORTH, 2004) é proposta deste estudo avaliar a utilização da lactulose em cães não azotêmicos e com IRC quanto aos efeitos clínicos, a atividade sérica das enzimas ALT, AST e FA, bem como os indicadores da função renal, visando a

utilização de lactulose como auxiliar no controle da uremia em cães com IRC.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

De acordo com as diretrizes da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, este projeto foi submetido para avaliação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRRJ (Protocolo nº 23083.011.976/2011-00). Um consentimento livre e esclarecido foi assinado pelos proprietários e os procedimentos e coletas de sangue foram permitidos pelos mesmos, antes do início do protocolo experimental.

Foram avaliados em três experimentos distintos, 42 cães, sendo 12 da raça Beagle, machos, adultos de diferentes faixas etárias, pertencentes ao Canil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária – UFRRJ (LQEPV – UFRRJ); 12 cães machos e fêmeas, de diferentes raças e idades, procedentes de atendimento especializado em Clínica Veterinária no bairro de Botafogo no Município do Rio de Janeiro e 18 machos e fêmeas, de diferentes raças e idades, procedentes do atendimento em Clínicas Veterinárias nos Municípios de Queimados e Nova Iguaçu, região Metropolitana do Rio de Janeiro.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente nos grupos, e nenhum dos animais estava em tratamento para alguma enfermidade prévia.

#### 3.1 Experimento 1 – Animais não azotêmicos, sem sinais clínicos de doença renal

##### 3.1.1. Animais – condição clínica e grupos experimentais

Doze cães da raça Beagle acautelados no Canil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária – UFRRJ (LQEPV – UFRRJ) foram selecionados de forma a atender os seguintes critérios: condição clínica geral satisfatória, assintomáticos (doenças parasitárias, infecciosas, metabólicas ou neoplásicas), sem histórico de enfermidades pré-existent e parâmetros bioquímicos séricos indicativos de função renal normal (uréia  $\leq 60,0$  mg/dl e creatinina  $\leq 1,50$  mg/dl).

Os animais nestas condições (não azotêmicos) foram considerados sadios (função renal normal) e inseridos em um ensaio experimental constituindo dois grupos:

G1 (n=6): não submetidos ao tratamento com lactulose, com manejo e alimentação normais.

G2 (n=6): tratamento com lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias de 1 ml/Kg (equivalentes a 667 mg/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação semelhantes ao G1.

##### 3.1.2. Avaliação Clínica

A partir do início do tratamento (Dia 0 – D0), e novamente aos sete (D7), 21 (D21) e 30 dias (D30), os animais (G1 e G2) foram submetidos à avaliação clínica individual, segundo protocolo pré-estabelecido (Anexo 03). Este procedimento foi realizado sempre pelo mesmo avaliador (autora da dissertação) com a colaboração de uma equipe treinada para esta finalidade e sob a supervisão da responsável pelo estudo.

O manejo dos animais incluindo as instalações, bem como os materiais utilizados para as coletas estão representados nas figuras 01 e 03.



**Figura 01:** Instalações dos animais com função renal normal (não azotêmicos) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) no canil do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.



**Figura 02:** Animais do G2 (função renal normal - tratados com lactulose) demonstrando a fácil adaptação ao manejo terapêutico e facilidade na administração do medicamento.



**Figura 03:** Materiais utilizados para coleta de sangue.

### 3.1.3. Amostras de sangue

Coincidindo com os momentos da avaliação clínica (D0, D7, D21 e D30), amostras de sangue foram colhidas pela manhã, após jejum alimentar de aproximadamente 12 horas, através de punção da veia cefálica.

O sangue foi acondicionado em tubos a vácuo sem anticoagulante e mantido inclinado em temperatura de 4°C por duas horas ou até a completa coagulação e retração do coágulo. A seguir foi centrifugado durante 15 minutos a 1500g e alíquotas de 1,0 ml de soro foram armazenadas a 80 °C negativos até o momento do uso.

Alíquotas de soro foram descongeladas em temperatura ambiente e analisadas em espectrofotômetro digital semi-automático<sup>1</sup>, utilizando-se kits comerciais, segundo especificação do fabricante.

As amostras foram analisadas em duplicata, pelo mesmo operador, utilizando-se as médias de cada parâmetro para os animais individualmente.

Do soro foram determinadas as concentrações de uréia por método enzimático colorimétrico de ponto final<sup>2</sup> e de creatinina através de método colorimétrico de ponto final (Jaffé modificado)<sup>3</sup>.

A atividade sérica das enzimas alanina transaminase (ou alanina aminotransferase - ALT), ou transaminase glutâmico pirúvica (TGP)<sup>4</sup>, aspartato aminotransferase (AST) ou transaminase glutâmico oxalacética (TGO)<sup>5</sup> e fosfatase alcalina (FA)<sup>6</sup> foram determinadas por métodos colorimétricos de ponto final em espectrofotômetro digital semi-automático<sup>7</sup> no LQEPV do Departamento de Parasitologia Animal, do Instituto de Veterinária da UFRRJ.

Os valores séricos de cálcio<sup>8</sup> e fósforo<sup>9</sup> foram determinados através de kits colorimétricos e a glicemia<sup>10</sup> por método enzimático-colorimétrico no Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da UFRRJ.

A coleta de sangue para obtenção do soro e etapas das análises bioquímicas, bem como equipamentos utilizados para análises estão representados nas figuras 04 a 08.

---

<sup>1</sup> Bioplus®, Bio-2000 IL-A

<sup>2</sup> Bioclin K047 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_ureiaenzimatica.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_ureiaenzimatica.htm)

<sup>3</sup> Bioclin K016 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_creatininacolor.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_creatininacolor.htm)

<sup>4</sup> Bioclin K035 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_transacolor\\_tgp.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_transacolor_tgp.htm)

<sup>5</sup> Bioclin K034 - <http://www.bioclin.com.br/?s=AST+colorim%C3%A9tric>

<sup>6</sup> Bioclin K019 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_fosfatasealcalina.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_fosfatasealcalina.htm)

<sup>7</sup> Bio-2000 IL-A

<sup>8</sup> Bioclin Bioclin K007

<sup>9</sup> Bioclin K020 - <http://www.bioclin.com.br/iuso/fosforo.pdf>

<sup>10</sup> Bioclin K054 - <http://www.bioclin.com.br/iuso/glicose.pdf>



**Figura 04:** Animal do Grupo G2 (função renal normal - tratados com lactulose) sendo submetido a coleta de sangue.



**Figura 05:** Soros a serem congelados e posteriormente submetidos à análise dos parâmetros bioquímicos séricos.





**Figura 06:** Separação e demarcação do material para análise dos soros armazenados.



**Figura 07:** Tubos preparados para leitura dos valores de glicose presentes nas amostras de soro.



**Figura 08:** Equipamentos utilizados para na leitura dos parâmetros bioquímicos das amostras: Aparelho automático do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária do Canil de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária e Espectrofotômetro Bioplus®, Bio-2000 IL-A do Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da UFRRJ.

## **3.2. Experimento 2 - Insuficiência Renal Crônica, atendidos em clínica especializada em nefrologia no Rio de Janeiro**

### **3.2.1. Animais – condição clínica e grupos experimentais**

Doze cães adultos, machos e fêmeas, de diferentes raças e idade entre 5 e 14 anos (Quadro 1), foram selecionados a partir do histórico, níveis séricos de uréia ( $\geq 60,0$  mg/dl de sangue) e creatinina ( $\geq 1,50$  mg/dl), evolução de no mínimo 15 dias, não apresentavam tratamento anterior para a doença renal.

Como referência; foram utilizados os parâmetros bioquímicos descritos por Willard e Tvedten (2012).

Estes animais, com parâmetros clínicos e bioquímicos indicativos de Doença renal crônica (DRC), procedentes do atendimento no Setor de Nefrologia do Grupo Kleine Especialidades Veterinárias, em Botafogo, Rio de Janeiro foram submetidos aos protocolos de tratamento I e II:

T1 (n=6): ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal®), inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) (Benazepril - Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo), na dose de 1 mg/Kg, a cada 24 horas; e lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (667 mg/Kg ou 1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, durante 30 dias.

T2 (n=6): ração específica para cães nefropatas (Canin Renal®), inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) (Benazepril -Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo), na dose de 1 mg/Kg, a cada 24 horas; e cetanoálogos com aminoácidos essenciais (Ketosteril®; Fresenius Kabi Brasil Ltda; Barueri; São Paulo), na dose de 1 comprimido para cada 10 Kg de peso, por via oral, a cada 24 horas, durante 30 dias.

Após esclarecimentos sobre o propósito da pesquisa, mediante concordância dos proprietários, os animais foram pesados para cálculo da dose diária de lactulose e o medicamento fornecido aos proprietários, em quantidade suficiente para todo o período de tratamento, com a recomendação de retorno após 30 dias do início do tratamento.

O sexo, a idade a raça dos animais dos grupos T1 e T2, bem como sua divisão nos respectivos grupos de tratamento estão representados no Anexo 01.

### **3.2.2. Avaliação Clínica**

Ao início do tratamento (D0), e novamente aos 30 dias (D30), os animais (T1 e T2) foram submetidos à avaliação clínica individual, segundo protocolo pré-estabelecido (Anexo 03). Este procedimento foi realizado pela Médica Veterinária responsável pelo setor de Nefrologia da referida instituição.

### **3.2.3. Amostras de sangue**

Nos mesmos momentos (D0 e D30), amostras de sangue foram colhidas pela manhã, após jejum alimentar de aproximadamente 12 horas, através de punção da veia cefálica utilizando-se seringa e agulhas descartáveis.

O sangue foi acondicionado em tubos a vácuo sem anticoagulante e mantido inclinado em temperatura de 4 °C por duas horas ou até a completa coagulação e

retração do coágulo. A seguir foi centrifugado durante 15 minutos a 1500g e alíquotas de 1,0 ml de soro foram armazenadas a 80 °C negativos até o momento do uso.

Alíquotas de soro foram descongeladas em temperatura ambiente e analisadas em espectrofotômetro digital semi-automático<sup>11</sup>, 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 uréia por método enzimático colorimétrico de ponto final<sup>12</sup> e de creatinina através de método colorimétrico de ponto final (Jaffé modificado)<sup>13</sup>.

As concentrações séricas das enzimas alanina transaminase (ALT)<sup>14</sup> e fosfatase alcalina (FA)<sup>15</sup> foram determinadas com kits colorimétricos por método colorimétrico de ponto final em espectrofotômetro digital semi-automático<sup>16</sup> no Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária da UFRRJ.

### **3.3. Experimento 3 - Pacientes renais crônicos atendidos em clínicas não especializadas**

#### **3.3.1. Animais – Condição clínica e grupos experimentais**

Dezoito cães nas mesmas condições descritas acima (níveis séricos de uréia  $\geq 60,0$  mg/dl de sangue, creatinina  $\geq 1,50$  mg/dl, evolução mínima de 15 dias), de diversas raças ou sem raça definida, machos e fêmeas, de diferentes idades, procedentes do atendimento clínico em duas Clínicas Veterinárias nos Municípios de Queimados e Nova Iguaçu, região Metropolitana do Rio de Janeiro, foram utilizados em um ensaio clínico, conduzido paralelamente ao estudo experimental.

Estes animais receberam o tratamento de suporte adequado à condição clínica no momento da consulta e posteriormente foram estabelecidos três grupos de tratamento, sendo dois grupos tratados com lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (667 mg/ Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, durante 30 dias e um grupo sem lactulose.

Após esclarecimentos sobre o propósito da pesquisa, mediante concordância dos proprietários, os animais foram pesados para cálculo da dose diária de lactulose e o medicamento fornecido aos proprietários, em quantidade suficiente para todo o período de tratamento, com a recomendação de retorno após 30 dias do início do tratamento.

De acordo com o protocolo terapêutico empregado, os animais foram distribuídos nos seguintes grupos:

T3 (n=6): ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal) prescrita pelo período de 30 dias, sendo esta oferecida em quantidade adequada ao peso de cada animal, dividida em duas refeições diárias, e lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (667 mg/Kg ou 1 ml/Kg), em intervalos de 12 horas, pela manhã e a noite, sem necessidade

---

<sup>11</sup> Bioplus®, Bio-2000 IL-A

<sup>12</sup> Bioclin K047 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_ureiaenzimatica.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_ureiaenzimatica.htm)

<sup>13</sup> Bioclin K016 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_creatininacolor.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_creatininacolor.htm)

<sup>14</sup> Bioclin K035 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_transacolor\\_tgp.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_transacolor_tgp.htm)

<sup>15</sup> Bioclin K019 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_fosfatasealcalina.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_fosfatasealcalina.htm)

<sup>16</sup> Bioplus®, Bio-2000 IL-A

de prévio jejum, durante 30 dias.

T4 (n=6): fluidoterapia durante atendimento clínico, sendo a escolha do cristalóide determinada pelo profissional responsável pelo atendimento (solução de Ringer com Lactato ou cloreto de sódio 0,9%, em quantidade estabelecida segundo o peso vivo); ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal®) e lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (667 mg/Kg ou 1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, durante 30 dias. Também a ração renal foi prescrita pelo mesmo período, sendo esta oferecida em quantidade adequada ao peso de cada animal, dividida em duas refeições diárias.

T5 (n=6): protocolo terapêutico convencional utilizando fluidoterapia durante o atendimento clínico, sendo a escolha do cristalóide determinada pelo profissional responsável pelo atendimento (solução de Ringer com Lactato ou cloreto de sódio 0,9%, sendo a quantidade estabelecida segundo o peso vivo); e ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal®) com prescrição por 30 dias conforme estabelecido para os grupos T3 e T4.

As raças, bem como o sexo e as idades dos animais e suas divisões em grupos estão representadas no Anexo 02.

### **3.3.2. Avaliação Clínica**

Ao início do tratamento (D0), e novamente aos 30 dias (D30), os animais (T3, T4 e T5) foram submetidos à avaliação clínica individual, segundo protocolo pré-estabelecido (Anexo 03). Este procedimento foi realizado pelo Médico Veterinário responsável pelo atendimento clínico e acompanhamento de cada caso clínico em questão.

### **3.3.3. Amostras de Sangue**

Amostras de sangue foram colhidas no momento do atendimento clínico (D0) e aos 30 dias do tratamento, pela manhã, após jejum alimentar de aproximadamente 12 horas, através de punção da veia cefálica.

O sangue foi acondicionado em tubos à vácuo sem anticoagulante e foi mantido inclinado em temperatura de 4°C por duas horas ou até a completa coagulação e retração do coágulo. A seguir foi centrifugado durante 15 minutos a 1500g e alíquotas de 1,0 ml de soro foram armazenadas a 80 °C negativos até o momento do uso.

Alíquotas de soro foram descongeladas em temperatura ambiente e analisadas em espectrofotômetro digital semi-automático<sup>17</sup>, 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 uréia por método enzimático colorimétrico de ponto final<sup>18</sup> e de creatinina através de método colorimétrico de ponto final (Jaffé modificado)<sup>19</sup>.

As concentrações séricas das enzimas alanina transaminase (ALT)<sup>20</sup>,

---

<sup>17</sup> Bioplus®, Bio-2000 IL-A

<sup>18</sup> Bioclin K047 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_ureiaenzimatica.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_ureiaenzimatica.htm)

<sup>19</sup> Bioclin K016 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_creatininacolor.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_creatininacolor.htm)

<sup>20</sup> Bioclin K035 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_transacolor\\_tgp.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_transacolor_tgp.htm)

aspartatoaminotransferase (AST)<sup>21</sup> e fosfatase alcalina (FA)<sup>22</sup> foram determinadas por método colorimétrico de ponto final em espectrofotômetro digital semi-automático<sup>23</sup> no LQEPV do Departamento de Parasitologia Animal, do Instituto de Veterinária da UFRRJ.

### **3.4. Análise dos Resultados**

Os dados foram avaliados inicialmente quanto à distribuição paramétrica, utilizando-se o método estatístico de Levine. Fósforo, Cálcio e Glicose, com distribuição normal, foram comparados por meio de Análise de Variância (parcelas subdivididas no tempo) e Teste T de Student, enquanto as demais variáveis (Uréia e Creatinina) foram analisadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Em todos os testes, foi utilizado o grau de confiança de 95%.

---

<sup>21</sup> Bioclin colorimétrica K035; Transaminases TGO Bioclin Colorimétrica K 034

<sup>22</sup> Bioclin K019 - [http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr\\_fosfatasealcalina.htm](http://www.bioclin.com.br/apresenta%E7%F5es/apr_fosfatasealcalina.htm)

<sup>23</sup> Bioplus®, Bio-2000 IL-A

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Experimento 1 - Animais não azotêmicos, sem sinais clínicos de doença renal

#### 4.1.1. Avaliação clínica

Durante o período experimental, os animais não azotêmicos, sadios quanto à função renal (Função renal normal - G1 e G2) mantiveram comportamento normal, bem como não apresentaram alterações relevantes de estado geral, apetite e ingestão hídrica.

Nenhum dos animais apresentou redução significativa de peso ao longo do tratamento. Em apenas um animal o estado geral (condição corporal) variou de regular para ruim no período de avaliação, sendo este do grupo não tratado com lactulose (G1).

Dois animais com condição corporal regular apresentaram melhora do estado geral, que passou à bom, sendo um do grupo não tratado e outro do grupo tratado com lactulose (Quadro 01).

Apesar do estado geral variando de bom a regular (exceção para um animal como descrito acima), a maioria dos animais manteve a pelagem com aspecto regular (pelos ásperos e sem brilho), e com alta incidência de carrapatos da espécie *Rhipicephalus sanguineus* desde o início do período de avaliação.

As mucosas apresentaram-se brilhantes e úmidas, apesar da elevada incidência de alteração de coloração do tipo pálida ou hipocorada (58,3%) em animais de ambos os grupos, sugestivas de anemia já ao início do período de avaliação, provavelmente decorrente de espoliação por carrapatos (Quadro 02).

O TPC na maioria dos animais (83,3%) manteve-se dentro dos padrões de normalidade, variando entre 1 e 2 segundos (Quadro 02), com turgor cutâneo igualmente normal. Um animal em cada grupo apresentou TPC maior que 2 segundos sugerindo leve desidratação, não relacionada ao tratamento visto que ocorreu em todo o período.

**Quadro 01:** Variações de estado geral em cães não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais

G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose					G2 – Função renal normal Tratados com lactulose				
Identificação	D0	D7	D 21	D 30	Identificação	D 0	D 7	D 21	D 30
44450	B	B	B	B	294174	R	R	B	B
291074	R	R	R	Ru	422903	B	B	B	B
258090	B	R	R	B	260992	R	R	R	R
389049	B	B	B	B	274848	B	B	B	B
408821	B	B	B	B	267388	B	B	B	B
285422	R	R	R	R	405662	B	B	B	B

B – Bom; R – Regular; Ru - Ruim

**Quadro 02:** Variações da coloração das mucosas e tempo de preenchimento capilar (TPC – em segundos) em cães não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>G1 - Função renal normal - Não tratados com lactulose</b>								
	<b>Coloração de mucosas</b>				<b>TPC em segundos</b>			
	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
44450	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida	2	2	2	2
291074	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida	3	3	3	3
258090	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida	2	2	2	2
389049	Normal	Normal	Normal	Normal	1	1	1	1
408821	Normal	Normal	Normal	Normal	1	1	1	1
285422	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida	2	2	2	2
<b>G2 – Função renal normal - Tratados com lactulose</b>								
	<b>Coloração de mucosas</b>				<b>TPC em segundos</b>			
	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
294174	Normal	Normal	Normal	Normal	3	3	3	3
422903	Normal	Normal	Normal	Normal	2	2	2	2
260992	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida	2	2	2	2
274848	Normal	Normal	Normal	Normal	2	2	2	2
267388	Normal	Normal	Normal	Normal	2	2	2	2
405662	Normal	Normal	Normal	Normal	2	2	2	2

P: Pálida ou hipocorada; N: normal ou Normocorada

As fezes apresentaram cor e odor normais, sem a presença de elementos anormais, porém mais fluida nos animais tratados com lactulose (G2). No grupo G1 (sem lactulose), as fezes permaneceram modeladas e de consistência firme, inalterada ao longo da avaliação, enquanto que os animais tratados com lactulose (G2) apresentaram fezes firmes e modeladas no início do tratamento (D0) passando a pastosa durante o tratamento, representando 50% dos animais do experimento (Quadro 03).

**Quadro 03:** Consistência das fezes em cães não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose</b>					<b>G2 – Função renal normal Tratados com lactulose</b>				
	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>		<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
44450	FM	FM	FM	FM	294174	FM	P	P	P
291074	FM	FM	FM	FM	422903	FM	P	P	P
258090	FM	FM	FM	FM	260992	FM	P	P	P
389049	FM	FM	FM	FM	274848	FM	P	P	P
408821	FM	FM	FM	FM	267388	FM	P	P	P
285422	FM	FM	FM	FM	405662	FM	P	P	P

FM: Firme e Modelada; P: Pastosa (mole)



A



B



**Figura 09 A e 09 B:** A) Aspecto das fezes (firmes e modeladas) de animal do Grupo G1 (função renal normal - não tratados com lactulose); B) Aspecto das fezes (pastosa mole – fluida) de animal do Grupo G2 (função renal normal - tratados com lactulose).

#### 4.1.2. Bioquímica sérica

Os valores obtidos nas análises bioquímicas para a atividade sérica das enzimas ALT, AST e FA relativas aos animais dos grupos G1 e G2 em relação aos momentos de avaliação estão representados nas Tabelas 01, 02 e 03. Os valores de referência utilizados foram os descritos por Willard e Tvedten (2012).

Os animais normais quanto à função renal, não tratados com lactulose (G1) ou submetidos a este tratamento (G2) não apresentaram alterações significantes dos níveis séricos das enzimas ALT (Tabela 01), AST (Tabela 02) e FA (Tabela 03) entre grupos e em relação aos momentos de avaliação ( $p \geq 0,05$ ).

**Tabela 01:** Valores séricos da enzima alaninaminotransferase (ALT) em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>G1 – Não azotêmicos (Função renal normal) Não tratados com lactulose</b>					<b>G2 – Não azotêmicos (Função renal normal) Tratados com lactulose</b>				
<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D 30</b>	<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>
44450	26	34	31	29	294174	33	31	28	81
291074	21	38	37	50	422903	37	32	45	51
258090	29	38	27	16	260992	34	33	35	23
389049	92	55	42	46	274848	52	63	67	65
408821	82	86	96	56	267388	46	80	67	51
285422	29	42	109	58	405662	95	78	74	90
<b>Média</b>	<b>46,5</b>	<b>48,8</b>	<b>57,0</b>	<b>42,5</b>	<b>Média</b>	<b>49,5</b>	<b>52,8</b>	<b>52,7</b>	<b>110,2</b>

Valor de referência: 10 a 94 UI/L segundo Willard e Tvedten (2012)

**Tabela 02:** Valores séricos da enzima aspartatoaminotransferase (AST) em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>Grupo G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose</b>					<b>Grupo G2 – Função renal normal Tratados com lactulose</b>				
<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>	<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>
44450	19	27	22	17	294174	20	20	18	12
291074	27	31	24	29	422903	19	19	24	34
258090	9	13	6	5	260992	16	14	9	3
389049	51	30	17	14	274848	14	23	21	20
408821	22	19	7	10	267388	9,0	20	18	35
285422	22	26	17	26	405662	79	43	44	56
<b>Média</b>	<b>25,0</b>	<b>24,3</b>	<b>15,5</b>	<b>16,8</b>	<b>Média</b>	<b>26,2</b>	<b>23,2</b>	<b>22,3</b>	<b>26,7</b>

Valor de referência: 10 a 62 UI/L segundo Willard e Tvedten (2012)

**Tabela 03:** Valores séricos da enzima fosfatase alcalina (FA) em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>Grupo G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose</b>					<b>Grupo G2 – Função renal normal Tratados com lactulose</b>				
Identificação	D 0	D 7	D 21	D 30	Identificação	D 0	D 7	D 21	D 30
44450	48	47	32	101	294174	52	51	52	45
291074	274	177	305	232	422903	57	56	56	53
258090	46	47	55	44	260992	28	29	30	28
389049	64	56	53	60	274848	48	51	54	56
408821	52	59	60	57	267388	44	36	49	31
285422	33	21	34	43	405662	33	28	28	24
<b>Média</b>	<b>86,2</b>	<b>67,8</b>	<b>89,8</b>	<b>89,5</b>	<b>Média</b>	<b>43,7</b>	<b>41,8</b>	<b>44,8</b>	<b>39,5</b>

Valor de referência: 1 a 90 UI/L segundo Willard e Tvedten (2012)

Estes resultados são semelhantes aos obtidos em estudo conduzido por Souza (2008) ao avaliar o efeito da lactulose no controle de salmonelose em frangos de corte onde não houve alteração nos valores séricos das enzimas ALT, AST e FA para os frangos tratados com lactulose quando avaliados aos 14, 28 e 35 dias de idade, apesar de os autores terem encontrado como achado histopatológico um pequeno grau de dilatação dos sinusóides hepáticos, achados estes considerados inespecíficos.

Para os valores séricos das enzimas indicativas do perfil hepático, embora a substância em teste seja utilizada em situações de insuficiência hepática com a finalidade de manter baixos os níveis séricos de uréia em medicina humana (THOMPSON; VISEK, 1963; LOGUERCIO; DEL VECCHIO; COLTORTI, 1987; LOGUERCIO et al., 1995; SALMINEM; SALMINEM, 1997; JENKINS; KENDALL; VUKSAN, 1999; GERBER; SCHOMERUS, 2000; SCHUMANN, 2002; CHATAURET; BUTTERWORTH, 2004; JIA; ZHANG, 2005; BRUM et al., 2007; AL SIBAE; MCGUIRE, 2009) e em medicina veterinária (KAMPHEs et al., 2003; BRUM et al., 2007; SOUZA, 2008), seu efeito não está relacionado a atividade funcional e estrutural dos hepatócitos, e portanto, não era esperada a redução dos níveis séricos das enzimas ALT, AST e FA, sendo a FA mais utilizada para avaliação de estase biliar, como descrito por Kaneko et al. (1997).

Alterações digestivas e demais manifestações clínicas de lesão hepática não foram evidenciadas nos animais em teste e os valores em geral estavam elevados desde o início do tratamento, portanto não se correlacionou tal achado ao uso do medicamento testado.

Embora se tenha verificado uma tendência de redução dos valores séricos de uréia (Tabela 04) nos animais do grupo que recebeu a lactulose (G2), a diferença não foi significativa em relação aos animais não tratados ( $p \geq 0,05$ ). Também não foram significativas as variações nos níveis séricos de creatinina (Tabela 05) em animais com e sem o tratamento.

Por tratar-se de animais sem alterações na função renal, os resultados para uréia e creatinina foram satisfatórios. Considera-se que o efeito da lactulose no controle da população microbiana intestinal e metabolismo de compostos nitrogenados nestes animais não foi relevante, mantendo-se os valores na faixa de normalidade (0,5 a 1,5 mg/dl).

Um animal não tratado (G1) apresentou elevação dos níveis séricos de uréia no dia 30 (63) sendo este acima do limite de normalidade (10 a 30 UI/L). Também a creatinina aumentou em dois animais no dia 7 e em outro no dia 21, mas mantendo-se normal em todos os animais.

**Tabela 04:** Valores séricos de uréia em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>Grupo G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose</b>					<b>Grupo G2 – Função renal normal Tratados com lactulose</b>				
<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>	<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>
44450	45	58	47	63	294174	29	55	45	40
291074	11	36	39	46	422903	26	39	19	37
258090	32	30	27	28	260992	37	36	36	23
389049	41	27	30	31	274848	42	23	23	25
408821	31	32	32	34	267388	34	29	32	35
285422	24	30	26	32	405662	26	55	35	37
<b>Média</b>	<b>30,7</b>	<b>35,5</b>	<b>33,5</b>	<b>39,0</b>	<b>Média</b>	<b>32,3</b>	<b>39,5</b>	<b>31,7</b>	<b>32,8</b>

Valor de referência 10 a 60 UI/L segundo Kaneko et al (2008)

**Tabela 05:** Valores séricos de creatinina em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose</b>					<b>G2 – Função renal normal Tratados com lactulose</b>				
<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>	<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>
44450	0,7	0,7	0,7	0,9	294174	0,7	0,9	0,8	0,7
291074	0,5	0,5	0,6	0,5	422903	0,8	0,8	0,7	0,6
258090	0,8	0,8	0,8	0,8	260992	0,7	0,7	0,9	0,7
389049	0,7	0,6	0,7	0,6	274848	0,8	0,6	0,8	0,8
408821	0,6	0,7	0,6	0,8	267388	0,7	0,6	0,8	0,8
285422	0,7	1	0,9	0,9	405662	0,8	0,9	0,8	0,8
<b>Média</b>	<b>0,7</b>	<b>0,7</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>	<b>Média</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,8</b>	<b>0,7</b>

Valor de referência: 0,5 a 1,4 mg/dl segundo Willard e Tvedten (2012)

Considera-se que o nível de uréia sanguínea é uma indicação da função renal e da velocidade de filtração glomerular. Contudo a uréia sanguínea em geral também pode se elevar nas condições em que há aumento do metabolismo do nitrogênio associado com diminuição do fluxo sanguíneo renal ou alteração da função renal (GUYTON; HALL, 2002). Kirk e Bistner (1987) destacaram que não há elevação da uréia sanguínea até que 70 a 75% ou mais dos néfrons de ambos os rins se tornem afuncionais.

Considerando a inexistência de sinais clínicos e outros achados laboratoriais indicativos de IRC nestes animais, confirmou-se a hipótese de que a lactulose não alteraria de forma relevante os níveis de uréia em cães com função renal normal.

Quanto à creatinina, cujos níveis séricos não são afetados pela proteína alimentar, catabolismo protéico, sexo, idade ou exercício (GUYTON; HALL, 2002), os valores normais em todos os momentos (Tabela 05) indicam adequada perfusão e velocidade de filtração (KIRK; BISTNER, 1987), coerentes com a condição de normalidade da função renal estabelecida para os controles.

Em média a glicemia foi normal nos animais dos grupos G1 e G2 em todos os momentos (Tabela 06), sem diferença significativa quanto aos tempos de avaliação. Contudo, a glicemia foi ligeiramente elevada em dois animais do grupo não submetido ao tratamento com lactulose (G1), desde o início (dias 0, 21 e 30 / dias 0 e 30, respectivamente). Também no grupo de animais tratados com lactulose (G2), a glicemia foi maior que o limite de 110 mg/dl em um animal, nos dias 0 e 30.

Como a glicemia é um parâmetro que sofre influência de diversos processos metabólicos além da ingestão de alimentos anteriormente à coleta (glicemia pós prandial), considerou-se que este parâmetro pode ter sido influenciado pelo estresse aos quais os animais foram submetidos no momento da coleta de sangue. Este estresse, como descrito por Silva Júnior et al (2005), pode gerar um quadro de hiperglicemia transitória correlacionada com a liberação de cortisol que ocorre durante a contenção.

Considerando os níveis não muito elevados de glicose sérica (abaixo do limiar renal, entre 180 a 220 mg/dl) e a ausência de glicose e corpos cetônicos na urina destes animais considerou-se que não havia excreção renal de glicose. Também os valores não sofreram alterações significativas ao longo dos dias de avaliação, sendo as médias da glicemia dos animais dos grupos G1 e G2, no início e ao final do período experimental, aproximadamente iguais, e sem diferença significativa entre os grupos e momentos de avaliação.

Embora seja sugerida a possibilidade do aumento da glicemia mediante o uso oral da lactulose (Informações técnicas Colonac<sup>®</sup>), considerou-se pelos resultados obtidos que não houve aumento significativo da glicemia em função da metabolização entérica da lactulose.

**Tabela 06:** Valores séricos de glicose em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac<sup>®</sup>) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>G1 – Função renal normal</b>					<b>G2 – Função renal normal</b>				
<b>Não tratados com lactulose</b>					<b>Tratados com lactulose</b>				
<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>	<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>
44450	112,1	89,4	87,9	119,7	294174	91,2	94,1	86,8	91,2
291074	86,4	74,3	92,4	95,4	422903	110,3	114,6	107,3	108,8
258090	130,2	100	122,7	110,6	260992	98,5	80,9	101,4	94,2
389049	98,4	92,5	97	93,9	274848	120,6	101,4	89,7	104,4
408821	104,5	87,9	92,4	107,6	267388	110,3	98,5	105,9	110,3
285422	98,5	101,5	95,4	107,5	405662	94,1	94,1	89,7	91,2
<b>Média</b>	<b>105,0</b>	<b>90,9</b>	<b>97,97</b>	<b>105,8</b>	<b>Média</b>	<b>104,2</b>	<b>97,3</b>	<b>96,8</b>	<b>100,0</b>

Valor de referência: 53 a 117 mg/dl segundo Willard e Tvedten (2012)

Pela possibilidade de aumento da absorção de galactose e lactose, o uso da substância em pacientes portadores de *diabetes mellitus* deve ser acompanhado de monitoramento sistemático da glicemia. Também os animais portadores de demais endocrinopatias, tais como o hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo, devem ter a glicemia monitorada durante o tratamento com lactulose, uma vez que animais portadores destas enfermidades podem desenvolver *diabetes mellitus* como endocrinopatia secundária (ETTINGER, 1997), necessitando avaliação durante o tratamento.

A abordagem do metabolismo ósseo e mineral em pacientes com insuficiência renal sustenta-se na necessidade garantir o equilíbrio de cálcio e fósforo para manter adequados os níveis do hormônio da paratireóide (PTH) e a remodelação normal dos ossos. A concentração plasmática de fosfato, que geralmente permanece normal nos estágios iniciais da insuficiência renal crônica (IRC), aumenta progressivamente nos estágios mais avançados da doença. À medida que a taxa de filtração glomerular cai, esse mecanismo compensatório não é mais suficiente para manter os níveis de fosfato dentro da normalidade, surgindo então a hiperfosfatemia e suas conseqüências, destacando-se o hiperparatireoidismo secundário (MAHMOUD, 1999; TILMAN, 2000).

A fosfatemia dos animais dos grupos G1 e G2 variou dentro dos valores de referência para a espécie, enquanto que a maioria dos cães apresentou-se hipocalcêmico (WILLARD; TVEDTEN, 2012) no início do experimento (Tabela 07).

**Tabela 07:** Valores séricos de cálcio em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose					G2 – Função renal normal Tratados com lactulose				
Identificação	D 0	D 7	D 21	D 30	Identificação	D 0	D 7	D 21	D 30
44450	4,6	8,6	9,8	7,7	294174	9,5	6,9	7,3	3,4
291074	6,9	12,8	7,2	7,3	422903	8,3	8,1	7,5	8,9
258090	8,8	10,6	8,6	14,6	260992	8,2	7,2	8,8	5,3
389049	7,5	8,3	10,3	9,6	274848	7,1	6,9	7,8	8,9
408821	8,3	9,4	9,9	7,6	267388	6,9	5,9	7,3	7
285422	7,8	9,9	10,3	8,2	405662	7,6	7,4	8,9	5,3
<b>Média</b>	<b>7,3</b>	<b>9,9</b>	<b>9,3</b>	<b>9,2</b>	<b>Média</b>	<b>7,9</b>	<b>7,1</b>	<b>7,9</b>	<b>6,6</b>

Valor de referência: 9,0 a 11,9 mg/dl segundo Willard e Tvedten (2012)

Todos os animais apresentaram cálcio sérico abaixo de 9,0 mg/dl no início do tratamento, e posteriormente a maioria apresentou valores normais ou ligeiramente baixos nos dias 7, 21 e 30 do período experimental. Contudo, nenhum dos animais durante o estudo apresentou sinais clínicos de hipocalcemia.

Nos cães não tratados com lactulose (G1) a calcemia foi mais elevada nos dias 7, 21 e 30, quando na média, os valores foram normais (entre 9,0 e 11,3 mg/dl) comparativamente ao início do tratamento em que todos os animais estavam hipocalcêmicos. Os valores obtidos para os dias 07, 21 e 30 diferiram significativamente da calcemia inicial ( $p \leq 0,05$ ). No grupo tratado (G2) as médias foram

equivalentes em D0 e D21, e mais baixas nos dias 7 e 30, igualmente abaixo do limite de 9,0 mg/dl em todos os momentos, mas sem diferença significativa.

Para o fósforo as diferenças foram significativas ( $p \leq 0,05$ ) ao comparar-se os valores obtidos para os animais dos grupos G1 e G2 ao início e final do período de avaliação, com relevante redução da fosfatemia durante o tratamento com lactulose: de 3,95 para 2,7 mg/dl em D0 e D30, respectivamente (Tabela 08).

Para os animais tratados com lactulose (G2) a fosfatemia sofreu redução progressiva ao longo do tratamento, com diferença significativa ( $p \leq 0,05$ ) nos dias 21 e 30 comparativamente ao início do tratamento (D0 e D7).

Em estudo conduzido por Rocha et al. (2009) com o objetivo de analisar os níveis séricos de Ca e P em animais portadores e não portadores de IRC as dosagens de cálcio total não variaram significativamente entre os grupos, sendo encontradas igualmente ao presente estudo, médias abaixo dos limites descritos como fisiológicos para os animais do grupo controle ( $6,51 \pm 2,86$  mg/dL) e para o grupo doente ( $6,38 \pm 1,71$  mg/dL). Neste caso, as médias foram ainda mais baixas que as encontradas no presente estudo, contrariando a premissa de que cães com IRC tendem a apresentar hiperfosfatemia concomitantemente à hipercalcemia.

**Tabela 08:** Valores séricos de fósforo em animais não azotêmicos (função renal normal) não tratados (G1) e tratados com lactulose (G2) (Colonac®) em duas doses diárias (1 ml/Kg), por via oral, em intervalos de 12 horas, por 30 dias, com manejo e alimentação normais.

<b>G1 – Função renal normal Não tratados com lactulose</b>					<b>G2 – Função renal normal Tratados com lactulose</b>				
<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>	<b>Identificação</b>	<b>D 0</b>	<b>D 7</b>	<b>D 21</b>	<b>D 30</b>
44450	4,5	3,9	4,3	6,3	294174	3,6	3,8	2,8	2,6
291074	4	5,2	5,1	5	422903	3,9	4,1	1,2	2,5
258090	3,5	3,6	4,9	4	260992	3,3	1,2	2,8	1
389049	3,9	4	5	4,6	274848	4,9	3,3	3,8	4,4
408821	3,4	3,5	4,5	3,9	267388	4,3	3,5	4,5	4,6
285422	5,1	5	4,3	4	405662	3,7	3,8	2	1,1
<b>Média</b>	<b>4,07</b>	<b>4,2</b>	<b>4,7</b>	<b>4,6</b>	<b>Média</b>	<b>3,95</b>	<b>3,3</b>	<b>2,85</b>	<b>2,7</b>

Valor de referência: 1,9 a 7,9 mg/dl segundo Willard e Tvedten (2012)

Em outro estudo em que se buscou determinar a concentração sérica de PTHi-c em cães com IRC e correlacionar esses valores com as concentrações séricas de cálcio total e de fósforo (LAZARETTI et al., 2006), as concentrações séricas de cálcio e fósforo foram maiores nos animais com IRC, observando-se correlação positiva entre as concentrações séricas de fósforo e de PTH, o que não ocorreu entre as concentrações de cálcio total e PTH. Entretanto, observou-se que 11 cães com IRC apresentavam hipercalcemia e valores aumentados de PTH. Embora os valores de cálcio total corrigido fossem mais elevados nos cães com IRC, a não correlação, negativa ou positiva, entre cálcio total corrigido e PTH aparentemente indica que se trata de variáveis independentes. Os autores destacaram que a apenas a mensuração do cálcio total não reflete a real homeostase do cálcio, havendo necessidade de mensuração do cálcio iônico ( $Ca^{++}$ ), a fração biologicamente ativa do mineral.

Embora não sejam descritas alterações dos valores séricos de Ca e P em animais

e humanos sob tratamento com lactulose, os valores obtidos foram plenamente satisfatórios visto que, confirmados os resultados relativos ao metabolismo do cálcio e do fósforo, além da possibilidade de interferir sobre a uremia, o medicamento em teste pode ser útil também no controle de um dos principais problemas metabólicos secundários na nefropatia crônica, o hiperparatireoidismo.

## **4.2. Experimento 2 - Animais com Doença Renal Crônica, atendidos em clínica especializada em nefrologia no Rio de Janeiro**

### **4.2.1. Avaliação clínica**

Doze cães em condições clínicas diversas, inseridos em dois grupos (n=6) com tratamentos distintos, sendo T1 composto por três machos e três fêmeas, com idade entre 05 e 18 anos, de várias raças; e T2 foi constituído por dois machos e quatro fêmeas entre 05 e 14 anos, também de diferentes raças (Anexo 01).

Os animais do T1 atendidos em uma clínica especializada foram submetidos durante 30 dias ao protocolo de tratamento para cães com nefropatias crônicas que consistiu em dieta específica para cães nefropatas e inibidor da ECA (Benazepril - 1 mg/Kg). Adicionalmente foi instituído o tratamento com o prébiótico lactulose<sup>24</sup> (667 mg/Kg em intervalos de 12 horas).

Os animais foram medicados em seus domicílios, por seus proprietários e retornaram à clínica para avaliação e nova coleta de sangue cerca de 30 dias após o primeiro atendimento.

Aos animais do grupo T2 além da ração para cães nefropatas foram administrados o inibidor da ECA (Benazepril) conforme estabelecido para o grupo T1 e cetanoálogos com aminoácidos essenciais (Ketosteril), conforme protocolo do setor de nefrologia do Grupo Kleine Especialidades Veterinárias, em Botafogo, Rio de Janeiro, não sendo submetidos ao tratamento adicional com lactulose.

Igualmente ao grupo T1, os animais foram medicados em seus domicílios, por seus proprietários que retornaram à clínica para avaliação e nova coleta de sangue cerca de 30 dias após o primeiro atendimento.

No grupo T1 o tratamento foi mantido sem intercorrências e a suplementação com lactulose alterou apenas a consistência e o aspecto fecal, sem alterações relevantes. Segundo os proprietários, as fezes ficaram pastosas ou fluidas e ingestão hídrica normal, tendo as fezes retornado à consistência normal após o final do tratamento.

Os achados clínicos predominantes nos animais dos grupos T1 e T2 foram emagrecimento, hiporexia e êmese. Também foram evidentes as alterações de estado geral e o aspecto ruim das pelagens, entre outras (Quadro 08).

O controle dos vômitos foi realizado através do uso de Cloridrato de Ondansetrona<sup>25</sup> na dose de 0,4 mg/Kg, a cada 24 horas, durante todo o período de tratamento, segundo prescrição aos proprietários.

Variações de estado geral (condição corporal) e manifestações clínicas relevantes estão representadas no Quadro 04.

---

<sup>24</sup> Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais

<sup>25</sup> Genérico EMS



**Quadro 04:** Variações de estado geral (condição corporal) e achados clínicos relevantes em cães com insuficiência renal crônica (IRC) submetidos ao tratamento com ração para cães nefropatas (T1 e T2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (T1 e T2), lactulose (T1) e Cetoanálogos (T2).

T1					T2				
	Condição corporal		Achados relevantes			Condição corporal		Achados relevantes	
	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30		Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30
Nina	R	R	N	H	Scooby	B	B	H	H
Stallone	B	B	N	H	Spock	Ru	Ru	D H	H
Dunia	B	R	E	D	Laisa	Ru	B	E D H	N
Pierre	Ru	Ru	H	E D H	Mayla	B	B	H	N
Tuca	B	B	H	D	Laika	Ru	B	E D H	N
Hugo	B	B	H	N	Julieta	Ru	Ru	E D H	H

B – Bom; R – Regular; Ru – Ruim; E - êmese; D - diarreia; H - halitose; N – nenhum

T1- Ração para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Inibidor da ECA (Benazepril Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) e Lactulose (Colonac®) na dose de 667 mg/Kg;

T2- Ração para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Inibidor da ECA (Benazepril - Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) e Cetoanálogos (Ketosteril - Fresenius Kabi Brasil Ltda; Barueri; São Paulo)

Não foi possível estabelecer um grupo controle com a lactulose adicionalmente à ração e medicamentos empregados no grupo T2, o qual foi iniciado, porém cancelado em atenção ao bem estar dos animais, que apresentaram diarreia, o que influenciou a hidratação dos mesmos inviabilizando o tratamento proposto. É provável que a condição clínica (mais debilitados) e a IRC em grau mais avançado (IRIS 3 e 4), promoveram o aparecimento de fezes de consistência mais fluida, culminando em quadro diarreico.

Justifica-se que por tratar-se de animais em estado de insuficiência renal crônica, a manutenção dos parâmetros para funcionalidade renal é essencial para a sobrevivência. Considerando que a desidratação poderia agravar o quadro renal, e para evitar desequilíbrio hidroeletrólítico e desidratação mais grave, a medicação foi suspensa, mantendo-se o tratamento mais adequado a cada animal individualmente. Por estes resultados consideramos que não é recomendado o uso da lactulose como coadjuvante no tratamento da IRC em pacientes debilitados, sendo seu efeito laxativo o principal fator limitante de sua utilização.

#### 4.2.2. Bioquímica sérica

Os resultados obtidos nas análises bioquímicas para uréia e creatinina dos animais dos grupos T1 e T2, em relação aos momentos de avaliação estão representados nas Tabelas 09 e 10. Os valores de referência utilizados foram os parâmetros bioquímicos descritos por Willard e Tvedten (2012); e Kaneko et al (2008).

Os parâmetros da função hepática nestes animais não foram analisados uma vez que não foi possível obter soro em quantidade suficiente para todas as análises, em animais do grupo T2, fato decorrente do predomínio de animais de pequeno porte, em

condição clínica precária, em que o volume de sangue a ser retirado inviabilizou as análises. Contudo mantiveram-se as análises de uréia e creatinina, alvos principais do tratamento, e os dados do perfil hepático dos animais em que foi possível realizar essa análise estão em anexo.

**Tabela 09:** Valores séricos de uréia em animais (n=6) portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (T1 e T2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (T1 e T2), lactulose (T1) em intervalos de 12 horas, por 30 dias e cetoanálogos (T2).

Grupo T1			Grupo T2		
Identificação	Dia 0	Dia 30	Identificação	Dia 0	Dia 30
Nina	72	61	Scooby	182	106
Stallone	42	33	Spock	289	217
Dunia	189	27	Laisa	282	160
Pierre	318	79	Mayla	347	188
Tuca	83	38	Laika	406	126
Hugo	34	31	Julieta	368	157
<b>Média</b>	<b>123</b>	<b>44,8</b>	<b>Média</b>	<b>312</b>	<b>159</b>

Valor de referência: 10 a 60 UI/L segundo Kaneko et al (2008)

T1- Ração para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Inibidor da ECA (Benazepril Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) e Lactulose (Colonac®) na dose de 667 mg/Kg;

T2- Ração para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Inibidor da ECA (Benazepril - Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) e Cetoanálogos (Ketosteril - Fresenius Kabi Brasil Ltda; Barueri; São Paulo)

Quanto aos valores séricos de uréia e creatinina obtidos em animais submetidos ao tratamento adicional com lactulose (T1) ou cetoanálogos (T2) observou-se uma redução desses metabólitos em animais de ambos os grupos. Com valores mais baixos no início do tratamento, os animais do grupo T1 apresentaram valores séricos de uréia reduzidos a um terço do valor inicial, sendo quatro animais com valores normais após o tratamento. As variações do grupo T2 foram significativas visto que os valores iniciais foram muito mais elevados (média de 312 para 159). Contudo, todos os animais do T2 permaneceram com valores de uréia acima do máximo e em nível crítico.

Comportamento semelhante aos valores de uréia foi registrado em relação aos níveis de creatinina (Tabela 10), valores iniciais mais elevados nos animais do T2 e muito discrepantes no grupo T1, com reduções importantes em ambos os grupos após o tratamento.

Nos últimos anos muitas mudanças foram propostas para a terapia do doente renal crônico. Atualmente a estratégia terapêutica em nefropatias é direcionada para o tratamento da causa primária da lesão renal, e tratamento sintomático do paciente. A terapia conservativa objetiva maximizar a função renal residual, reduzir a progressão da falência renal e aliviar os sinais da uremia. Os pacientes com IRC sintomáticos necessitam de fluidoterapia, reposição de calorias de origem não protéica, controle da pressão arterial e correção dos desequilíbrios ocasionados pelas desordens gastroentéricas, pela poliúria, pelo déficit ou excesso de eletrólitos como também pelo acúmulo de toxinas (POLZIN, 1997; RUBIN, 1997).

Neste estudo, o protocolo terapêutico para os grupos T1 e T2 contemplou além da dieta específica para cães nefropatas, a estabilização do paciente através de

fluidoterapia adequada e a terapia conservativa cujos objetivos principais foram o controle da pressão arterial pelo uso de inibidores da ECA (Benazepril) e a suplementação nutricional com prebióticos (Lactulose) ou cetanoálogos (Ketosteril) para os grupos T1 e T2, respectivamente.

**Tabela 10:** Valores séricos de creatinina em animais (n=6) portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (T1 e T2), inibidor da enzima conversora de angiotensina (T1 e T2), lactulose (T1) em intervalos de 12 horas, por 30 dias e cetanoálogos (T2).

Identificação	Grupo T1		Identificação	Grupo T2	
	Dia 0	Dia 30		Dia 0	Dia 30
Nina	1,8	2,0	Scooby	6,2	3,5
Stallone	0,8	0,6	Spock	6,6	3,7
Dunia	3,1	0,7	Laisa	4,1	1,6
Pierre	6,1	0,8	Mayla	4,0	3,7
Tuca	2,1	0,5	Laika	7,3	2,8
Hugo	1,0	1,5	Julieta	8,0	3,6
<b>Média</b>	<b>2,5</b>	<b>1,0</b>	<b>Média</b>	<b>6,0</b>	<b>3,2</b>

Valor de referência: 0,5 a 1,4 mg/dl segundo Willard e Tvedten (2012)

T1- Ração para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Inibidor da ECA (Benazepril Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) e Lactulose (Colonac®) na dose de 667 mg/Kg;

T2- Ração para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Inibidor da ECA (Benazepril - Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) e Cetanoálogos (Ketosteril - Fresenius Kabi Brasil Ltda; Barueri; São Paulo)

O efeito benéfico do uso de drogas anti-hipertensivas no manejo de pacientes renais crônicos portadores de hipertensão glomerular foi demonstrado por Ross (1992), Keilani et al. (1993) e Esther et al. (1997) entre outros, de forma que os inibidores da ECA já foram inseridos nos protocolos de atendimento clínico a cães com IRC e neste estudo foi comum aos dois grupos de tratamento.

Assim, não foi proposto neste estudo avaliar o efeito do inibidor da ECA (Benazepril) sobre os parâmetros da função renal, mas o efeito da lactulose comparativamente ao uso de cetanoálogos como adjuvantes no controle dos metabólitos nitrogenados.

A comparação estatística dos efeitos dos tratamentos instituídos aos animais dos grupos T1 e T2 sobre os níveis séricos de uréia e creatinina ficou impossibilitada pela grande variação dos parâmetros e condições clínicas iniciais distintas dos animais, o que resultou de inserção não homogênea dos animais nos respectivos grupos.

Os animais do grupo T2 apresentaram valores iniciais mais elevados e homogêneos de uréia e creatinina bem como condição clínica ruim comparativamente aos animais do T1, em que as condições clínicas foram melhores e os valores iniciais embora menores, mais discrepantes. A impossibilidade de conclusão do grupo controle para os cetanoálogos, tornou a comparação despropositada especialmente em função das variações clínicas e das finalidades diversas dos medicamentos utilizados (lactulose e cetanoálogos).

Genericamente observou-se uma tendência de redução dos valores séricos de uréia e creatinina em ambos os grupos, não sendo possível estabelecer qual tratamento foi mais adequado. Para ambos os parâmetros, embora com reduções importantes, a

diferença entre os momentos (D0 e D30) não foi significativa no grupo T1, porém significativa no T2. Contudo considerando as condições clínicas individuais dos animais de ambos os grupos, constataram-se os efeitos benéficos de ambos os protocolos.

Ao final do tratamento a condição clínica dos animais foi considerada boa em três animais do T1 e quatro do T2, com resultados mais satisfatórios no tratamento com cetanoálogos onde dois animais passaram da condição ruim para boa ao longo do tratamento. O uso de cetanoálogos segundo Mitch (2005) tem como finalidade evitar a desnutrição do paciente renal crônico submetido a dieta hipercalórica e hipoproteica ao mesmo tempo em que reduzem o acúmulo de ácidos, fosfato e uréia. A redução da uremia e o efeito benéfico dos cetanoálogos sobre a nutrição de cães nefropatas foi evidenciada nos animais do respectivo grupo de tratamento (T2).

A lactulose por outro lado não é um complemento alimentar, mas um prebiótico que não sendo absorvido no tubo digestivo atua no intestino limitando a população microbiana produtora de uréia e limitando sua absorção. Contudo, não interfere no metabolismo protéico e na oferta de aminoácidos essenciais ao organismo, tendo como indicação específica o controle da uremia, o que também foi evidenciado neste estudo.

Os resultados confirmam a previsão de que dietas em longo prazo contendo reduzido teor protéico a suplementação com aminoácidos e cetanoálogos auxilia na manutenção do peso corporal e controle dos teores de uréia sérica (WALSER, 1975; WALSER et al., 1993; POLLOCK et al., 1996; ROMERO et al., 1998).

Veado et al. (2002) apresentaram os resultados dos exames de uréia e creatinina séricas em um cão da raça Labrador com dois anos de idade, portador de leishmaniose submetido ao tratamento com alopurinol. O protocolo de terapia nutricional foi instituído, reduzindo-se os teores de proteína na dieta, tendo como base energética o carboidrato, e administrando-se um composto de aminoácidos essenciais e cetanoálogos. Como resultados obteve-se a redução significativa dos níveis séricos de uréia e creatinina já aos três dias após o início da administração do composto de cetanoálogos, além da melhora do estado geral, retorno do apetite, da disposição e do ganho de peso. Neste caso, não foi possível atribuir o resultado favorável especificamente ao uso de cetanoálogos que mediante a dieta instituída provavelmente contribuiu para a manutenção da condição corporal do paciente.

Os dados deste estudo são em parte concordantes com as observações de Veado et al. (2002), visto que a maioria dos animais manteve a condição clínica, inclusive com ganho de peso e melhora do estado geral de pelo menos dois animais tratados com cetanoálogos. Destaca-se que este produto não é um medicamento específico para controle da uremia em pacientes com doença renal crônica, mas um complemento nutricional com a finalidade de manter a condição nutricional dos pacientes.

### **4.3. Experimento 3 - Doença renal crônica (DRC) atendidos em clínicas não especializadas**

No conjunto de medidas que possam atuar na prevenção, ou pelo menos no retardo, da evolução da IRC, um aspecto importante é o suporte nutricional. A dieta diferenciada destes pacientes tem como características e objetivos principais: manter oferta de energia suficiente para evitar o catabolismo protéico; baixo teor protéico, evitando a sobrecarga de aminoácidos não essenciais que necessitam ser eliminados pelos rins; baixo teor de fósforo para manter baixa a relação Ca:P, evitando calcificações; baixo teor de sódio para evitar hipertensão arterial; aporte adequado de vitaminas e minerais essenciais. Assim, a ração específica para nefropatas já há bastante

tempo é a base de todos os protocolos destinados ao manejo do paciente com insuficiência renal (BROWN, 1994).

Em atendimento clínico de pacientes nefropatas a ração específica é sempre prescrita e por este motivo foi comum a todos os grupos experimentais, exceto os animais dos grupos G1 e G2 (função renal normal).

Sendo incomum ou improvável que em situações práticas seja estabelecida somente a dieta como medida terapêutica de cães nefropatas, não se estabeleceu um grupo de tratamento exclusivamente com ração a específica. O grupo T5 foi inserido como controle da fluidoterapia e uso de ração específica para nefropatas, por ser o protocolo mais comumente utilizado.

Por outro lado, neste estudo foram avaliados os efeitos adicionais da lactulose em cães com função renal comprometida, em condições clínicas diversas, atendidos em clínicas não especializadas em nefrologia e com diagnóstico de IRC recente.

#### **4.3.1. Avaliação clínica**

Os animais do Grupo T3 apresentaram comportamento normal, apetite e ingestão hídrica também normais, enquanto que os animais inseridos nos Grupos T4 e T5 apresentaram predominantemente comportamento apático, apetite e ingestão hídrica diminuídos (Quadro 05).

Nenhum dos animais do grupo T3 apresentou redução de peso, porém os animais dos grupos T4 e T5 apresentavam já na primeira avaliação, características relacionadas ao emagrecimento progressivo, sendo comum a caracterização como magros (Quadro 06), indicando debilidade orgânica e condição clínica insatisfatória.

As fezes apresentaram cor e odor normais, sem a presença de elementos anormais, para todos os grupos, durante todo o período de tratamento. No grupo T5, as fezes permaneceram com a consistência inalterada ao longo dos 30 dias de avaliação, enquanto os animais dos grupos T3 e T4 (tratados com lactulose) apresentaram fezes firmes e modeladas no início passando a pastosas ou fluidas ao longo do tratamento (D 7 ao D 30), retornando às características normais após o tratamento.

O estado geral dos cães dos grupos T4 e T5, de forma geral, variou entre regular e ruim (Quadro 06), com pelagem regular, pelos ásperos e opacos refletindo uma condição de doença, visto que animais em boas condições de saúde e bem nutridos apresentam pelagem lisa e brilhante.

As mucosas apresentaram-se brilhantes de coloração predominantemente pálida ou hipocorada (Quadro 07).

O TPC aumentado (3 segundos) foi evidenciado em dois pacientes do grupo T4 e em todos do grupo T5 (Quadro 08), indicando desidratação, não relacionada ao tratamento visto que ocorreu em todo o período, e não relacionada a ingestão hídrica que foi informada como reduzida em apenas um animal do grupo T4 durante o período. A frequência da micção e a ingestão hídrica informadas como normais ou diminuídas e a urina com odor característico (*suis generis*) são conflitantes com a condição dos animais. Segundo Rubin (1987) a poliúria e a polidipsia são achados comuns e com frequência os primeiros sinais evidenciados pelos proprietários.

Destaca-se que a poliúria está associada com a desidratação que pode ser evidenciada pelo ressecamento das mucosas, perda da elasticidade cutânea e endoftalmia, além do aumento do tempo de preenchimento capilar (ANDRADE, 2002; POLZIN, 1997). Animais, de todos os grupos apresentaram urina de cor variando entre amarelo ouro a alaranjada desde o início do tratamento (Quadro 09).

**Quadro 05:** Comportamento, apetite e ingestão hídrica em cães com doença renal crônica (DRC) submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

	Comportamento				Apetite				Ingestão hídrica			
<b>T3</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>
Baby	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thammy	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Brigitte	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Scott	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lobo	A	A	N	A	D	N	N	D	N	N	N	N
Astronauta	A	N	A	A	D	N	D	N	N	N	N	N
	Comportamento				Apetite				Ingestão hídrica			
<b>T4</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>
Pepita	N	N	N	N	D	D	N	N	N	N	N	N
Negão	A	A	A	A	D	D	D	D	D	D	D	D
Pitchula	N	N	N	N	D	D	N	N	N	N	N	N
Dora	A	N	N	N	D	N	N	N	N	N	N	N
Tobi	A	A	N	N	D	D	N	N	N	N	N	N
Pingo	A	N	N	N	D	D	N	N	D	N	N	N
	Comportamento				Apetite				Ingestão hídrica			
<b>T5</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>	<b>D0</b>	<b>D7</b>	<b>D21</b>	<b>D30</b>
Luna	A	A	A	A	D	D	D	D	D	D	N	N
Said	A	A	N	N	D	N	N	N	N	N	N	N
Pery	A	N	A	A	D	D	N	D	D	D	N	N
Bolinha	A	A	N	N	D	D	N	N	N	N	N	N
Princesa	A	A	N	N	D	N	N	N	N	N	N	N
Cacau	A	N	N	N	D	D	N	N	N	N	N	N

N- normal; A- apático; D - diminuído

**Quadro 06:** Variações de estado geral (condição corporal) em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4), fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

<b>T3</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Baby	Bom	Bom	Bom	Bom
Thammy	Bom	Bom	Bom	Bom
Brigitte	Bom	Bom	Bom	Bom
Scott	Bom	Bom	Bom	Bom
Lobo	Regular	Regular	Regular	Ruim
Astronauta	Regular	Regular	Ruim	Ruim
<b>T4</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Pepita	Regular	Regular	Regular	Regular
Negão	Ruim	Ruim	Ruim	Ruim
Pitchula	Ruim	Regular	Regular	Bom
Dora	Ruim	Regular	Regular	Bom
Tobi	Ruim	Ruim	Regular	Regular
Pingo	Ruim	Ruim	Ruim	Regular
<b>T5</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Luna	Ruim	Ruim	Ruim	Ruim
Said	Ruim	Regular	Regular	Regular
Pery	Ruim	Ruim	Ruim	Ruim
Bolinha	Ruim	Regular	Regular	Regular
Princesa	Ruim	Regular	Bom	Bom
Cacau	Regular	Bom	Bom	Bom

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.

**Quadro 07:** Variações na coloração das mucosas em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4), fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

	<b>T3</b>			
	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Baby	Normocorada	Normocorada	Normocorada	Normocorada
Thammy	Normocorada	Normocorada	Normocorada	Normocorada
Brigitte	Normocorada	Normocorada	Normocorada	Normocorada
Scott	Pálida	Pálida	Normocorada	Normocorada
Lobo	Pálida	Pálida	Pálida	Normocorada
Astronauta	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida
	<b>T4</b>			
	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Pepita	Pálida	Pálida	Normocorada	Normocorada
Negão	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida
Pitchula	Pálida	Normocorada	Normocorada	Normocorada
Dora	Pálida	Pálida	Normocorada	Normocorada
Tobi	Pálida	Pálida	Normocorada	Normocorada
Pingo	Pálida	Pálida	Pálida	Normocorada
	<b>T5</b>			
	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Luna	Pálida	Pálida	Pálida	Pálida
Said	Pálida	Pálida	Normocorada	Normocorada
Pery	Normocorada	Normocorada	Pálida	Pálida
Bolinha	Pálida	Normocorada	Normocorada	Normocorada
Princesa	Normocorada	Normocorada	Normocorada	Normocorada
Cacau	Normocorada	Pálida	Pálida	Pálida

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.



**Quadro 08:** Variações no tempo de preenchimento capilar (TPC), em segundos, para cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

<b>T3</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Baby	2	2	2	2
Thammy	2	2	2	2
Brigitte	2	2	2	2
Scott	2	2	2	2
Lobo	2	2	3	3
Astronauta	2	2	3	3
<b>T4</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Pepita	3	2	2	2
Negão	3	3	3	3
Pitchula	3	3	2	2
Dora	3	2	2	2
Tobi	3	2	2	2
Pingo	3	3	2	2
<b>T5</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Luna	3	3	3	3
Said	3	2	2	2
Pery	3	3	3	3
Bolinha	3	2	2	2
Princesa	3	2	2	2
Cacau	3	3	2	2

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.

**Quadro 09:** Alterações relevantes relacionadas à micção e características da urina em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

<b>T3</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Baby	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Thammy	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Brigitte	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Scott	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Lobo	Diminuído Alaranjado	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Astronauta	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado	Normal Amarelo	Normal Amarelo
<b>T4</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Pepita	Diminuído Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Negão	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado
Pitchula	Diminuído Alaranjado	Diminuído Amarelo Ouro	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Dora	Diminuído Alaranjado	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Tobi	Diminuído Amarelo	Diminuído Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Pingo	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado	Normal Amarelo	Normal Amarelo
<b>T5</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 7</b>	<b>Dia 21</b>	<b>Dia 30</b>
Luma	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado
Said	Diminuído Alaranjado	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Pery	Diminuído Alaranjado	Diminuído Alaranjado	Diminuído Amarelo	Diminuído Amarelo
Bolinha	Diminuído Amarelo	Diminuído Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Princesa	Diminuído Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo
Cacau	Diminuído Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo	Normal Amarelo

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.

### 4.3.2. Bioquímica sérica

Os valores médios das enzimas ALT (Tabela 12) e FA (Tabela 13) em animais dos grupos T3 e T4 foram mais baixos ao final do tratamento, mas sem diferença significativa entre os momentos de avaliação. Por outro lado, em média os valores de ambas as enzimas foram mais elevados após o tratamento no grupo T5, também sem diferença significativa entre os momentos. Entre tratamentos, com valores mais baixos aos 30 dias nos grupos T3 e T4 a diferença não foi significativa.

**Tabela 12:** Valores séricos da enzima alaninoaminotransferase (ALT) em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

	T3		T4		T5			
	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30		
Baby	26	15	Pepita	56	48	Luna	25	35
Thammy	28	18	Negão	80	26	Said	92	55
Brigitte	23	28	Pitchula	49	31	Pery	131	52
Scott	41	52	Dora	33	25	Bolinha	45	34
Lobo	41	30	Tobi	28	19	Princesa	26	115
Astronauta	21	20	Pingo	27	33	Cacau	170	168
<b>Média</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>Média</b>	<b>45,5</b>	<b>30</b>	<b>Média</b>	<b>80</b>	<b>85</b>

Valor de referência: 10 a 94 UI/L segundo Willard e Tvedten (2012)

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.

**Tabela 13:** Valores séricos da enzima fosfatase alcalina (FA) em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

	T3		T4		T5			
	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30		
Baby	67	67	Pepita	216	181	Luna	19	42
Thammy	69	57	Negão	87	39	Said	64	56
Brigitte	36	40	Pitchula	234	86	Pery	89	71
Scott	85	18	Dora	80	72	Bolinha	105	98
Lobo	22	36	Tobi	24	117	Princesa	194	103
Astronauta	51	44	Pingo	90	77	Cacau	202	292
<b>Média</b>	<b>55</b>	<b>44</b>	<b>Média</b>	<b>122</b>	<b>95</b>	<b>Média</b>	<b>112</b>	<b>124</b>

Valor de referência: 1 a 90 UI/L segundo Willard e Tvedten (2012)

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.

Apesar da indicação e uso da lactulose para controle da uremia em pacientes humanos (THOMPSON; VISEK, 1963; LOGUERCIO; DEL VECCHIO; COLTORTI, 1987; LOGUERCIO et al., 1995; SALMINEM; SALMINEM, 1997; JENKINS; KENDALL; VUKSAN, 1999; GERBER; SCHOMERUS, 2000; SCHUMANN, 2002; CHATAURET; BUTTERWORTH, 2004; JIA; ZHANG, 2005; BRUM et al., 2007; AL SIBAE; MCGUIRE, 2009) e animais (BRUM et al., 2007; KAMPHEs et al, 2003; SOUZA, 2008) com insuficiência hepática, não se verificou diferença significativa entre os valores séricos das enzimas ALT, AST e FA entre o início (Dia 0) e o final do tratamento (Dia 30). Também entre tratamentos os valores das enzimas indicativas do perfil hepático não diferiram significativamente.

Os dados estão de acordo com os resultados obtidos por Souza (2008) em estudo conduzido com a finalidade de avaliar o efeito da lactulose no controle da salmonelose em aves em que não foi verificada diferença significativa quanto aos valores das enzimas durante o tratamento e entre animais tratados e não tratados.

Nos animais tratados com ração para nefropatas e lactulose (T3) observou-se diferença significativa a 95% de confiança ( $p \leq 0,05$ ) para os níveis séricos de uréia ao comparar-se os valores obtidos no início (Dia 0) e ao final do tratamento (D30), sendo estes elevados ( $\geq 60$ ) para todos os animais no D0 e normais (3/6), ligeiramente elevados (2/6) ou altos (1/6) no dia 30. Exceção para dois animais do T5, a uréia sofreu uma redução significativa com os tratamentos instituídos e mais relevantes em T3 e T4. Para os demais parâmetros não se observou diferença significativa, embora na média os valores de creatinina, ALT e FA tenham diminuído ao longo do tratamento.

Para os animais dos grupos T3 e T4, todos os parâmetros foram mais baixos ao final do tratamento, porém sem diferença significativa em relação aos momentos e demais tratamentos (Tabela 14).

**Tabela 14:** Valores séricos de uréia em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

	<b>T3</b>		<b>T4</b>		<b>T5</b>			
	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 30</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 30</b>	<b>Dia 0</b>	<b>Dia 30</b>		
Baby	109	24	Pepita	89	33	Luna	153	214
Thammy	77	33	Negão	691	310	Said	237	134
Brigitte	60	16	Pitchula	258	51	Pery	66	248
Scott	135	78	Dora	459	75	Bolinha	140	23
Lobo	162	77	Tobi	174	45	Princesa	297	60
Astronauta	287	215	Pingo	454	285	Cacau	162	146
<b>Média</b>	<b>138</b>	<b>74</b>	<b>Média</b>	<b>354</b>	<b>133</b>	<b>Média</b>	<b>165</b>	<b>122</b>

Valor de referência: 10 a 60 UI/L segundo Kaneko et al (2008)

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.

Em T3 os níveis de uréia passaram de elevados a normais em três animais (3/6) enquanto que nos demais os valores permaneceram altos (2/6) ou muito altos (1/6). Em T4, embora com reduções relevantes (691 para 310 e 454 para 285) os valores de uréia

permaneceram críticos em dois animais e elevados em dois, porém normais também em dois animais. Em dois animais do tratamento com fluidoterapia durante atendimento clínico e ração específica para cães nefropatas (T5) a uréia foi normal ao final do tratamento.

Em T4 e T5 ocorreram reduções importantes dos valores séricos de uréia em alguns animais, porém dois (2/6) e três (3/6) permaneceram com a uréia bastante elevada, respectivamente em T4 e T5.

Destaca-se que os animais destes grupos receberam fluidoterapia no momento do atendimento clínico que visa segundo Grauer e Lane (1997) e Polzin et al. (1997) dentre outros, maximizar a função renal residual, reduzir a progressão da falência renal e aliviar os sinais da uremia. Assim, a fluidoterapia deve ter atuado no sentido da redução da uremia, que, contudo não foi sustentada pelo tratamento instituído ao longo dos 30 dias de avaliação.

No grupo de animais que receberam tratamento de suporte na forma de fluidoterapia no momento do atendimento clínico e ração específica para cães nefropatas por um período de 30 dias, o protocolo mais simples e menos utilizado na rotina clínica, os parâmetros foram em média mais elevados ao final do período de avaliação. Também em T5 os valores de uréia foram normais em dois (2/6) animais. e em média mais elevada ao final do período de avaliação que nos animais tratados com o pré-biótico Lactulose.

O potencial redutor de uréia da fluidoterapia é considerável, porém quando utilizada apenas associada ao tratamento convencional (T5) não demonstrou elevada capacidade em manter reduzidos os compostos nitrogenados do sangue ao longo de 30 dias. Porém, quando em associação com o pré-biótico lactulose adicionado à dieta houve uma aparente contribuição para a recuperação dos animais, visto que os valores de uréia mantiveram-se mais baixos no decorrer do período de avaliação.

**Tabela 15:** Valores séricos de creatinina em cães com doença renal crônica (DRC), submetidos ao protocolo terapêutico utilizando ração para nefropatas (T3, T4 e T5), lactulose (T3 e T4) e fluidoterapia durante atendimento clínico (T4 e T5).

	T3		T4		T5			
	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30		
Baby	1,6	0,5	Pepita	0,7	0,5	Luna	8,3	12,5
Thammy	0,7	0,7	Negão	7,3	4,2	Said	5,5	2,7
Brigitte	0,7	0,5	Pitchula	1,8	0,9	Pery	2,1	8,4
Scott	4,7	3,9	Dora	9,9	1,6	Bolinha	3,9	0,9
Lobo	3,0	1,7	Tobi	5,5	1,1	Princesa	4,4	1,7
Astronauta	4,6	4,2	Pingo	6,4	5,0	Cacau	8,0	9,5

Valor de referência: 0,5 a 1,4 mg/dl segundo Willard e Tvedten (2012)

T3: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg)

T4: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal), lactulose (Colonac® na dose de 667 mg/Kg) e fluidoterapia durante atendimento.

T5: Ração para nefropatas (Royal Canin Renal) e fluidoterapia durante atendimento.

Dentre os cães dos grupos T4 e T5 pode-se observar o agravamento do processo de IRC, considerada uma doença crônica progressiva (RUBIN, 1997; POLZIN, 1997) uma vez alguns pacientes apresentaram valores altos de uréia e elevação da creatinina sanguíneas no decorrer do tratamento sugerindo a progressão da enfermidade.

Destaca-se que alguns dos cães inseridos nos grupos de T1 a T5 vieram a óbito no período de semanas a meses após o tratamento, porém estas mortes não foram associadas ao tratamento, mas sim ao estágio da doença culminando com falência renal total nestes animais.

## 5 CONCLUSÕES

A lactulose demonstrou capacidade de modulação do metabolismo de compostos nitrogenados evidenciado pela redução da concentração de uréia sérica em animais com insuficiência renal podendo ser indicado como coadjuvante no tratamento clínico de cães com insuficiência renal.

O prebiótico testado neste estudo não apresentou efeitos sobre as condições clínicas dos animais testados, onde os animais não apresentaram piora no quadro clínico ao longo do período de tratamento.

Não é recomendado o uso da lactulose como coadjuvante no tratamento da IRC em pacientes debilitados, sendo seu efeito laxativo o principal fator limitante de sua utilização nestes animais.

Os dados oriundos deste estudo demonstram o potencial de redução de valores de uréia no sangue pelo pré-biótico lactulose, sendo este efeito considerado superior ao efeito produzido pelos cetanoálogos com aminoácidos essenciais em associação a outros medicamentos.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, L. G. Falla Renal Cronica – Enfermidades y Sindromes Clinicos. In: **The 5 minutes veterinary consult**. Baltimore: Willians & Wilkins, 1997. p.644-645.
- AIRES, M.M. Fisiologia. 3ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, 1252p.
- 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. Disponível em: <http://www.dovepress.com/current-trends-in-the-treatment-of-hepatic-encephalopathy-a3400>. Acessado em: 28 set. 2012.
- ALLEN, T. A.; ROUDEBUSH, P. Canine Geriatric Nephrology. **Compendium Continuing Education Practicing**, v.12, n.7, p.909-917, 1990.
- ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 2ª ed., São Paulo: Roca, 2002. p.289-291.
- ARSLANOGLU, S.; MORO, G.E.; SCHMITT, J.; TANDOI, L.; RIZZARDI, S.; BOEHM, G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. **Journal of Nutrition**, v.138, p.1091-1095, 2008. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/138/6/1091.full>. Acessado em: 28 set. 2012.
- BERGEN, W.G.; WU, G. Intestinal nitrogen recycling and utilization in health and disease. **Journal of nutrition**, v.12, p.1-5, 2009. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/early/2009/03/12/jn.109.104497.full.pdf+html>. Acessado em: 28 set.2012.
- BERGNER, H. N. Stoffwechsel und seine Regelmechanismen. **Archives für Tierernahrung**, v.39, n.4-5, p.377-392, 1989.
- BERNSTEIN, K.F; BERNSTEIN, M. Métodos de Tratamento da Insuficiência Renal Crônica. **Nosso Clínico**, n.32, p.30-32, 2004.
- BICHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Clínica de pequenos animais**, 2ª ed., São Paulo: Roca, 2003, p.1001-1008.
- BLOCK, G.A.; HULBERT-SHEARON, T.E.; LEVIN, N.W.; PORT, F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. **American Journal of kidney diseases**, v.31, p.607-617, 1998. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531176>. Acessado em:: 22 out. 2010.
- BOEHM, G; MORO, G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. **Journal of Nutrition**, v.138, p.1818–1828, 2008. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/138/9/1818S.full.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.
- BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteróides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.94, n.4, p. 556-563, 2010.



Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000400019&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000400019&script=sci_arttext). Acessado em: 28 set. 2012.

BROBST, D. Urinalysis and associated laboratory procedures. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 19, n. 5, p. 929-949, 1989. Abstract disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678714>, Acessado em: 15 de abril de 2012

BROWN, S. A. Canine renal disease. In: WILLS, J.M.; SIMPSON, K.W. (Ed.) **The Waltham book of clinical nutrition of the dog and cat**. Oxford: Pergamon, 1994. p.313-335.

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. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308397>. Acessado em: 28 set. 2012.

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.

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. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v37n2/a45v37n2.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

CASSIANO, F.C.; JÚNIOR, A.R. Uso de prebióticos e probióticos em gatos – uma revisão. **Revista Clínica Veterinária**, v.16, n.95, novembro/dezembro. p 98. 2011.

CHATAURET, N.; BUTTERWORTH, R.F. Effects of liver failure on inter-organ trafficking of ammonia: implications for the treatment of hepatic encephalopathy. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.19, p.219-223, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2004.03648.x/abstract>. Acessado em: 28 set. 2012.

COELHO, B. M. P.; IKESAKI, J. Y. H.; SIMÕES, D. M. N.; KANAYAMA, L. M.; GUERRA, J. L.; KOGIKA, M. M. Insuficiência Renal crônica em cães jovens: estudo clínico de 25 casos. **Clínica Veterinária**, n.33, p.52-56, 2001.

COSTA, M.C; YU, L. Insuficiência renal aguda. **Ars Curandi**, v.30, p.115-21, 1997.

COWGILL, L. D.; SPANGLER, W. L. Renal Insufficiency in geriatric dogs. **Veterinary Clinics of North America, Small Animal Medicine**, v.11, n.4, p.727-748, 1981.

COWGILL, L; KALLET, A. Systemic Hypertension. In Kirk (Ed): **Current Veterinary Therapy**, IX, Philadelphia WB. Saunders, pp. 360-364, 1986.

CUNNINGHAM, J.C.; KLEIN, B.G. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. São Paulo: Elsevier, 4ª Ed., 2008, 728p.

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. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v27n2/a22v27n2.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

DYCE, K.M; SACK, W.O; WENSING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, 1990. Cap.5, p.110-139.

DE MORAIS, H. S.; DIBARTOLA, S. P.; CHEW, D. J. Juvenile renal disease in Golden Retrievers: 12 cases (1984-1994) **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.209, n.4, p.792-797, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8756882>. Acessado em: 28 set. 2012.

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. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2006.02834.x/pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

DE PRETER, V.; GEBOES, K.; VERBRUGGHE, K.; DE VUYST, L.; VANHOUTTE, T.; HUYS, G.; SWINGS, J.; POT, B.; VERBEKE, K. The in vivo use of the stable-labeled biomarkers lactose-[N-15]ureide and [H-2(4)]tyrosine to assess the effects of pro- and prebiotics on the intestinal flora of health human volunteers. **British Journal of Nutrition**, v.92, p.439–446, 2004. Disponível em: <http://www.eurostarch.org/De%20Preter.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

DIBARTOLA, S.P. **Fluid therapy in small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006.

DIBARTOLA, S.P.; RUTGERS, H.C.; ZACK, P.M.; TARR, M.J. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). **Journal of Veterinary Medical Association**, v.190, n.9, p.1196-1202, 1987. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3583899>. Acessado em: 28 set. 2012.

DRUML, W.; MITCH, W.E. Nutritional management of acute renal failure. In: BRADY, H.R; WILCOX, C.S. (Ed.). **Therapy in nephrology and hypertension**. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. p.65.

DUNN, J. K.; **Tratado de medicina de pequenos animais**, 1 ed., São Paulo: Roca, 2001. p.614-618.

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

ELLIOT, J.; BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n.2, p. 78-85, 1998.

ESTHER JR, C. R.; MARINO, E. M.; BERNSTEIN, K. E. The role of angiotensin converting enzyme in blood pressure control, renal function, and male fertility. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 8, n. 5, p. 181-186, 1997.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4ª ed., 2 vol., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, p.2379-2391.

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p.1802-1841.

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

FORRESTER, S.D. Nefropatias e Ureteropatias. In BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunder Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2003.

FRASER, C.M. **Manual Merck de Veterinária**. 7ª ed., São Paulo: Roca, 1997. p.1173.

FULLER, R. Probiotics in man and animals. **Journal of Applied Bacteriology**; 66: 365-378. 1989

GERBER, T.; SCHOMERUS, H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. **Drugs**, v.60, n.6, p.1353–1370, 2000. Disponível em: [http://adisonline.com/drugs/Abstract/2000/60060/Hepatic\\_Encephalopathy\\_in\\_Liver\\_Cirrhosis\\_8.aspx](http://adisonline.com/drugs/Abstract/2000/60060/Hepatic_Encephalopathy_in_Liver_Cirrhosis_8.aspx). Acessado em: 28 set. 2012.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. **Journal of Nutrition**, 125: 1401-1412. 1995.

GOODSHIP, T.H.J.; MITCH, W.E. Nutricional approaches to preserving renal funcion. **Advances in Internal Medicine**, n.33, p.337-356, 1988.

GRAHAM, K.L; LANE, I.F. Doença obstrutiva do trato urinário inferior em felinos. In WINGFIELD, W.E. **Segredos em Medicina Veterinária de Emergência**. 2ª. ed., São Paulo: Artmed, 2004. p.498-504.

GRAUER, G.F; LANE, I.F. Insuficiência Renal Aguda. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4ª ed., São Paulo: Manole, 1997. Vol.2, p.2374-2393.

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**. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 1999. p.347-363

GUERRA, J. L.; KOGIKA, M. M. Insuficiência Renal crônica em cães jovens: estudo clínico de 25 casos. **Clínica Veterinária**, v.33, p.52-56, 2001.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.338-358.

HARRISON, T.R.; FAUCI, A.S. **Princípios de Medicina Interna**. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 17ª ed., Vol. 2, 2009. p.1913-1619.

HASS, G.F. **Hemodiálise e transplante renal como tratamento para Insuficiência Renal Crônica em cães e gatos**. Monografia de graduação em Medicina Veterinária. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 2008. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/16258>. Acessado em: 28 set. 2012.

HAUSSINGER, D.; SCHLISS, F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. **Gut - International journal in gastroenterology**, v.57, p.1156-1165, 2008. Disponível em <http://gut.bmj.com/content/57/8/1156.abstract>. Acessado em: 28 set. 2012.

HILDEBRANDT, J.-P. Coping with excess salt: adaptive functions of extrarenal osmoregulatory organs in vertebrates. **Zoology**, v.104, p. 209-220, 2001.

HOLZ, P. H.; MIDDLETON, D. R. Prospective Study. **Medical Surgery**, v. 15, n. 1, p. 4-6, 2005.

HUANG, C.H.; QIAO, S.Y.; LI, D.F.; PIAO, X.S.; REN, J.P. Effects of Lactobacilli on the performance, diarrhea incidence, VFA concentration and gastrointestinal microbial flora of weanling pigs. **Asian-Australian Journal of Animal Science**, v.17, p.401-409, 2004. Disponível em: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=16021548>. Acessado em: 28 set. 2012.

HUGHES, M.R. Regulation of salt gland, gut and kidney interactions. Comparative Biochemistry and Physiology - Part A. **Molecular & Integrative Physiology**, v. 136, p. 507-524, 2003.

HSU, C.H. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? **American Journal of Kidney Disease**, v.29, p.641-649, 1997.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS DA BULA DE COLONAC®. Laboratório União Química. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/7463/colonac.htm>. Acessado em: 28 set. 2012.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS DA BULA DE KETOSTERIL®. Laboratório Fresenius Kabi. Disponível em: [HTTP://www.medicinanet.com.br/bula/2936/ketosteril.htm](http://www.medicinanet.com.br/bula/2936/ketosteril.htm)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS DA BULA DE LACTULONA®. Laboratório Sankyo. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/2989/lactulona.htm>. Acessado em: 28 set. 2012.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS DA BULA DE PENTALAC®. Laboratório UCI. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/4053/pentalac.htm>. Acessado em: 28 set. 2012.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY, 2006. Staging System for Chronic Kidney Disease. Disponível em: [www.iris-kidney.com](http://www.iris-kidney.com). Acessado em: 28 set. 2012.

JENKINS, D.; KENDALL, C.W.; VUKSAN, V. Inulin, oligofructose, and intestinal function. **Journal of Nutrition**, v.129, p.1431-1433, 1999. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/129/7/1431.full.pdf+html>. Acessado em: 28 set. 2012.

JIA, L.; ZHANG, M.H. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats. **World Journal of Gastroenterology**, v.11, p.908-911, 2005. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/908.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

KAMPHERS, J.; TABELING, R.; STUKE, O. Possible interesting dietetic effects of lactulose as a feed additive in pig feed. **Dtsch Tierarztl Wochenschr**, v. 110, n. 9, p. 365-368, 2003.

KANAUCHI, O.; FUJIYAMA, Y.; MITSUYAMA, K. Increased growth of bifidobacterium and eubacterium by germinated barely foodstuff, accompanied by enhanced butyrate production in healthy volunteers. **International Journal of Molecular Medicine**, v.3, n.2, p.175-179, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9917526>. Acessado em: 28 set. 2012.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J.; BRUSS M. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J.; BRUSS M. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6 ed. San Diego: Academic Press, 2008. 928p.

KEILANI, T.; SCHLUETER, W.A.; LEVIN, M.L.; BATLLE, D.C. Improvement of lipid abnormalities associated with proteinuria using fosinopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor. **Annals of Internal Medicine**. 1993 Feb 15;118(4):246-54. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420442>. Acessado em: 28 set. 2012.

KERR, M. G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária – Bioquímica Clínica e Hematologia**, 2. ed., São Paulo: Rocca, 2003, p. 421.

KIRK, R.W.; BISTNER, S.I. **Manual de procedimentos e tratamento de emergência em medicina veterinária**. 3ª ed., São. Paulo: Manole, 1987. p.87.

KINCAID-SMITH, P. Parenchymatous diseases of the kidney and hypertension. In: GENEST, J. (ed). **Hypertension**. 2.ed. New York: McGraw-Hill, 1983. p.989.

KRAWIEC, D. R.; ITKIN, R. J. When and How to Measure Glomerular Filtration rate and Effective Renal Plasma Flow. In: **KIRK'S current veterinary therapy**, 12a ed., Philadelphia: W.B.Saunders, 1995. p.931-933.

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**.58(4). p. 489-494. Agosto de 2006. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=438714&indexSearch=ID> Acessado em: 28 set. 2012.

LEES, G. E.; SIMPSON, R.B.; GREEN, R.A. Results of analyses and bacterial cultures of urine specimens obtained from clinically normal cats by three methods. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, n. 4, Feb. 1984.

LEES, G. E. Congenital Renal Disease – Renal dysfunction **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v.26, n.6, p. 1379-1399, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911024>. Acessado em: 28 set. 2012.

LEES, G.E.; WILSON, P.D.; HELMAN, R.G.; HOMCO, L.D.; FREY, M.S. Glomerular Ultrastructural findings similar to hereditary nephritis in 4 english cocker spaniel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 2, 1997. p. 80-85, 1997. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00077.x/pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

LEVEEN, H.H.; LE VEEN, E.G; LE VEEN, R.F. Awakenings to the pathogenicity of urease and the requirement for continuous long term therapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.48, p.157–166. 1994. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6VKKN-4C3V6VS-3H&\\_user=10&\\_coverDate=12%2F31%2F1994&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=gateway&\\_origin=gateway&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_searchStrId=1657836151&\\_rerrunOrigin=google&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=bf568c11feecd024924b612b47e3818a&searchtype=a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VKKN-4C3V6VS-3H&_user=10&_coverDate=12%2F31%2F1994&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_searchStrId=1657836151&_rerrunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=bf568c11feecd024924b612b47e3818a&searchtype=a). Acessado em: 28 set. 2012.

LIAÑO, F.; PASCUAL, J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madri Acute Renal Failure Study Group. **Kidney International**, v.50, p.811-818, 1996. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v50/n3/pdf/ki1996380a.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

LOGUERCIO, C.; ABBIATI, R.; RINALDI, M.; ROMANO,A.; DEL VECCHIO, B.C.; COLTORTI, M. Long term effects of *Enterococcus faecium* SF 68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade I-II hepatic encephalopathy. **Journal of Hepatology**, v.23, n.1, p.39-46, 1995. Disponível em: [http://www.jhep-elsevier.com/article/0168-8278\(95\)80309-2/pdf](http://www.jhep-elsevier.com/article/0168-8278(95)80309-2/pdf). Acessado em: 28 set. 2012.

LOGUERCIO, C.; DEL VECCHIO, B.C.; COLTORTI, M. *Enterococcus lactic* acid bacteria strain SF 68 and lactulose in hepatic encephalopathy: a controled study. **Journal of Internal Medicine Research**, v.15, n.6, p.335-343, 1987. Abstract. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125077>. Acessado em: 28 set. 2012.

LOPES, H.V.; TAVARES, W. Diagnóstico das infecções de trato urinário. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.51, n.6, São Paulo Novembro/Dezembro. 2005

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.

MADSEN, K.L.; CORNISH, A.; SOPER, P. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. **Gastroenterology**, v.121, p.580–591, 2001. Disponível em: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(01\)90326-9/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(01)90326-9/abstract). Acessado em: 28 set. 2012.

MAHMOUD, L.A. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. **Pediatric Nephrology**. 1999; 13:701-08.

MARTIN, S.L.; CAPEN, C.C. The endocrine system. In: PRATT, P.W. Feline medicine. Santa Barbara. American Veterinary; **Santa Barbara: American Veterinary**, 1985, cap. 11, p.340-344.

MEDEIROS JUNIOR, L. C.; MALDONADO, A. L. L.; CALHEIRO, D. F.; BORTOLINI, Z.; AJZEN, S. Calcinose de coxim plantar secundária à insuficiência renal crônica em um cão da raça Lhasa Apso: relato de caso. **Revista nosso clínico: Medicina Veterinária para Animais de Companhia**. Brasil, n.44, p.14-18, 2005.

MOMMSEN, T.P.; WALSH, P.J. Evolution of urea synthesis in vertebrates: the piscine connection. **Science**, v. 243, p. 72-75, 1989.

MORTENSEN, P.B.; HOLTUG, K.; BONNEN, H.; CLAUSEN, M.R. The degradation of amino acids, proteins, and blood to short chain fatty acids in the colon is prevented by lactulose. **Gastroenterology**, v.98, p.353-360, 1990. Abstract. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295390>. Acessado em: 28 set. 2012.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais: Insuficiência Renal**. 2ª Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p.487-499.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3ª ed., São Paulo: Elsevier, 2006.

O'CONNOR, W.J.; SUMMERILL, R.A The excretion of urea by dogs following a meat meal. **American Journal of Physiology**, v.256, n.1, p.93-102, 1976.

OLDE DAMINK, S.W.; DEUTZ, N.E.P.; DEJONG, C.H.C.; SOETERS, P.B.; JALAN, R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. **Neurochemistry International**, v.41, p.177-188, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020618>. Acessado em: 28 set. 2012.

OSBORNE, C.A.; LOW, D.G.; FINCO, D.R. **Canine and feline urology**. Philadelphia: Saunders, 1972.

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.

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. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC185172/pdf/jcinvest00013-0066.pdf>. Acessado em:: 22 out. 2010

POLLOCK, A.; IBELS, L.S.; ALLEN, B.J. Nutritional markers and survival in maintenance dialysis patients. **Nephron Journal**, v.6, p.1386-1391, 1996.

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. 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. Conservative medical management of chronic renal failure. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p.508-538.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; BARTGES, J.W. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. p.2394-2431.

POLZIN, D.J. **Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats**, 2008. Disponível em: <[www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf](http://www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf). Acesso: 15 de junho de 2011.

POPPL, A.G.; GONZÁLES, F.H.D.; SILVA, S.C. Alterações clinico-laboratoriais em transtornos renais de cães (*Canis familiaris*). **Revista Científica de Medicina veterinária, Pequenos Animais (MEDVEP)**, v.2, n.6, p.92-98, 2004.

RÉMÉSY, C.; DEMIGNÉ, C. Specific effects of fermentable carbohydrates on blood urea flux and ammonia absorption in the rat cecum. **Journal of Nutrition**. 119:560-565,1989. Disponível em: <http://jn.nutrition.org/content/119/4/560.full.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

RICHARDS, P. Nutritional potential of nitrogen recycling in man. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, p. 615-625, 1972. Disponível em: <http://www.ajcn.org/content/25/6/615.full.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

ROCHA, J.R.; SANTOS, L.M.; BOCARDO, M.; RIBEIRO, T. B.; GODOY, R.C.S.; SACCO, S.R. Determinação das concentrações séricas de cálcio e fósforo de cães normais e com insuficiência renal crônica. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano VII – Número 13 – Julho de 2009. Disponível em: <http://www.revista.inf.br/veterinaria13/artigos/art%2003.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

RODRÍGUEZ, M. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH. **Nefrologia**. Vol. XV. Suplemento 1, 1995

ROMERO, J.; TREVIÑO, A.; MONDRAGÓN, L. et al. Effects of the very low protein diet (VLPD) supplemented with alfa-ketoanalogues (KA) in a moderated chronic renal failure. **Wienem Klincs Wochenschr**, v.110, p.40, 1998.

ROSS, L. A. Hypertension and chronic renal failure. **Seminars in Veterinary Medicine & Surgery (Small Animals)**, v. 7, n. 3, p. 221-226, 1992.

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.

RYCHEN G, NUNES CS. Effects of 3 microbial probiotics on postprandial porto-arterial concentration differences of glucose, galactose and aminonitrogen in the young



fig. **The British Journal of Nutrition**, v.74, p.19–26, 1995. Disponível em: [http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN74\\_01%2FS0007114595001048a.pdf&code=2b576c78d46178351339879b90c07d0c](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN74_01%2FS0007114595001048a.pdf&code=2b576c78d46178351339879b90c07d0c). Acessado em: 28 set. 2012.

RYCROFT, C.E.; JONES, M.R.; GIBSON, G.R.; RASTALL, R.A. A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. **Journal of Applied Microbiology**, v.91, p. 878–887, 2001. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2672.2001.01446.x/pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

SAAD, S.M.I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 42. n. 1. p. 1-16. 2006.

SALMINEN, S.; SALMINEN, E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v.222, p.45-48, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179525>. Acessado em: 28 set. 2012.

SCHUMANN, C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. **European Journal of Nutrition**, v.41, n.1, p.17-25, 2002. Disponível em: <http://www.springerlink.com/content/1436-6207/>. Acessado em: 28 set. 2012.

SESSO, R.; FERRAZ, M.B. Avaliação crítica do Sevelamer no tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com Insuficiência Renal Crônica. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 49(1): 103-8. 2003. SHAW, D.; IHLE, S.; **Medicina interna de pequenos animais**, 1 ed., Porto Alegre: Artmed, 1999, p. 359-362.

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>. Acessado em: 28 set. 2012.

SILVA JÚNIOR, J. W.; BORGES, F. M. O.; MURGAS, L. D. S.; VALÉRIO, A. G.; MEDEIROS, G. C.; VIANA, R.; LIMA, L. M. S. Digestibilidade de dietas com diferentes fontes de carboidratos e sua influência na glicemia e insulinemia de cães. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 29, n. 2, p. 436-443, 2005.

SLATOPOLSKY, E.; BROWN, A.J. Vitamin D analogs for the treatment of secondary hyperparathyroidism. **Blood Purification**, v.20, p.109-12, 2002

SMEAK, D. Distúrbio do Sistema Urogenital. In. BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders - Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2003. cap.8, p. 1001-1008.

SOLGA, S.F. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. **Medical Hypotheses**, v.61, p.307–313, 2003. Disponível em <http://www.progastro.hu/irodalom2/03.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

SOUZA, E. S. Controle de *Salmonella typhimurium* em frangos de corte utilizando

lactulose. Dissertação de Mestrado. **Universidade Federal de Goiás**. Escola de Veterinária. 2008. Disponível em: [http://portais.ufg.br/uploads/67/original\\_Dissertacao2008\\_Eliete\\_Souza.pdf](http://portais.ufg.br/uploads/67/original_Dissertacao2008_Eliete_Souza.pdf). Acessado em: 28 set. 2012.

SOUZA, G.A.; MARTINS, N.L.; SANTOS, Z.N. Diagnóstico radiográfico em insuficiência renal de cães e gatos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.7, n.15, 2010. Disponível em: <http://www.revista.inf.br/veterinaria15/revisao/ANOIIIEDI15RL09.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

SPARKES, A.H. Diagnostic y tratamiento de la insuficiencia renal crônica em gatos. **Revista Waltham focus: Estúdio Del Tracto urinário**, Edición especial, p. 18-22, 1992.

STAR, R.A. Treatment of acute renal failure. **Kidney International**, v.54, p.1817-31, 1998. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v54/n6/full/4490427a.html>. Acessado em: 28 set. 2012.

SUSHMAS, T.; DASARATHY, S.; TANDON, R.K.; JAIN, S.; GUPTA, S.; BHIST, M. S. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. **Hepatology**, v.16, p.138-144, 1992. (Abstract). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1618465>. Acessado em: 28 set. 2012.

TECHAN, P.E.; BECK, G.J.; DWYER, J.T. Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. **Clinical Nephrology**, v.50, p.273-283, 1998.

THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J.V. Acute renal failure. **New England Journal Medicine**, v.334, p.1448-1460, 1996. Disponível em: [http://www.medonline.com.br/med\\_ed/med1/iranejm.htm](http://www.medonline.com.br/med_ed/med1/iranejm.htm). Acessado em: 28 set. 2012.

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. Disponível em: [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(63\)90242-0/abstract](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(63)90242-0/abstract). Acessado em: 28 set. 2012.

TILMAN, B.D. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphatemia. **Nephrology Dial Transplant** 2000; 15(suppl 5):32-33.

TITGEMEYER, E. C.; LÖEST. C. A. Amino acid nutrition: Demand and supply in forage-fed ruminants. **Journal of Animal Science**. v.79 (Suppl.), p.180-189, 2001. Disponível em: <http://jas.fass.org/cgi/reprint/79/E-Suppl/E180.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

VEADO, J.C.C.; OLIVEIRA, J.; MENEZES, J.M.C.; GUIMARÃES, P.T.C. Uso de cetanoálogos na terapia da Insuficiência Renal Canina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Vol 54. No 05. Belo Horizonte. Outubro de 2002. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352002000500015&script=sci\\_arttext#nt02](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-09352002000500015&script=sci_arttext#nt02). Acessado em: 28 set. 2012.

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. Belo Horizonte: Gráfica e Editora

Cem Ltda., 2. ed. 463 p. 2008.

WALSER, M. Ketoacides in the treatment of uremia. **Clinical Nephrology**, v.3, p.180-186, 1975.

WALSER, M.; HILL, S.; WARD, L. et al. A crossover comparison of progression of chronic renal failure: ketoacids versus amino acids. **Kidney International**, v.43, p.933-939, 1993.

WALSER, M.; MITCH, W.E.; MARONI, B.J. et al. Should protein intake be restricted in predialysis patients. **Kidney International**, v.55, p.771-777, 1999. Disponível em: <http://www.nature.com/ki/journal/v55/n3/pdf/4490639a.pdf>. Acessado em: 28 set. 2012.

WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**. 5 ed. Editora Elsevier Saunders. Missouri, Estados Unidos da América. 427 p.

WINGFIELD, W. E. **Segredos em medicina veterinária de emergência**, 2 ed., Porto Alegre: Artmed, 2004, p.488-497.

YUCHA, C.; DUNGAN, J. Renal handling of phosphorus and magnesium. **Nephrology Nursing Journal**, v.31, n.1, p.33-37, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008072>>. Acessado em: 20 out. 2010.

ZANTON, G. I.; HEINRICHS A. J. Analysis of nitrogen utilization and excretion in growing dairy cattle. **Journal of Dairy Science**. v.91, p.1519–1533, 2008. Disponível em: [http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(08\)71280-3/fulltext](http://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(08)71280-3/fulltext). Acessado em: 28 set. 2012.

## 7 ANEXOS

**Anexo 01:** Animais dos grupos de Tratamento T1 e T2 segundo o sexo, a raça, a idade e respectivos grupos de tratamento.

Grupo de Tratamento (T1)				Grupo de Tratamento (T2)			
Animal	Sexo	Raça	Idade	Animal	Sexo	Raça	Idade
Nina	Fêmea	SRD	5 anos	Scooby	Macho	Cocker Spaniel Inglês	8 anos
Stallone	Macho	Poodle	18 anos	Spock	Macho	SRD	13 anos
Dunia	Fêmea	SRD	5 anos	Laisa	Fêmea	Lhasa Apso	11 anos
Pierre	Macho	Yorkshire	14 anos	Mayla	Fêmea	Fox Terrier	14 anos
Tuca	Fêmea	Poodle	10 anos	Laika	Fêmea	Shi Tzu	11 anos
Hugo	Macho	Boxer	11 anos	Julieta	Fêmea	Bulldog Francês	5 anos

Tratamento I - T1 (n=6): protocolo terapêutico utilizando ração específica para nefropatas (Royal Canin Renal®), Benazepril (Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo), na dose de 1 mg/Kg; e lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (667 mg/Kg ou 1 ml/Kg), em intervalos de 12 horas, durante 30 dias.

Tratamento II – T2 (n=6): protocolo terapêutico utilizando ração específica para nefropatas (Royal Canin Renal®), Benazepril (Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo), na dose de 1 mg/Kg; e cetanoálogos com aminoácidos essenciais (Ketosteril®; Fresenius Kabi Brasil Ltda; Barueri; São Paulo), na dose de 1 comprimido para cada 10 Kg de peso vivo, a cada 24 horas, durante 30 dias.

**Anexo 02:** Animais dos grupos de Tratamento T3, T4 e T5 segundo o sexo, a raça, a idade e respectivos grupos de tratamento.

<b>Grupo de Tratamento (T3)</b>			
<b>Animal</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>Idade</b>
Baby	Fêmea	SRD	10 anos
Thammy	Fêmea	Pinscher	13 anos
Brigitte	Fêmea	Fila Brasileiro	7 anos
Scott	Macho	Labrador	8 anos
Lobo	Macho	Pastor Canadense	10 anos
Astronauta	Macho	SRD	11 anos
<b>Grupo de Tratamento (T4)</b>			
<b>Animal</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>Idade</b>
Pepita	Fêmea	Poodle	15 anos
Negão	Macho	SRD	11 anos
Pitchula	Fêmea	Pinscher	10 anos
Dora	Fêmea	SRD	10 anos
Tobi	Macho	Cocker Spaniel Inglês	12 anos
Pingo	Macho	Pinscher	12anos
<b>Grupo de Tratamento (T5)</b>			
<b>Animal</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>Idade</b>
Luna	Fêmea	SRD	3 anos
Said	Macho	Labrador	9 anos
Pery	Macho	Mestiço de Poodle	12 anos
Bolinha	Fêmea	SRD	14 anos
Princesa	Fêmea	Poodle	14 anos
Cacau	Fêmea	Dogue Alemão	9 anos

Tratamento T3 (n=6): Ração específica para nefropatas (Royal Canin Renal) e lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (667 mg/Kg ou 1 ml/Kg), em intervalos de 12 horas, durante 30 dias.

Tratamento T4 (n=6): Ração específica para nefropatas (Royal Canin Renal), fluidoterapia (Ringer com Lactato ou Cloreto de Sódio 0,9%) e lactulose (Colonac®; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Pouso Alegre; Minas Gerais) em duas doses diárias (667 mg/Kg ou 1 ml/Kg), em intervalos de 12 horas, durante 30 dias.

Tratamento T5 (n=6): Protocolo terapêutico convencional utilizando fluidoterapia no consultório e ração específica para nefropatas (Royal Canin Renal) por 30 dias.

**Anexo 03:** Ficha para avaliação clínica dos animais dos Grupos G1 e G2 e T1 a T5.

**Avaliação Clínica dos Animais dos Grupos Experimentais**

Identificação do animal: \_\_\_\_\_

Grupo experimental: ( ) 1 ( ) 2

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:** Termo de consentimento livre e esclarecido para participação nos grupos de tratamento T1 a T5.

**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:** “Efeito da lactulose sobre os parâmetros bioquímicos séricos de cães saudáveis e portadores de insuficiência renal”

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

**Demais participantes:** Janne Paula Neres de Barros (mestranda em Medicina Veterinária, UFRRJ), Milena Braghetto de Almeida e Patrícia de Oliveira (discentes de graduação em Medicina Veterinária pela UFRRJ), Karine Kleine Figueiredo dos Santos (mestranda em Medicina Veterinária, UNIFRAN-SP; Grupo Kleine Especialidades Veterinárias – RJ)

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):**
3. **Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o Sr. (Sra.) permitirá que o (a) pesquisador(a) realize coletas semanais de sangue e urina, durante um período de 4 semanas consecutivas, bem como administração de medicamento a cada 12 horas durante 30 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, bem como Elementos Anormais e Sedimentoscopia Urinária.
5. **Riscos e desconforto:** A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. A substância testada tem 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 30 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 Insuficiência Renal, 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) 9799-4560**

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

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



**Anexo 05:** Valores séricos da enzima ALT em animais portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal), Benazepril (Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo), Ketosteril (T2) e tratados (T1) ou não (T2) com lactulose (Colonac®) na dose de 667 mg/Kg, equivalentes a 1ml/Kg da solução, em intervalos de 12 horas, por 30 dias.

Identificação	Grupo T1		Identificação	Grupo T2	
	Dia 0	Dia 30		Dia 0	Dia 30
Nina	23	70	Scooby	NA	63
Stallone	38	89	Spock	38	39
Dunia	53	29	Laisa	43	73
Pierre	45	12	Mayla	91	NA
Tuca	50	32	Laika	NA	62
Hugo	43	45	Julieta	NA	89
Média			Média		

T1- Ração para cães nefropatas, Benazepril e Lactulose; T2- Ração para cães nefropatas, Benazepril, Ketosteril

**Anexo 06:** Valores séricos de fosfatase alcalina em animais (n=6) portadores de IRC, submetidos ao tratamento com ração específica para cães nefropatas (Royal Canin Renal) e benazepril (Fortekor®; Novartis Saúde Animal; Brooklin; São Paulo) (T1 e T2) e tratados (T1) ou não (T2) com lactulose (Colonac®) na dose de 667 mg/Kg, equivalentes a 1 ml/Kg da solução, em intervalos de 12 horas, por 30 dias.

Identificação	Grupo T1		Identificação	Grupo T2	
	Dia 0	Dia 30		Dia 0	Dia 30
Nina	15	88	Scooby	NA	147
Stallone	149	530	Spock	58	29
Dunia	180	30	Laisa	41	87
Pierre	33	28	Mayla	389	NA
Tuca	201	30	Laika	NA	80
Hugo	49	35	Julieta	NA	153
Média			Média		

T1- Ração para cães nefropatas, Benazepril e Lactulose; T2- Ração para cães nefropatas, Benazepril, Ketosteril