

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

**TESE**

**Avaliação da Eficácia Terapêutica de Nutracêuticos na Dissolução de Nefrólitos  
em Gatos (*Felis catus*, Linnaeus, 1758)**

**Rosemar de Almeida Freitas**

**2021**



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

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DE NUTRACÊUTICOS NA  
DISSOLUÇÃO DE NEFRÓLITOS EM GATOS (*Felis catus*, Linnaeus, 1758)**

**ROSEMAR DE ALMEIDA FREITAS**

*Sob a Orientação da Professora*  
**Vivian de Assunção Nogueira Carvalho**

*e Co-orientação do Professor*  
**Alexandre José Rodrigues Bendas**  
**Jonimar Pereira Paiva (*in memorian*)**

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutora em Medicina Veterinária**, no programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), Área de Concentração em Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ  
Fevereiro de 2021

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F862a Freitas, Rosemar de Almeida, 1979-  
Avaliação da Eficácia Terapêutica de Nutracêuticos  
na Dissolução de Nefrólitos em Gatos (*Felis catus*,  
Linnaeus, 1758) / Rosemar de Almeida Freitas. - Rio  
de Janeiro, 2021.  
75 f.

Orientadora: Vivian de Assunção Nogueira Carvalho.  
Coorientador: Alexandre José Rodrigues Bendas.  
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do  
Rio de Janeiro, programa de Pós-Graduação em Medicina  
Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), 2021.

1. gato. 2. urólitos. 3. alimentos funcionais. 4.  
sistema urinário. 5. suplemento alimentar. I.  
Carvalho, Vivian de Assunção Nogueira , 1980-, orient.  
II. Bendas, Alexandre José Rodrigues , 1976-,  
coorient. III Universidade Federal Rural do Rio de  
Janeiro. programa de Pós-Graduação em Medicina  
Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas). IV. Título.

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

**ROSEMAR DE ALMEIDA FREITAS**

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutora em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas.

TESE APROVADA EM 11/02/2021.

**Conforme deliberação número 001/2020 da PROPPG, de 30/06/2020**, tendo em vista a implementação de trabalho remoto e durante a vigência do período de suspensão das atividades acadêmicas presenciais, em virtude das medidas adotadas para reduzir a propagação da pandemia de Covid-19, nas versões finais das teses e dissertações as assinaturas originais dos membros da banca examinadora poderão ser substituídas por documento(s) com assinaturas eletrônicas. Estas devem ser feitas na própria folha de assinaturas, através do SIPAC, ou do Sistema Eletrônico de Informações (SEI) e neste caso a folha com a assinatura deve constar como anexo ao final da tese / dissertação.

---

VIVIAN DE ASSUNCAO NOGUEIRA CARVALHO (Dr.), UFRRJ  
Orientador

---

VALIRIA CERQUEIRA DUARTE (Dr.), UFPA

---

CAROLINA FRANCHI JOÃO (Dr.), UFU

---

FLAVYA MENDES DE ALMEIDA (Dr.), UFF

---

CRISTIANE DIVAN BALDANI (Dr.), UFRRJ

---

HELOISA JUSTEN MOREIRA DE SOUZA (Dr.), UFRRJ



Emitido em 2021

TERMO Nº 177/2021 - PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

*(Assinado digitalmente em 23/02/2021 21:44 )*

CRISTIANE DIVAN BALDANI  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)  
Matrícula: 2572430

*(Assinado digitalmente em 23/02/2021 21:46 )*

HELOISA JUSTEN MOREIRA DE SOUZA  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
DeptMCV (12.28.01.00.00.00.53)  
Matrícula: 386998

*(Assinado digitalmente em 24/02/2021 09:22 )*

VIVIAN DE ASSUNCAO NOGUEIRA CARVALHO  
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR  
PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)  
Matrícula: 2606155

*(Assinado digitalmente em 25/02/2021 17:07 )*

CAROLINA FRANCHI JOÃO CARDILLI  
ASSINANTE EXTERNO  
CPF: 044.964.796-05

*(Assinado digitalmente em 24/02/2021 14:09 )*

FLAVYA MENDES DE ALMEIDA  
ASSINANTE EXTERNO  
CPF: 037.408.567-69

*(Assinado digitalmente em 24/02/2021 09:30 )*

VALIRIA CERQUEIRA DUARTE  
ASSINANTE EXTERNO  
CPF: 005.939.707-13

Para verificar a autenticidade deste documento entre em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número:  
**177**, ano: **2021**, tipo: **TERMO**, data de emissão: **23/02/2021** e o código de verificação: **0b5d00fd47**

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu eterno mestre Jonimar Pereira Paiva (*in memoriam*), que fez parte de toda a minha história profissional.

## AGRADECIMENTOS

Em especial a minha orientadora, Dra. Vivian de Assunção Nogueira Carvalho e ao meu co-orientador, Dr. Alexandre José Rodrigues Bendas por toda atenção, confiança e paciência que tiveram comigo durante a elaboração deste trabalho.

A minha família, por compreenderem as minhas ausências e apoio às minhas decisões.

Ao Dr. Felipe Delorme Azevedo pela paciência e por permitir a realização dos meus atendimentos uronefrológicos no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UFRRJ.

Ao Sr. Frank Mário Sarubi pela prestatividade, orientações e paciência.

Ao Dr. Cristiano Chaves Pessoa da Veiga pela contribuição dada a este estudo por meio das avaliações ultrassonográficas.

A toda a equipe do Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (LABVET/UFRRJ).

Aos residentes dos setores de clínica médica e de cardiologia da UFRRJ, os quais contribuíram para a realização deste estudo.

As veterinárias e queridas amigas Luciana Martins Corrêa e Márcia Gonçalves Nobre de Miranda por todo apoio, paciência e credibilidade à mim depositada.

Ao Dr. Jonimar Pereira Paiva por ter entrado na minha vida e por tudo mais...

Ao Dr. Bruno Ricardo Soares Alberigi da Silva, meu grande amigo, conselheiro e irmão de outras vidas. Por ter acreditado neste projeto antes mesmo dele virar uma tese. Por sempre me apoiar e ser o “anjo de luz” na minha vida. Gratidão meu amigo!

Ao Dr. Luis Fernando Moraes por todo aprendizado obtido em seus cursos de nutrologia funcional e nutracêuticos, pois foi o pilar da elaboração do composto nutracêutico. Gratidão!

À Dra. Norma Vollmer Labarthe pelo acolhimento, incentivo, tempo, orientação e atenção, pois mesmo sendo muito ocupada, sempre tinha um tempo para mim. Gratidão!

Ao meu grande amigo e parceiro de pesquisa, Mário dos Santos Filho, pelo apoio e colaboração de sempre.

E principalmente aos pacientes e aos seus respectivos tutores, pois sem eles este estudo não poderia ser realizado, já que suas limitações, foram um desafio e ao mesmo tempo inspiração para busca de métodos alternativos ao manejo da nefrolítiase que atendessem à todos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

Freitas, Rosemar de Almeida. **Avaliação da Eficácia Terapêutica de Nutracêuticos na Dissolução de Nefrólitos em Felinos (*Felis catus*, Linnaeus, 1758)** 2021.75f. Tese (Doutorado em Ciências, Ciências clínicas). Instituto de Veterinária, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2021.

A nefrolitíase é uma afecção frequentemente observada na espécie felina, com ou sem doença renal crônica concomitante, constituindo a maior causa de obstrução ureteral bem como de lesões progressivas ao parênquima renal. Cerca de 90% dos nefrólitos são compostos por oxalato de cálcio, não passíveis de dissolução, e sua incidência aumentou substancialmente nos últimos anos, juntamente com a recorrência. Existem alimentos funcionais conhecidos como nutracêuticos que proporcionam benefícios à saúde. Em função destes benefícios e da alta prevalência da nefrolitíase na espécie felina, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica da associação de alguns destes nutracêuticos na dissolução destes nefrólitos. Neste estudo, 51 felinos com nefrolitíase foram divididos em dois grupos: controle (12 animais) e estudo (39 animais), onde os animais do grupo controle receberam um placebo e o grupo de estudo a formulação nutracêutica. Eram realizados exames laboratoriais (sangue e urina) e de imagem (ultrassonografia) em intervalos de 30 dias. Para análise da eficácia do tratamento entre os grupos, a prevalência de nefrólitos nos rins direito e esquerdo e a prevalência de nefrólitos entre as faixas etárias, foi utilizada a análise de variância (ANOVA). Afim de avaliar a relação da diminuição dos nefrólitos com as concentrações séricas de magnésio, creatinina e ureia foram conduzidos testes de correlação de Pearson e todas as análises foram conduzidas no programa computacional (*R for Windows 4.0.3*) com o auxílio da interface gráfica RStudio (v1.3.1093) e o uso dos pacotes FSA v0.8.31; car v3.0-10; agricolae v1.3-3. Com relação aos resultados obtidos, o número de fêmeas (70,6%) foi superior ao de machos (29,4%). A faixa etária entre 11 e 15 anos teve maior prevalência (39,2%). Os felinos sem raça definida superaram as demais raças (96%). Na avaliação do escore de condição corporal (ECC), 60,8% dos felinos encontravam-se dentro do peso ideal. Em relação à saúde intestinal, apenas 4% apresentavam doença inflamatória intestinal. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa entre o diâmetro dos nefrólitos e o período do tratamento, indicando redução dos nefrólitos ao longo do tempo. Não foi possível identificar significância estatística da prevalência dos nefrólitos entre as faixas etárias. A análise de correlação de Pearson entre a variação do diâmetro dos nefrólitos e as variações das concentrações séricas de magnésio, creatinina e ureia não evidenciou diferenças significativas. O mesmo resultado foi encontrado na avaliação entre os diâmetros dos nefrólitos e sua presença nos rins direito e esquerdo. O composto nutracêutico mostrou-se eficiente na dissolução de nefrólitos em felinos e que tempo de uso demonstrou não influenciar, negativamente, na clínica e/ou nos exames laboratoriais durante todo o período do tratamento.

**Palavra chave:** Gato, urólitos, sistema urinário, produtos naturais, suplemento alimentar, alimentos funcionais.

## ABSTRACT

Freitas, Rosemar de Almeida. **Evaluation of the Therapeutic Efficacy of Nutraceuticals in Dissolving Nephroliths in Felines (*Felis catus*, Linnaeus, 1758)**. 2021. 75f. Thesis (Doctorate in Sciences, Clinical Sciences). Veterinary Institute, Department of Veterinary Medicine and Surgery, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2021.

Nephrolithiasis is a condition frequently seen in feline species, with or without concomitant chronic kidney disease, constituting the major cause of ureteral obstruction as well as progressive lesions to the renal parenchyma. Approximately 90% of nephroliths are composed of calcium oxalate, which cannot be dissolved, and their incidence has increased substantially in recent years, along with recurrence. There are functional foods known as nutraceuticals that provide health benefits. Due to these benefits and the high prevalence of nephrolithiasis in the feline species, the present study aimed to evaluate the therapeutic efficacy of the association of some of these nutraceuticals in the dissolution of these nephroliths. In this study, 51 felines with nephrolithiasis were divided into two groups: control (12 animals) and study (39 animals), where the animals in the control group received a placebo and the study group the nutraceutical formulation. Laboratory tests (blood and urine) and imaging (ultrasound) were performed at intervals of 30 days. To analyze the effectiveness of the treatment between the groups, the prevalence of nephroliths in the right and left kidneys and the prevalence of nephroliths between the age groups, the analysis of variance (ANOVA) was used. In order to assess the relationship between decreased nephroliths and serum concentrations of magnesium, creatinine and urea, Pearson's correlation tests were conducted and all analyzes were performed using the computer program (R for Windows 4.0.3) with the aid of the RStudio graphical interface. (v1.3.1093) and the use of FSA v0.8.31 packages; car v3.0-10; agricolae v1.3-3. Regarding the results obtained, the number of females (70.6%) was higher than that of males (29.4%). The age group between 11 and 15 years old had a higher prevalence (39.2%). Mixed breed cats outperformed other breeds (96%). In the assessment of the body condition score (ECC), 60.8% of the cats were within their ideal weight. Regarding intestinal health, only 4% had inflammatory bowel disease. The analysis of variance showed that there was a significant difference between the diameter of the nephroliths and the period of treatment, indicating a reduction in nephroliths over time. It was not possible to identify statistical significance of the prevalence of nephroliths between age groups. Pearson's correlation analysis between the variation in the diameter of the nephroliths and the variations in the serum concentrations of magnesium, creatinine and urea did not show significant differences. The same result was found in the evaluation between the nephrolith diameters and their presence in the right and left kidneys. The nutraceutical compound was shown to be efficient in the dissolution of nephroliths in felines and that time of use did not show a negative influence on the clinic and / or laboratory exams during the entire treatment period.

**Keywords:** Cat, uroliths, urinary system, natural products, food supplement, functional foods.

## LISTA DE FIGURAS E FLUXOGRAMAS

<b>Figura 1:</b> Imagem ilustrativa das disposições das camadas que compõem o urólito.....	10
<b>Figura 2:</b> Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre a prevalência dos nefrólitos e a faixa etária. Os pontos no gráfico indicam <i>outliers</i> .....	37
<b>Figura 3:</b> Correlações de Pearson entre a variação do diâmetro dos nefrólitos e as variações de: <b>A)</b> Magnésio; <b>B)</b> Creatinina e <b>C)</b> Ureia. * não significativo.....	38
<b>Figura 4:</b> Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre o diâmetro dos nefrólitos e os grupos tratamento e controle. Os pontos no gráfico indicam <i>outliers</i> .....	39
<b>Figura 5:</b> Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre o diâmetro dos nefrólitos e o período de tratamento. D0 = dia zero; D30 = dia 30; D60 = dia 60; D90 = dia 90. Os pontos no gráfico indicam <i>outliers</i> .....	40
<b>Figura 6:</b> Diagnóstico da nefrolitíase no dia 0 ilustrando a presença de 2 urólitos (A) e a redução no diâmetro de ambos após 30 dias de tratamento (B).....	40
<b>Figura 7:</b> Diagnóstico da nefrolitíase no dia 0, ilustrando a presença de 1 urólito medindo 0.16cm (A) e a ausência de sua visualização após 30 dias de tratamento (B).....	41
<b>Figura 8:</b> Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre o diâmetro dos nefrólitos e sua presença nos rins direito e esquerdo. Os pontos no gráfico indicam <i>outliers</i> .....	41
<b>Fluxograma 1:</b> Delineamento experimental para a formação do grupos.....	48
<b>Fluxograma 2:</b> Delineamento experimental para o monitoramento do tratamento.....	49

## LISTA DE ABREVIACOES E SIMBOLOS

CaC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Oxalato de Cálcio
DHA	cido Docosa-hexaenoico
DRC	Doença Renal Crnica
EPA	cido Eicosapentaenoico
EAS	Análise dos Sedimentos Anormais
ECC	Escore de Condio Corporal
EROs	Espécies Reativas de Oxignio
GLA	cido Gama Carboxiglutmico
GE	Grupo de Estudo
GC	Grupo Controle
HVPA-UFRRJ	Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LTB <sub>4</sub>	Leucotrienos B <sub>4</sub>
LTB <sub>5</sub>	Leucotrieno B <sub>5</sub>
Mg <sup>2+</sup>	Magnésio
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandinas E <sub>2</sub>
PGE <sub>3</sub>	Prostaglandina E <sub>3</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub>
SIRT-1	Sirtuína-1 Deacetilase
SRD	Sem Raça Definida
TFG	Taxa de Filtrao Glomerular
TXA <sub>2</sub>	Tramboxano A <sub>2</sub>
TXA <sub>3</sub>	Tramboxano A <sub>3</sub>
VKD	Vitamina k-Dependente
VLDL	(Very-Low-Density Lipoprotein) Lipoproteína de muito Baixa densidade

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>03</b>
2.1 NEFROLITÍASE.....	03
2.1.1 Fatores pré disponentes.....	03
2.1.2 Fisiopatogenia das nefrolitíases.....	04
2.1.3 Epidemiologia das nefrolitíases.....	08
2.1.4 Manifestações clínicas.....	08
2.1.5 Diagnóstico.....	09
2.1.6 Tratamento.....	11
2.2 NUTRACÊUTICOS.....	12
2.2.1 Magnésio.....	13
2.2.2 Resvetrol.....	15
2.2.3 Vitamina K.....	16
2.2.4 Ômega 3.....	18
<b>3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>59</b>
A- Certificação de Aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFRRJ..	60
B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
C- Ficha Clínica de Acompanhamento do Paciente Uronefropata.....	63

# 1 INTRODUÇÃO

A nefrolitíase ocorre com frequência em felinos e é a maior causa de obstrução ureteral nesta espécie. Estes nefrólitos podem se formar a partir da precipitação de íons litogênicos em condições de supersaturação urinária, de lesão ou inflamação renal, de pH urinário favorável, entre outros fatores predisponentes (BARTGES, 2011). Segundo Robinson e colaboradores (2008), nos felinos, aproximadamente 90% dos nefrólitos e ureterólitos são compostos por oxalato de cálcio ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$ ) e não dissolvem por tratamento clínico padrão; e ainda não se descarta a possibilidade de que alguns sejam mistos ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$  e fosfato ou urato ou estruvita).

O nutracêutico vem da combinação das palavras “nutrição” e “farmacêutica”, que corresponde a alimentos que proporcionam benefícios à saúde e são classificados em fibras dietéticas, ácidos graxos poli-insaturados, proteínas, peptídeos, aminoácidos/cetoácidos, minerais e vitaminas (PORFIRO et al., 2016). A iniciativa de desenvolver esta formulação nutracêutica como alternativa ao manejo cirúrgico das nefrolitíases foi embasada nas alterações renais encontradas por Heiene e colaboradores (2009) que associaram os nefrólitos à grande quantidade de infiltrados de células mononucleares, degeneração e atrofia dos túbulos renais. Estas lesões podem contribuir para a retenção de mais cristais dentro dos túbulos com conseqüente crescimento e/ou formação de novos nefrólitos (LI et al., 2009).

Ao dissolver o nefrólito, espera-se cessar essa lesão e, em contrapartida, aumentar a expectativa e a qualidade de vida dos animais afetados. Outro fator a ser considerado é o baixo custo deste tratamento quando comparado ao cirúrgico, além do fato de que a maioria dos felinos ao serem diagnosticados com nefrólitos e ureterólitos não estão em condições clínicas para serem encaminhados à cirurgia.

Uma vez que há conhecimento da prevalência dos nefrólitos constituídos por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  na espécie felina e dos benefícios dos nutracêuticos, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica da associação de alguns destes componentes na dissolução dos nefrólitos os quais suspeita-se ser de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ .

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Nefrolitíase

A primeira descrição de ocorrência de lítíase na humanidade ocorreu com a sua identificação em múmias do antigo Egito. Já a primeira observação de que esta por sua vez, poderia ocorrer tanto nos rins quanto na vesícula urinária ocorreu há aproximadamente 5.000 anos a.C. (DOMINGOS; SERRA, 2004).

A nefrolitíase é definida como o agrupamento de cristais presentes na urina formando uma ou mais concreções com localização em um ou em ambos os rins e que, pode acarretar em alterações significativas no parênquima renal quando não identificada precocemente, pois aumenta consideravelmente a probabilidade de lesões renais progressivas e irreversíveis (ZAID et al., 2011; SOUSA et al., 2016). Na espécie felina, a sua ocorrência vem crescendo nos últimos 20 anos com alta prevalência para as lítíases do tipo oxalato de cálcio ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$ ), independente da sua localização anatômica (LEKCHAROENSUK et al., 2005). O mesmo ocorre em humanos onde sabe-se que aproximadamente 75% dos nefrólitos são predominantemente compostos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (PALM ; WESTROPP, 2011).

Felinos idosos com ou sem histórico de doença renal crônica (DRC) prévia (QUIMBY, 2015), frequentemente são diagnosticados com urólitos únicos ou múltiplos, que tendem a se localizar na região da pelve e se deslocar para os ureteres, cursando com a obstrução parcial ou total do fluxo urinário. Tal obstrução pode evoluir para um quadro de uremia aguda se não diagnosticado a tempo (SHIPOV; SEGEV, 2013).

#### 2.1.1 Fatores pré disponentes

Segev e Shipov (2013) defendem que há predisposição da espécie felina para a obstrução ureteral como consequência das nefrolitíases está correlacionada ao pequeno diâmetro do lúmen ureteral (0,4mm), e parece não haver predisposição sexual. Hesse e Neiger (2009), são da opinião de que além desse fator, existe também predisposição racial, referindo-se à raça Persa e o Gato Comum Europeu ou Europeu, como as mais frequentemente diagnosticadas, e ainda inferem que; os felinos esterilizados parecem ter maior predisposição quando comparado aos felinos inteiros. Curiosamente, as raças felinas com maior predisposição para urolitíase são também as mais predispostas ao desenvolvimento de doença renal policística (CANNON et al., 2007).

De forma geral, os fatores de risco para o desenvolvimento das urolitíases são divididos em

três grupos: (i) Fatores etiológicos: infecciosos, tóxicos e uso de agentes teratogênicos; (ii) fatores demográficos: espécie, raça, idade, sexo, genética, ambiente e alimentar (iii) fatores relacionados à inter-relação humano-animal. Considerando a estreita relação dos seres humanos com os seus animais, é importante considerar que fatores que aumentem a incidência da urolitíase na espécie humana também possam influenciar na ocorrência da mesma nos animais (OSBORNE et al., 2009b).

O clima é outro fator considerado em diversos estudos (PALM; WESTROPP, 2011; HOUSTON et al., 2016), pois demonstrou-se na Medicina Humana que pessoas que vivem em países ou regiões de clima quente apresentam maior probabilidade de desenvolverem urolitíase, em virtude da grande perda hídrica que ocorre por meio do suor, associada a uma baixa ingestão hídrica com consequente redução do débito urinário. Sabe-se ainda que há maior recidiva da urolitíase no outono e no verão, do que no inverno e na primavera (LIESKE et al., 2014). A obesidade é outro fator de risco a ser considerado (PALM; WESTROPP, 2011).

O uso de drogas como as sulfonamidas, ciprofloxacina, tetraciclina e os antiácidos podem predispor ao processo de nucleação do urólito, muito embora isso tenha sido observado apenas em caninos e humanos (OSBORNE et al., 2009a; REY; PERNAS, 2012). Em outro estudo, verificou-se a presença de sulfadiazina em amostras de urólitos de oito felinos, dos quais seis, confirmadamente, haviam recebido tratamento com esta droga (OSBORNE et al., 2009a).

### **2.1.2 Fisiopatologia das nefrolitíases**

Diversas teorias foram propostas para explicar a fisiopatologia do desenvolvimento das litíases e sabe-se que não existe um processo único que possa ser aplicado a todos os tipos de urólitos e de pacientes (SARICA et al., 2008; PALM; WESTROPP, 2011).

Os urólitos podem alterar a fisiologia e a morfologia do trato urinário, em virtude do seu potencial em causar o desenvolvimento de processos inflamatórios locais (GRAUER, 2010). Sabe-se que o sistema urinário tem como uma de suas funções, a eliminação de metabólitos, no entanto, parte destes são menos solúveis e podem precipitar-se na urina sob a forma de cristais. Estes cristais, por sua vez, acumulam-se no trato urinário onde poderão combinar-se com outros compostos, culminando na formação dos urólitos (GRAUER, 2010; ARIZA, 2012). O desenvolvimento dos urólitos começa pela fase de iniciação e continua com a fase de crescimento. Existem três teorias propostas para explicar a litogênese que são: a teoria da precipitação e cristalização, a teoria da nucleação da matriz e a teoria de inibição da cristalização (OSBORNE et al., 1995).

Na teoria da cristalização há uma associação da formação do urólito ao grau de saturação da urina, ou seja, há uma supersaturação da urina com minerais litogênicos que se agrupam e crescem

espontaneamente, acarretando na formação dos urólitos (OSBORNE et al., 2000).

Na teoria da nucleação da matriz, os fatores que determinam a formação dos urólitos e promovem a nucleação são as substâncias que compõem a matriz, pois estas seriam capazes de agregarem-se aos cristais (OSBORNE et al., 1995). Existem dois tipos de nucleação: uma homogênea e uma heterogênea. Na nucleação homogênea há apenas um tipo de cristal presente, onde este mesmo cristal servirá de meio para a sedimentação de outros cristais semelhantes. Já na nucleação heterogênea, há uma deposição de cristais sobre corpos estranhos como fios de sutura, sondas, dentre outros detritos (CARCIOFI et al., 2002).

Por fim, existe ainda a teoria de inibição da cristalização que consiste na ausência de substâncias inibidoras da cristalização, o que acarretaria na formação de urólitos, não sendo necessária uma concomitante supersaturação urinária. Esta teoria é atribuída aos urólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ , pois sua formação está relacionada à ausência destes inibidores tais como o citrato, o magnésio e o pirofosfato. Estes são considerados como responsáveis por 20% da atividade inibitória. Vale ressaltar que os urólitos podem ser compostos por um ou mais tipos de minerais, que podem ser depositados em camadas ou simplesmente misturados entre si (OSBORNE et al., 1995).

Existem ainda outras substâncias encontradas na urina que também atuam inibindo a cristalização que são: a nefrocalcina, a glicoproteína de Tamm-Horsfall, o fragmento-1 de protrombina, a osteopontina, o inibidor inter- $\alpha$ -tripsina, entre outros. Parte destas proteínas derivam das células epiteliais renais e outras tem acesso à urina através da filtração glomerular. Já foram relatados a existência de anormalidades na estrutura ou na função destas proteínas em alguns indivíduos formadores de urólitos (WORCESTER, 1996).

Apesar da supersaturação urinária com cristais litogênicos estar implicada na formação dos urólitos, novos estudos não descartam a possibilidade da urina não ser o local inicial do seu desenvolvimento (KYLES; WESTROPP, 2008; PALM; WESTROPP, 2011). Também vem sendo proposta, pela medicina, a hipótese da etiologia da nefrolíase ter origem vascular (doença vascular hipertensiva ou aterosclerose) conduzindo à formação das chamadas “placas de Randall’s” (STOLLER et al., 2004) e a lesões papilares, que por vez, se estendem pelo interstício e contribuem para a deposição de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  e conseqüente formação do nefrólito (EVAN et al., 2005; KIM et al., 2005).

Em 1940, Alexander Randall conduziu um estudo para análise detalhada da papila renal e neste estudo se observou que em 20% dos indivíduos, havia depósito de fosfato de cálcio nos túbulos e no interstício renal. Os túbulos afetados tornavam-se mineralizados, com formação das “placas”, servindo de núcleo para a precipitação dos cristais de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (LULICH; OSBORNE, 2007a). A partir daí, surgiu a hipótese de que o evento primário da formação de nefrólitos em humanos

começaria no leito vascular, mais precisamente, na ponta da papila renal (OHMAN; LARSSON, 1992).

Dessa forma, o local primário da nefrolitíase por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  pode não estar relacionado com a estase urinária, infecção ou outra causa secundária. A excessiva excreção de cálcio é um importante fator de risco a ser considerado para a formação de nefrólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  nos humanos, nos cães e nos gatos (BARTGES et al., 2004).

Em humanos, sabe-se que na formação dos nefrólitos existe uma ligação dos cristais às células epiteliais renais e que na nucleação, é mais provável que esta seja sustentada pelos lipídeos de membrana (KHAN; KOK, 2004). Uma das moléculas identificadas no rim que parece ser responsável pela ligação dos cristais às células renais é o ácido hialurônico, o qual é um importante glicosaminoglicano, constituinte da matriz extracelular do tecido intersticial da medula renal e da matriz pericelular de certas células dos túbulos renais (VERKOELEN, 2006).

Alguns estudos propuseram uma forte correlação entre o metabolismo do oxalato e o desenvolvimento dos urólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (MITTAL; KUMAR, 2004). Nessa linha de raciocínio, a ocorrência de hiperoxalúria, seja pelo excesso de ingestão na dieta, seja pela redução na atividade das bactérias (*Oxalobacter formigenes*) que degradam o oxalato no cólon, em associação à supersaturação de cristais urinários, aumenta consideravelmente as chances de formação de urólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (SAKHAEI, 2009; BARTGES, 2011b). Weese, Weese e Rousseau (2009) identificaram a *Oxalobacter formigenes* nas fezes de felinos saudáveis, contudo são necessários mais estudos para determinar o papel deste microorganismo na fisiopatologia da urolitíase por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  nesta espécie.

O consumo de dietas suplementadas com acidificantes (cloreto de amônia) nos felinos está associado ao aumento da excreção urinária de cálcio. Os íons de cálcio e oxalato formam complexos (sais) relativamente insolúveis, conduzindo ao aumento da sua excreção urinária e/ou à formação de urólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (ROBINSON et al., 2008). A acidose metabólica é outro fator contribuinte, pois promove hipercalcúria ao promover a liberação de cálcio dos ossos (“*turnover ósseo*”). O aumento da concentração sérica de cálcio ionizado resulta no aumento da excreção urinária de cálcio e na diminuição da sua reabsorção tubular (BARTGES; KIRK, 2007). No entanto, a origem da hipercalcúria nos felinos normocalcêmicos e com urólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ , ainda não está estabelecida (BARTGES et al., 2013).

Segundo Robinson e colaboradores (2008) e Shipov e Segev (2013), nos felinos, aproximadamente 90% dos nefrólitos e ureterólitos são compostos por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ , enquanto que outros autores estimam um percentual ainda maior de >98% (DEGNER, CLARKE, 2015; ROTHROCK, 2016; CLARKE, 2018) e não passíveis de dissolução; e não se descarta a possibilidade de que alguns sejam mistos (ROBINSON et al., 2008; SHIPOV; SEGEV, 2013).

Quanto à migração destes urólitos até o ureter, vários são os fatores envolvidos tais como o tamanho, a forma, a presença de áreas de estreitamento do lúmen ureteral, a pressão hidrostática da urina proximal ao ureterólito, o espasmo ureteral, a inflamação e o edema no local do ureterólito. Na ocorrência de obstrução ureteral o aumento da pressão é transmitido até o espaço de Bowman (BARTGES et al., 1996; SHIPOV; SEGEV, 2013) e, à medida que a pressão ureteral aumenta, há também um aumento do fluxo sanguíneo renal com consequente liberação de prostaglandinas vasodiladoras que reduzem a resistência da arteríola aferente (ALLEN et al., 1978; BARTGES et al., 1996). Durante esta fase, a taxa de filtração glomerular (TFG) reduz, contudo, a dilatação da arteríola aferente vai aumentar a pressão intraglomerular (KLAHR; HARRIS, 1992).

Após 24 horas de obstrução, a TFG continua a diminuir (20% a 50%) em virtude da liberação de dois agentes vasoconstritores, o tromboxano A<sub>2</sub> e a angiotensina II (KLAHR; HARRIS, 1992; FISHER et al., 2009) e quanto mais alta a pressão, menor será a TFG, pois esta se opõe à pressão hidrostática capilar (principal responsável pela filtração), acarretando em acúmulo de produtos nitrogenados (SEGEV et al., 2011; SHIPOV; SEGEV, 2013; LANGSTON, 2017). As lesões renais continuarão a ocorrer, enquanto a obstrução permanecer, levando a uma menor capacidade na recuperação da TFG após restabelecimento do fluxo urinário. A porção distal do rim é a região comumente mais afetada, levando a lesões tubulares graves como perda da capacidade de concentração urinária, de reabsorção de água e solutos, e ainda na excreção de ácidos e potássio (BARTGES et al., 1996; ADAMS, 2017).

Na obstrução ureteral intraluminal, a condição pode ser agravada pela inflamação local com intenso aumento de infiltrado de leucócitos, edemaciação e espasmo da musculatura ureteral (SHIPOV; SEGEV, 2013). A gravidade da lesão renal será determinada pela natureza da obstrução. Quando completa, o rim sofre fibrose e o rim contralateral uma hipertrofia compensatória e o resultado final é a presença de um rim diminuído e outro aumentado denominado pelo termo “*big kidney, small kidney syndrome*” ou “síndrome do rim grande, rim pequeno” (SEGEV, 2011). Quando parcial, dependerá do tempo e gravidade da obstrução (SEGEV, 2011; SHIPOV; SEGEV, 2013).

Estudos mais recentes identificaram como comum a associação entre ureterolitíase e DRC pré-existente em 53 a 73% dos casos de obstrução ureteral, diagnosticada por meio da identificação da redução na densidade urinária (WORMSER et al., 2016).

Concluiu-se que após sete dias de obstrução, há uma lesão morfoestrutural renal irreversível com consequente TFG acentuadamente diminuída (em torno de 35%), e que após 14 dias, a TFG está diminuída em 54% instalando-se assim uma disfunção renal (BERENT, 2011).

### **2.1.3 Epidemiologia das nefrolitíases**

Em relação aos nefroureterólitos, apenas de 5 a 10% representam o total de urólitos diagnosticados na rotina clínica de cães e gatos (GRAUER, 2010; MACPHAIL, 2014). A nefrolitíase é o maior desencadeador de obstrução ureteral intraluminal em felinos, sendo quase exclusivamente compostos por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (>98%) (ZAID et al., 2011; SHIPOV; SEGEV, 2013). Apesar do exame quantitativo do nefrólito ser necessário para definição da composição mineral do urólito, segundo Palm e Westropp (2011), é possível um diagnóstico preditivo diante da associação de evidências obtidas por meio de exames de imagens.

Em um estudo semelhante, entre 1981 e 2007, dos 2445 nefrólitos e ureterólitos felinos analisados pelo *Minnesota Urolith Center*, 70% dos urólitos também eram compostos por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (OSBORNE et al., 2009a) e raramente eram encontrados nefrólitos de estruvita, tendo a maioria sido reportada durante a década de 80 (CANNON et al., 2002).

Os nefrólitos e os ureterólitos formam-se frequentemente em felinos domésticos de meia idade a idosos, principalmente a partir dos sete anos de idade. Apesar de menos frequente, quando comparado a litíase vesical, a nefroureterolitíase parece ser um problema crescente na espécie felina (HESSE; NEIGER, 2009). Nos Estados Unidos da América, Lekcharoensuk e colaboradores (2005) realizaram um estudo com a duração de 20 anos (1980-2000), no qual se observou que houve um aumento, cerca de 10 vezes, na ocorrência de nefroureterolitíase nos felinos. Neste mesmo estudo, constatou-se ainda que, apesar de no primeiro ano ter havido predominância dos urólitos de estruvita (78%), a frequência de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  foi aumentando gradativamente nos anos que se seguiram.

De acordo com Santos e colaboradores (2017), nos últimos 10 anos, a incidência de casos de obstrução ureteral nos felinos aumentou consideravelmente, tendo como principal causa a litíase com uma prevalência superior a 70% dos casos.

#### **2.1.4 Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas associadas à nefroureterolitíase são variáveis e estão frequentemente relacionadas com a velocidade em que se desenvolve a obstrução. Além disso, alguns animais podem apresentar-se assintomáticos no momento do diagnóstico. No entanto, quando a obstrução for aguda, as alterações morfoestruturais dos rins podem ser menos extensas, mas o paciente pode ir á óbito em virtude do acúmulo de toxinas urêmicas (MERCK, 2013; SANTOS et al., 2017; CLARKE, 2018).

Na presença de crises urêmicas, é importante a rápida reversão do quadro obstrutivo o mais rápido possível, a fim de evitar não só o óbito como também preservar a estrutura renal (SANTOS et al., 2017). Além disso, quando a obstrução ureteral é aguda ela tende a ser mais dolorosa porque leva

a uma rápida distensão da cápsula renal (PALM; WESTROPP, 2011; SANTOS et al., 2017). Nos casos de obstrução ureteral silenciosa (crônica), por vezes o diagnóstico é incidental, em virtude destes animais não apresentarem manifestações clínicas por causa da sua natureza “estóica” (forte) (PALM; WESTROPP, 2011), ou tais manifestações só se tornam evidentes para os tutores quando o felino desenvolve azotemia (PEREIRA et al., 2015; CAIRES, 2018).

Alguns casos podem evoluir para pielonefrite e pionefrose e, em casos mais avançados, para disfunção renal aguda ou crônica (MACPHAIL, 2014; DINIZ et al., 2016). Na presença de pionefrose, o quadro do animal pode se agravar com o surgimento de febre, letargia, anorexia, leucocitose, piúria e bacteriúria (MORAILLON et al., 2013; SCHERK, 2015).

A hidronefrose é outra complicação frequente podendo ser unilateral ou bilateral. Quando unilateral, geralmente apresenta-se assintomática por um longo período de tempo devido ao fato de o rim saudável compensar a função do rim acometido. Já quando esta se apresenta bilateral, as crises são mais agudas e iniciam-se antes que ocorra a destruição mais extensa do parênquima renal (SCHERK, 2015; FAGES et al., 2018). A hidronefrose é considerada uma consequência imediata de uma doença obstrutiva, como a que ocorre pela migração dos nefrólitos e que resulta em uma distensão ureteral, também conhecida como hidroureter, os quais quando distendidos podem apresentar-se acentuadamente aumentados e tortuosos (PENNINGCK; D’ANJOU, 2011).

Ainda em relação à obstrução unilateral, o animal geralmente vive tempo suficiente para desenvolver grave atrofia do parênquima renal secundário ao aumento da pressão hidrostática. Ao final desse processo obstrutivo, pode se observar rins aumentados e com paredes finas (2 a 3mm de espessura), afuncionais e preenchidos por urina ou fluido seroso, ou ainda pode estar preenchido por exsudato purulento em virtude de uma infecção bacteriana (MERCK, 2013; SCHERK, 2015; FAGES et al., 2018).

### **2.1.5 Diagnóstico**

Para o diagnóstico de nefrolitíase, o histórico do paciente, o exame físico e os exames complementares são essenciais, como triagem de comprometimento secundário à presença do urólito e/ou da existência de fatores predisponentes à sua formação, tais como a presença de doença renal e/ou uma hipercalcemia (GUIMARÃES, 2016). Nesta avaliação do paciente é de suma importância a inclusão da mensuração e o monitoramento da pressão arterial (ADAMS, 2013).

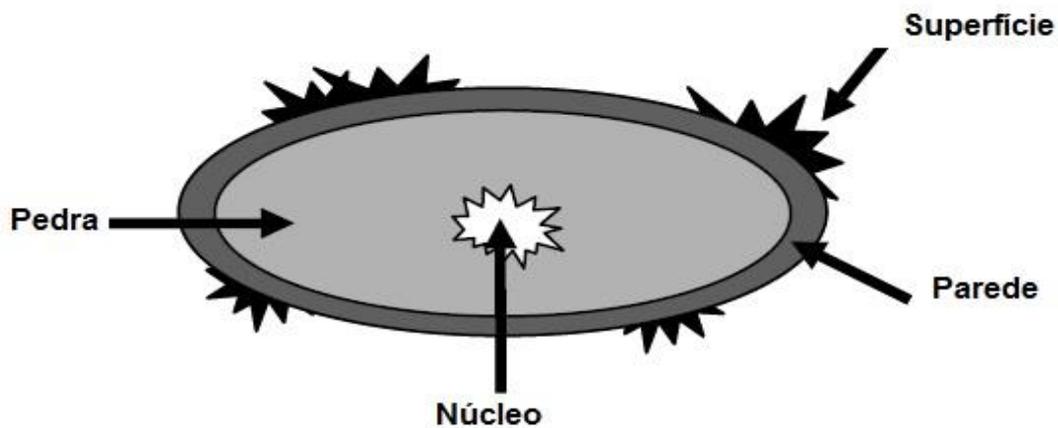
Como exames complementares, se faz necessário a urinálise com urocultura, análises hematológicas (ROSS et al., 1999) e a análise dos urólitos para determinação da sua composição mineral. Pode-se encontrar na urinálise, hematuria, piúria, cilindrúria, cristalúria e alterações no pH.

Os diferentes tipos de cristais apresentam formas e colorações tipicamente diferentes, contudo, a forma mais confiável de analisar a sua constituição é através cristalografia óptica, espectrofotometria infravermelha ou difracção por raio-x (HESSE; NEIGER, 2009). Para obtenção de resultados mais precisos, a urinálise deve ser realizada em até 60 minutos após sua coleta, com objetivo de minimizar as influências do tempo e da temperatura sobre a amostra (PALM; WESTROPP, 2011).

No exame de sangue pode ser observado leucograma inflamatório, o qual pode estar associado à pielonefrite. A azotemia está presente quando houver obstrução ou de uma doença renal concomitante. A hipercalcemia é um fator que aumenta a pré-disposição ao desenvolvimento do urólito e/ou ao aumento do mesmo e é associada aos urólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  (ADAMS, 2013).

Os urólitos podem ser compostos por um ou mais tipos de minerais, que podem ser depositados em camadas ou simplesmente misturados entre si. Além dos cristais biológicos, outros agentes, como metabólitos de fármacos e corpos estranhos podem estar presentes. Dependendo da composição e da distribuição dos minerais, o urólito pode conter as seguintes camadas: núcleo (região central), pedra, parede e cristais de superfície (Figura 1) (OSBORNE; CLINTON, 1986; ULRICH et al., 1996). Dessa forma, baseando-se no tipo e na quantidade mineral, os urólitos podem ser classificados em simples, mistos ou compostos. São classificados como simples os urólitos com predomínio de um mesmo mineral (maior ou igual a 70%) em uma ou duas de suas camadas, compostos aqueles que apresentam 70% ou mais de dois ou mais minerais distintos em camadas diferentes e mistos aqueles que apresentam camadas com diversos tipos de minerais, sem que haja a predominância de um único mineral (composição menor que 70%) (ULRICH et al., 2008).

Vários métodos podem ser utilizados para avaliar a composição dos urólitos: dois métodos por estimativa (baseando-se no aspecto macroscópico do urólito ou em exames laboratoriais e de imagem) e os métodos de análise qualitativo e quantitativo (BOVEE; McGUIRE, 1984; KOEHLER et al., 2008). A análise qualitativa não permite a determinação percentual dos diferentes minerais presentes e frequentemente falha na detecção de cristais de sílica, xantina (KOEHLER et al., 2008) e de cistina (BOVEE; McGUIRE, 1984). Já a análise quantitativa (método físicos) permitem maior exatidão na identificação e quantificação das substâncias e ainda, classifica-los em simples, mistos ou compostos, além de diferenciar os diversos subgrupos minerais (por exemplo, oxalato de cálcio monohidratado e dihidratado) (LULICH et al., 2004). Esses métodos incluem: a cristalografia óptica, a espectroscopia infravermelha, a difratometria do raio-x, as técnicas dispersivas de energia (EDAX) e outros (BOVEE; McGUIRE, 1984; ULRICH et al., 1996; ARIZA, 2012; SCHERK, 2015).



**Figura 1:** Imagem ilustrativa das disposições das camadas que compõem o urólito.

**Fonte:** <https://vetmed.umn.edu/sites/vetmed.umn.edu/files/interpret-results-urolith.pdf>

Quanto aos exames de imagem, a radiografia simples e contrastada permite avaliar o tamanho dos rins, observar a presença e a quantidade de urólitos nos ureteres e nos rins (LULICH et al., 2004); mas recomenda-se a aplicação de enema anterior à sua realização (HESSE; NEIGER, 2009, PALM; WESTROPP, 2011). A projeção dorso-ventral ou ventro-dorsal permite determinar qual dos ureteres está envolvido ou se ambos, no entanto, as limitações do exame estão na identificação das obstruções, na real localização da obstrução e na identificação de urólitos de pequenas dimensões e/ou radiotransparentes (CAIRES, 2018).

O exame ultrassonográfico do trato urinário se tornou rotina na clínica médica de animais de companhia, pois possibilita obter informações quanto à posição topográfica, as dimensões, a forma, a arquitetura interna, o aspecto da urina e detectar alterações nos ureteres, principalmente na presença de dilatações (CARVALHO, 2014). Este exame também permite identificar os urólitos, suas medidas e sua localização assim como avalia o grau de obstrução (FORRESTER; LEES, 1998; KIHARA et al., 2014; SANTOS et al., 2017). Nos casos de dilatação discreta, pode ser necessário recorrer ao uso do *doppler* para visualizar vascularização renal (NYLAND et al., 2002; GUIMARÃES, 2016; CAIRES, 2018). Ainda no exame ultrassonográfico pode-se identificar a ocorrência da chamada “Síndrome do rim grande e rim pequeno”, típica de cronicidade (PALM; WESTROPP, 2011; PEREIRA et al., 2015).

Caso estes exames não sejam confirmatórios da presença do urólito, pode-se recorrer à tomografia computadorizada (ADAMS, 2013). A administração de contraste intravenoso facilita a identificação das obstruções parciais ou completas. Contudo, deve ser levado em consideração o risco de nefrotoxicidade do contraste durante a realização do exame (BERENT, 2011).

### 2.1.6 Tratamento

O objetivo do tratamento da nefroureterolitíase é tratar a causa de base, evitar o seu crescimento, evitar e/ou reduzir as lesões e prevenir novas formações. O manejo clínico mostra-se efetivo, mas em percentual pequeno de gatos com obstrução ureteral (8 a 17%) (KYLES et al., 2005a). Entretanto, Kyles e colaboradores (2005) juntamente com Defarges e colaboradores (2013), defendem que o manejo clínico deva ser sempre considerado antes de qualquer intervenção cirúrgica invasiva, em virtude das taxas elevadas de complicações (31%) e mortalidade pós operatória (18%). Estudos mais recentes defendem que mesmo nos casos de obstrução parcial, a cirurgia é o tratamento de escolha, pois mesmo que a obstrução seja parcial o rim pode sofrer danos irreversíveis. No entanto, ambos os estudos concordam que a cirurgia apresenta alta taxa de mortalidade (20-30%) e de complicações pós-cirúrgicas (20-40%) (GUIMARÃES, 2016; SANTOS et al., 2017).

Além disso, fatores como tamanho do urólito, localização, duração dos sinais clínicos, a presença ou ausência de cólica renal, alterações bioquímicas graves, evidência de dano renal e de obstrução devem ser considerados antes da escolha da abordagem terapêutica a ser instituída (CHEW et al., 2011). Em estudos realizados por Kyles e colaboradores (2005) e por Berent (2011), a passagem de ureterólitos é baixa, por isso, em muitos casos, o manejo clínico da obstrução ureteral é utilizado principalmente para estabilização do paciente para cirurgia.

Na presença de obstrução ureteral, azotemia e hipercalemia, a terapia dialítica (diálise peritoneal e a hemodiálise) permite a estabilização do paciente antes de qualquer abordagem cirúrgica (SHIPOV; SEGEV, 2013), contudo, não contribui para a descompressão da região de pelve renal (BERENT, 2011).

O tratamento deve ser estabelecido o mais rápido possível, visando a manutenção da função renal. A escolha do tratamento vai depender das características do urólito e dos seus efeitos no animal (LULICH et al., 2011). Se houver suspeita de que o nefrólito seja composto por estruvita, urato ou cistina, e caso não haja indicação para uma remoção imediata, a dissolução clínica é uma opção. Em contrapartida, se os nefrólitos forem de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  e de matriz orgânica, não existe protocolo de dissolução clínica (LANGSTON et al., 2010).

Considerações dietéticas e farmacológicas são ministradas para induzir a subsaturação da urina em cristaloides litogênicos (OSBORNE et al., 1990). A redução da densidade urinária está dentre as primeiras medidas terapêuticas a serem instituídas. Em associação, deve-se também, estimular a ingestão hídrica ao colocar mais recipientes de água espalhados pelo ambiente, fontes de água ou oferecendo ração úmida para o animal (JUNIOR; CAMOZZI, 2017).

A restauração do volume hídrico, do desequilíbrio eletrolítico e ácido-base associados ao manejo da uremia e da dor desempenham um papel importante na gestão da nefroureterolítase, bem como o monitoramento do paciente visando evitar quadros de crises agudas (PALM; WESTROPP, 2011; GUIMARÃES, 2016; JUNIOR; CAMOZZI, 2017).

## 2.2 Nutracêuticos

O termo nutracêutico vem da combinação das palavras “nutrição” e “farmacêutica”, que corresponde aos alimentos que proporcionam benefícios à saúde (HUNGENHOLTZ; SMID, 2002). A filosofia por trás dos nutracêuticos é usada para descrever produtos nutritivos derivados de alimentos, contendo a forma concentrada de um composto bioativo em doses que excedam aquelas que poderiam ser obtidas do alimento *in natura* (BROWER, 1998).

Em virtude deste termo “nutracêutico” não estar ainda devidamente regulamentado, este ainda encontra-se vinculado às legislações de alimentos funcionais (PIMENTEL et al., 2005) conforme a Resolução nº18 a qual estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde (ANVISA, 1999a) e a Resolução nº19, de 30 de abril de 1999 que estabelece as alegações de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde) (ANVISA, 1999b). Além disso, estes podem ainda ser vinculados às seguintes portarias: Portaria SVS/MS nº 32/98 (Regulamenta Suplementos Vitamínicos e/ou Minerais) e a Portaria SVS/MS nº31/98 (Regulamenta Alimentos Adicionados de Nutrientes Essenciais) (CARVALHO, 2004; STRINGHETA et al., 2007).

No Brasil - como definição mais consensual - diz-se que o nutracêutico não é uma droga ou um alimento, mas sim uma substância de ocorrência natural com evidente efeito benéfico à saúde que faça parte, como ingrediente, de alimentos específicos, alimentos funcionais ou suplementos alimentares, projetados pela indústria farmacêutica ou alimentícia, em formas variadas de apresentação (CARVALHO, 2004; MORAES; COLLA, 2006). Os nutracêuticos podem ser classificados em diferentes grupos, de acordo com a sua fonte alimentar, sua propriedade funcional e a sua natureza química (SULERIA et al., 2015), tornando esta classificação uma ferramenta valiosa em termos de planejamento terapêutico (STRINGHETA, 2007; KOKATE et al., 2009).

a) Fonte alimentar - como fonte alimentar os nutracêuticos podem ser classificados em três grupos: vegetal (ex.: licopeno), animal (ex.: DHA- Ácido Docosa-Hexanóico), bactérias e leveduras (ex.: *Bifidobacterium bifidum*).

b) Propriedade funcional – os nutracêuticos com propriedades funcionais são aqueles que apresentam propriedades fisiológicas provadas ou pretendidas como por exemplo antioxidantes,

antibacteriano, hipotensivo, anti-inflamatório, anti-carcinogênico, protetor ósseo, hipocolesterolemico (CARDOSO; OLIVEIRA, 2008).

c) Natureza química – nesta terceira classe, os nutracêuticos são agrupados de acordo com suas características químicas e moleculares, como por exemplo: isoprenoides/terpenoides (carotenoides), compostos fenólicos (isoflavonas), carboidratos, derivados polissacarídeos (fibras), oligossacarídeos, ácido ascórbico, ácidos graxos poli-insaturados (ômega<sub>3</sub>), minerais (cálcio), proteínas e aminoácidos (MORAES; COLLA, 2006; STRINGUETA, 2007).

Em resumo, o nutracêutico é um produto elaborado a partir de um alimento que é comercializado em formas farmacêuticas e que apresentam propriedades fisiológicas benéficas contra diversas doenças (MAZZA, 2000).

### **2.2.1 Magnésio**

O íon magnésio ( $Mg^{2+}$ ) representa o segundo cátion intracelular mais abundante no organismo é essencial para diversas reações bioquímicas, e atua como cofator para mais de 300 reações enzimáticas importantes envolvendo quinases, metabolismo celular, síntese de proteínas e de DNA (LUKASKI, 2004; DOUSDAMPANIS et al., 2014), ativação de ATPase, modula o transporte transmembranar de cálcio, de sódio e potássio (ALEXANDER et al., 2008). Além disso, participa da excitabilidade neuromuscular e da estabilização da membrana celular pela regulação de canais iônicos que são essenciais para a proliferação celular e apoptose (YOLCU et al., 2016).

Cerca de 70% deste cátion encontra-se no esqueleto, enquanto o restante fica distribuído principalmente nos tecidos moles com metabolismo elevado (músculos, cérebro, coração, rins e fígado) os quais dependem de um perfeito equilíbrio entre o cálcio e  $Mg^{2+}$ . Dessa forma, é possível compreender o porquê da importância da manutenção de sua homeostase (LEHNINGER, 1986; HAYS; SWENSON, 1996).

Sua atuação na estrutura óssea mineral é em conjunto com o cálcio e o fosfato, e participa dos processos de troca desses minerais entre o osso e os tecidos. Atua ainda na regulação da ossificação, no equilíbrio fosfocálcico, na fixação adequada de cálcio – impedindo sua deposição em forma de urólitos, na diminuição da solubilidade do fosfato de cálcio e na regulação do nível de cálcio por meio de ação indireta sobre as glândulas paratireoides, uma vez que estimula a secreção e ação periférica do paratormônio (BRILLA; LOMBARDI, 1995). Em humanos, a utilização do hidróxido de  $Mg^{2+}$  em pacientes com nefrolitíase recorrente, mostrou promover uma redução significativa na taxa de recorrência (VAGELLI et al., 1998), pois ao ser excretado na urina, ele atua inibindo a cristalização, nucleação e crescimento do cristal de  $CaC_2O_4$  (AMARO et al., 2005). Por isso, a

avaliação da sua concentração urinária é a mais recomendada para avaliar a ocorrência de deficiência (BOHL; VOLPE, 2002).

A absorção de  $Mg^{2+}$  se dá no intestino e ocorre tanto por transporte transcelular ativo como por paracelular passivo (SONG et al., 2009). Em humanos, alguns fármacos, como os inibidores da bomba de prótons, podem prejudicar a absorção gastrointestinal de  $Mg^{2+}$  em virtude do seu efeito redutor do pH do lúmen intestinal (PERAZELLA, 2013). Apesar de um estudo realizado em felinos por Gould e colaboradores (2016) ter concluído que, após 60 dias de uso de omeprazol, não houve redução dos níveis séricos de  $Mg^{2+}$ , cálcio e vitamina B12, ainda pouco se sabe sobre seu uso a mais longo prazo (ROSOL; CAPEN, 1997).

Os rins conservam boa parte do  $Mg^{2+}$ , sua forma livre é filtrada no glomérulo, reabsorvido no túbulo proximal e na alça de Henle, e em seguida eliminado na urina. Em condições carenciais, há um aumento na reabsorção tubular e o inverso também ocorre na presença de excesso de  $Mg^{2+}$  corporal (hipermagnesemia) (AHLUWALIA, 2004). Essa excreção pode ser exacerbada causando uma hipomagnesemia, nos pacientes diabéticos, a exemplo do que ocorre em pacientes humanos (NAIR et al., 2012). Apesar de nos felinos hiperglicêmicos esse não ser um achado comum, a sua concentração sérica deve ser monitorada sempre que possível, principalmente na presença de arritmias, hipocalemia ou hipocalcemia refratárias (BOYSEN, 2008).

Nos felinos idosos pode haver um requerimento maior de  $Mg^{2+}$  na dieta em virtude da ocorrência de complicações com a função renal que cursem em aumento da TFG e em consequente hipomagnesemia (HAND, 2000). As manifestações clínicas de deficiência de  $Mg^{2+}$  se assemelham muito às observadas em humanos e incluem lesões de pele, hiperirritabilidade, disfunções musculares, calcificação de tecidos moles, arritmia cardíaca, tremores generalizados, entre outros (LEHNINGER, 1986; HAYS; SWENSON, 1996).

O  $Mg^{2+}$  está presente em diversos alimentos, especialmente nos cereais integrais, legumes, verduras de folhas verdes escuras e castanha do Brasil que são as principais fontes primárias. Outros alimentos tais como frutas, carnes, peixes e outros vegetais possuem níveis intermediários de  $Mg^{2+}$  (MIRMIRAN et al., 2012; CARDOSO et al., 2017). Podemos ainda encontrar o  $Mg^{2+}$  na forma de sal como o cloreto de  $Mg^{2+}$ , aspartato de  $Mg^{2+}$ , citrato de  $Mg^{2+}$ , treonato de  $Mg^{2+}$  (capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica). Outra forma comercial muito utilizada principalmente para mialgia em pacientes humanos é o dimalato de  $Mg^{2+}$  (associação de duas moléculas de ácido málico); ou ainda na forma quelatada a qual difere daquelas dos íons livres, pois têm suas características químicas e físicas modificadas, protegendo-os da influência dos agentes externos e tornando-o resistente à dissociação dos componentes e dando-lhes estabilidade química, acarretando em melhor absorção intestinal (WOLF, 2017).

### 2.2.2 Resveratrol

O resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-droxi-estilbeno) é um composto fenólico, do tipo estilbeno, da classe dos polifenóis não flavonoides encontrados em diversas plantas, porém em maior quantidade na *Vitis vinifera* (uva roxa), também conhecida como parreira a qual é muito cultivada na Europa para produção de vinho. Sua produção se dá por meio do metabolismo secundário destas plantas expostas (casca) a situações de infestação fúngica (*Botrytis cinerea*, *Plasmopora viticola*), dano mecânico ou fatores climáticos, como geadas ou irradiação de luz ultravioleta (BERTELLI et al., 2009; JALILI et al., 2017), onde estas vão sintetizar uma fitoalexina (para proteção da planta contra danos externos) denominada resveratrol. Este por sua vez, apresenta-se sob duas formas isômeras: trans-resveratrol e cis-resveratrol (ZHU et al., 2011). O trans-resveratrol é rapidamente convertido em cis-resveratrol por altas temperaturas ou pH baixo. Embora o cis-resveratrol seja menos biologicamente ativo do que o trans-resveratrol, ele também possui propriedades favoráveis à saúde (VIAN et al., 2005; PERRONE et al., 2017).

A palavra resveratrol vem do latim, em que “res” significa “que vem de”, “veratrum” que é a planta da qual o composto foi isolado pela primeira vez, e “ol” que indica a presença do grupo álcool em sua estrutura molecular (HARIKUMAR; AGGARWAL, 2008). O resveratrol foi isolado pela primeira vez a partir das raízes do lírio heléboro-branco (*Veratum grandiflorum*) em 1940 e, posteriormente das raízes *knotweed* japonês ou bambú mexicano (*Polygonum cuspidatum*) em 1963. Em 1992, foi descoberto o seu efeito cardioprotetor nos consumidores de vinho tinto, em um estudo apelidado de “O Paradoxo Francês”, onde foi sugerido que a dieta dos franceses, consumidores frequentes de vinho tinto e de uma alimentação rica em gordura saturada e com pouca prática de exercício apresentavam pouca predisposição para desenvolver doenças cardiovasculares, com incidência de infartos 40% inferior ao restante dos povos europeus (LASTRA; VILLEGAS, 2007; SEFÓRA; DE ANGELI, 2013; ALVES, 2015).

A partir dessa observação, chegou-se à conclusão que o consumo de forma leve a moderada de vinho tinto rico em resveratrol, está associado a uma modulação genética favorável das proteínas fibrinolíticas que aumentam a fibrinólise das células endoteliais que estão localizadas na superfície do endotélio e assim promove efeito protetor cardiovascular (BERTELLI et al., 2009; LIPPI et al., 2010). O efeito protetor no coração e nos vasos também é atribuído à sua ação vasodilatadora arterial, a qual é mediada pela estimulação da produção de óxido nítrico diretamente pelos canais de  $K^+/Ca^{2+}$  e inibe a agregação plaquetária e a liberação do ácido araquidônico por macrófagos (DOLINSKY; DYCK, 2014) e ainda; reduz a síntese de lipídios (lipoproteína de baixa densidade [LDL]) e de

eicosanoides, os quais são implicados na promoção da inflamação e da aterosclerose em humanos (NABAVI, 2014).

Dentre os efeitos que trazem benefícios à saúde, pode-se citar a sua potente ação antioxidante, quelante de espécies reativas de oxigênio (EROs), retardo no envelhecimento celular por meio da ativação da sirtuína-1 deacetilase (SIRT-1). Proteína esta que está associada à regulação de várias funções celulares, incluindo apoptose, biogênese mitocondrial, inflamação, metabolismo de glicose/lipídios, autofagia e adaptações ao estresse celular, através da desacetilação das proteínas alvo (KITADA; KOYA, 2013). Demonstrou-se ainda que o mesmo possui características anti-cancerígena, quimiopreventiva e neuroprotetora (TIMMERS et al., 2011; CATALGOL et al., 2012).

Em estudos realizados em ratos, após indução de glomerulonefrite, o resveratrol mostrou apresentar também efeito protetor sobre os rins ao reduzir as manifestações clínicas da síndrome nefrótica, causada pela proteinúria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia (NIHEI et al., 2001). O mesmo efeito renoprotetor pode ser observado em estudo semelhante, mas dessa vez induzindo a nefrotoxicidade com a administração da ciclosporina e gentamicina (CHANDER et al., 2005) na isquemia renal de reperfusão (GIOVANNINI et al., 2001), na nefrite resultante da ação de anticorpos anti-membrana basal glomerular (NIHEI et al., 2001) e no dano oxidativo ao DNA renal induzido pelo brometo de potássio (CADENAS; BARJA, 1999).

O resveratrol apresenta boa biodisponibilidade quando administrado por via oral e é encontrado predominantemente em tecidos como o fígado e os rins (VITRAC et al., 2003; MENG et al., 2004), no entanto, sua meia-vida foi descrita como curta no organismo de camundongos (8 a 14 minutos) e de humanos (30 a 60 minutos) (BRITO, 2007). Sua principal via de eliminação é a renal (70% a 98%) (BAUR; SINCLAIR, 2006; CHACHAY et al., 2011).

### **2.2.3 Vitamina K**

A vitamina K além de ser uma vitamina lipossolúvel também é um cofator essencial para a coagulação do sangue, pois intervém nos processos de síntese de protrombina e dos fatores de coagulação II, VII, IX e X (KANEKI et al., 2006). A denominação “vitamina K” deriva da primeira letra da palavra dinamarquesa koagulation (DUTRA, 1998). Em 1939, Dam e Doisy isolaram-na da alfafa, determinando sua estrutura: 2 metil-3phytyl-1,4naftoquinona (DORES et al., 2001).

Ela está presente em alimentos animais e vegetais, com a maior concentração nas folhas verde escura e desempenha uma importante função na qual atua como cofator para a carboxilação de resíduos específicos de ácido glutâmico para formar o ácido gama carboxiglutâmico (GLA), aminoácido que está presente nos fatores de coagulação e que apresenta-se ligado ao cálcio,

regulando a disposição deste na matriz óssea como parte da osteocalcina (proteína do osso). O GLA esta presente na matriz extracelular e nos fluidos corporais promovendo fortes ligações entre as proteínas e os íons de cálcio. A atividade biológica da vitamina K envolve modificação pós-traducional dos resíduos de ácido glutâmico (extremidade amino-terminal) por ação de uma carboxilação da vitamina k-dependente (VKD). Esta carboxilação fornece um segundo grupo carboxila, que permite a quelatação do cálcio e funciona como ponte entre os fatores de coagulação e a bicamada fosfolipídica, local onde ocorre a ativação dos fatores de coagulação (ELDER et al., 2006; BOOTH, 2009; HOLZER et al., 2010; VERMEER, 2012).

Fisiologicamente, a vitamina K entra na circulação sanguínea após ser transportada para o fígado, para que ocorra a síntese dos fatores de coagulação, e parte desta fração é transportada para os tecidos extra-hepáticos, como o osso (VERMEER, 2012).

A vitamina K apresenta isoformas estruturalmente semelhantes e lipossolúveis que têm como base o mesmo anel naftoquinona, mas que difere nas suas cadeias laterais, com exceção da vitamina K<sub>3</sub> a qual é isenta desta cadeia. Inclusa nestas isoformas estão: a filoquinona (K<sub>1</sub>), presente nas folhas verdes; a menaquinona (K<sub>2</sub>), sintetizada por bactérias da microbiota intestinal e com variações que vão MK-4 a MK-13 (série de vitaminas designadas MK-n, sendo “n” o número de resíduos isoprenoides); e a menadiona (K<sub>3</sub>), forma sintética da vitamina K a ser convertida em K<sub>2</sub> no intestino. Como todos os mamíferos, cães e gatos necessitam desta vitamina para o funcionamento adequado do seu metabolismo (MOURÃO et al., 2005; CASE et al., 2011; AZUMA et al., 2013).

As principais lipoproteínas transportadoras de vitamina K são os triglicérides. Após ser absorvidas por difusão na porção distal do intestino delgado e do cólon, na célula da mucosa intestinal, K<sub>1</sub> e K<sub>2</sub> ligam-se aos quilomícrons e são transportadas até os hepatócitos por via linfática, necessitando de bile e suco pancreático para o seu máximo aproveitamento. Sua distribuição para os demais tecidos se dá por meio de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e quilomícrons, uma vez que não existe proteína ligadora de vitamina K específica no plasma (DUTRA, 1998; DORES et al, 2001). Alguns fatores podem interferir na sua absorção tais como doença que causam má absorção gastrointestinal, secreção biliar deficiente, ingestão insuficiente, uso de anticoagulantes cumarínicos, nutrição parenteral e ingestão de altas doses de vitaminas A e E (antagonistas da vitamina K) (MOURÃO et al., 2005).

Independentemente da quantidade ingerida, aproximadamente 20% da vitamina K é excretada via urinária, enquanto que entre 40 e 50% é eliminada nas fezes. Esse catabolismo demonstra a rápida depleção das reservas hepáticas de vitamina K em paciente humanos que fazem uso de uma dieta pobre em vitamina K (MELCHIOR, 2006). Sua concentração plasmática não se correlaciona com o estado nutricional, pois esta é dependente da ingestão recente (24 horas) (BOOTH; SUTTIE,

1998).

Em pacientes humanos idosos demonstrou-se que a baixa ingestão de  $K_1$  está associada ao aumento do risco de fratura de fêmur. Entretanto, a vitamina  $K_2$  exerce uma influência mais forte e poderosa no osso do que a vitamina  $K_1$ , pois esta é uma reguladora transcricional específica dos genes do tecido ósseo que atuam por meio do recetor SXR para favorecer a expressão de marcadores de formação óssea com atividade osteoblástica, aumentando o processo de formação de osso e diminuindo a perda óssea (IWAMOTO et al., 2006; AZUMA et al., 2013).

Dessa forma, a vitamina  $K_2$  atua impedindo a aceleração da reabsorção óssea, mantendo estável a formação do osso, reduzindo a perda óssea e prevenindo a diminuição da força do osso longo (IWAMOTO et al., 2006). Ela não só estimula a formação óssea como também suprime a reabsorção óssea osteoclástica (IWAMOTO et al., 2006; MCCORMICK, 2007). Associado a isso, há atuação na reabsorção renal de cálcio ao retardar o aumento dos níveis séricos de paratormônio, e consequente, a perda óssea (IWAMOTO et al., 2006; TASCI et al., 2011).

### 2.2.4 Ômega 3

Os ácidos graxos são cadeias de hidrocarbonetos com número variável de átomos de carbono, são classificados quanto ao número de carbonos presentes na cadeia, o número de ligações duplas bem como a localização da primeira ligação dupla. Tal conhecimento é importante porque a sua estrutura está intimamente ligada aos seus efeitos sobre o metabolismo celular. As famílias ômega-3 e ômega-6 recebem essa denominação em virtude da primeira dupla ligação da cadeia estar entre o terceiro e o quarto carbono, ou entre o sexto e o sétimo carbono, respectivamente (FREEMAN, 2010).

Estes ácidos graxos poli-insaturados desempenham diversas funções as quais geram benefícios à saúde. Uma boa parte dos seus efeitos benéficos são atribuídos ao metabolismo dos ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) e docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3), pertencentes à família ômega 3, o que os tornam nutracêuticos de grande interesse terapêutico na Medicina e na Veterinária (BAUER, 2011). Estes, juntamente com o ômega 6, são considerados ácidos graxos essenciais, pois cães e gatos não os sintetizam (SIMOPOULOS, 2005; NRC, 2006).

A suplementação com EPA e DHA desperta grande interesse devido ao seu potencial de modulação do sistema imunológico, pois quando ocorre uma lesão celular, estes são liberados das membranas celulares pelas fosfolipases, e transformados em eicosanoides pelas enzimas lipoxigenase e cicloxigenase no interstício formando os eicosanoides prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos

(TORREJON et al., 2007; CALDER, 2008; FREEMAN, 2010). Uma vez incorporados à membrana celular, este agirá sobre a integridade, fluidez e na sinalização (CALDER, 2008).

Nos alimentos comerciais, a quantidade adicionada é muito variável e, associado a isso, vários produtos apresentam apenas semente ou óleo de linhaça na formulação como fonte de ômega-3. Apesar da linhaça apresentar funções orgânicas, estas não estão relacionadas com imunomodulação e produção de eicosanoides, pois esta ação é restrita somente ao EPA e ao DHA (ZAINI et al., 2014). Sendo assim, nesta condição de ausência de suplementação de EPA e DHA torna-se improvável algum efeito sobre a inflamação ou imunomodulação (REINHART, 1995).

O ácido araquidônico, da família ômega 6, origina eicosanoides como as prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), o tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), a prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) e leucotrienos B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), os quais são potentes mediadores inflamatórios e imunossupressores. Por outro lado, a liberação de EPA e DHA produzirá eicosanoides de menor atividade inflamatória e não imunossupressores como a prostaglandina E<sub>3</sub> (PGE<sub>3</sub>), o tromboxano A<sub>3</sub> (TXA<sub>3</sub>) e o leucotrieno B<sub>5</sub> (LTB<sub>5</sub>) (VAUGHN et al., 1994; CALDER; GRIMBLE, 2002).

O EPA e o ácido araquidônico competem pelas mesmas vias enzimáticas na síntese de eicosanoides e é aí que reside seu potencial terapêutico, pois a suplementação de EPA influencia sua disponibilidade nas membranas, o que estimula a produção de eicosanoides com efeito anti-inflamatório e imunológico (VAUGHN et al., 1994; NRC, 2006; TREVIZAN; KESSLER, 2009).

Devido a limitações enzimáticas (deficiência das enzimas  $\Delta$ -6-desaturase e elongase), cães e gatos não realizam eficientemente a conversão de ácido  $\alpha$ -linolênico em EPA e DHA, portanto, necessitam ingeri-los para obterem seus benefícios (FREEMAN, 2010). Além dos seus benefícios anti-inflamatórios e imunomoduladores, outros efeitos benéficos também são atribuídos à suplementação destes ácidos graxos, tais como ação cardioprotetora, neuroprotetora, proteção da estrutura e função retiniana, controle da proteinúria, controle da progressão das doenças inflamatórias crônicas e cutâneas em processos alérgicos e nas neoplasias (CARCIOFI et al., 2002; FREEMAN, 2010; BAUER, 2011).

Deve-se ter cuidado com suplementações excessivas, pois esta pode acarretar na ocorrência de efeitos colaterais como vômito, diarreia, anorexia, ganho de peso, peroxidação dos lipídios, redução da agregação plaquetária (redução da agregação plaquetária em felinos e agravamento dos quadros de trombocitopenia pré-existent) e, mais raramente, pancreatite. No entanto, tais efeitos são considerados de baixa incidência e dose-dependentes (LENOX; BAUER, 2013). Nos felinos, os sinais de intoxicação são mais comuns que nos cães devido à dieta baseada em peixes e, por isso, alguns animais apresentam anorexia, cegueira, ataxia e convulsão (PETERSON; TALCOTT, 2006).

A dose ideal é variável, porém a administração de 40mg/kg/dia de EPA e 25mg/kg/dia de

DHA em cães e gatos vem sendo a mais recomendada por diversos autores (FREEMAN; RUSH, 2006; FREEMAN, 2010).

A metodologia, bem como os resultados desta dissertação serão apresentados na forma de capítulo, de forma que o capítulo corresponda a um artigo científico. O capítulo I foi confeccionado nos moldes do periódico BMC Veterinary Research (ISSN: 1297-9716).

### 3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ADAMS, L.G. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 61, n. 4, p. 212–216, 2013. DOI: [10.1080/00480169.2013.775691](https://doi.org/10.1080/00480169.2013.775691)

ALLEN, J.T.; VAUGHN, E.D.; GILLENWATER, J.Y. The effect of indomethacin on renal blood flow and ureteral pressure in unilateral ureteral obstruction in awake dogs. **Investigative Urology**, v. 15, n. 4, p. 324-327, Janeiro 1978. PMID: 627475

ALBASAN, H.; LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A.; LEKCHAROENSUK, C.; ULRICH, L.K.; CARPENTER, K.A. Effects of storage time and temperature on pH, specific gravity, and crystal formation in urine samples from dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 2, p. 176-179, February 2003. DOI: [10.2460/javma.2003.222.176](https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.176)

AHLUWALIA, N. Aging, nutrition and immune function. **The Journal of Nutrition Health & Aging**, v. 8, n. 1, p. 2-6, 2004. PMID: 14730362.

ALVES, L.C.A. **O resveratrol como molécula antienvhecimento**. 2015. 69f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde de Lisboa, Lisboa, 2015.

ALEXANDER, R.T.; HOENDEROP, J.G.; BINDELS, R.J. Molecular Determinants of Magnesium Homeostasis: Insights from Human Disease. **Journal of The American Society of Nephrology**, v. 19, n. 8, p. 1451-1458, Agosto 2008. <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2008010098>

AMARO, C.R.P.R.; AMARO, J.L.; GOLDBERG, J. Comportamento do magnésio urinário em pacientes com litíase renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 27, n. 3, p. 146-149, Janeiro 2005.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Resolução RDC nº 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos para registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e ou de saúde em sua rotulagem. D.O.U., Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de maio de 1999a.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Resolução RDC nº 18, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos, constante do anexo desta portaria. D.O.U., Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de maio de 1999b.

ARIZA, P.C. **Técnicas de análises da composição de urólitos**. 2012. 46f. Dissertação (Mestrado) – Universidade federal de Goiás, Goiânia, 2012.

AZUMA, K.; OUCHI, Y.; INOUE, S. Vitamin K: Novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. **Geriatrics Gerontology International**. v. 14, n. 1, p. 1-7, Janeiro 2014. [DOI: 10.1111/ggi.12060](https://doi.org/10.1111/ggi.12060)

BARTGES, J.W.; FINCO, D.R.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; BARSANTI, J.A.; BROWN, S.A. Pathophysiology of urethral obstruction. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 26, n. 2, p. 255–264, Março 1996. PMID: 8711861

BARTGES, J.; KIRK, C.; LANE, I.F. Update: Management of calcium oxalate uroliths in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 34, n. 4, p. 969-987, Julho 2004. [DOI: 10.1016/j.cvsm.2004.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.03.011)

BARTGES, J.; KIRK, C. Nutrition and urolithiasis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, n. 5, Outubro 2007. <https://doi.org/10.1016/S1098-612X-07-00170-2>

BARTGES, J. Urinary Saturation and Urolithiasis. In: **Uma actualização científica para uma abordagem segura, eficaz e simples da Urolítiase Felina**. Lisboa: Nestlé Purina, p. 1-13, 2011.

BARTGES, J.W.; KIRK, C.A.; COX, S.K.; MOYERS, T.D. Influence of acidifying or alkalinizing diets on bone mineral density and urine relative supersaturation with calcium oxalate and struvite in healthy cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 10, p. 1347-1352, Outubro 2013. [DOI: 10.2460/ajvr.74.10.1347](https://doi.org/10.2460/ajvr.74.10.1347)

BAUER, J.E. Therapeutic use of fish oils in companion animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 239, n. 11, p. 1441-1451, Dezembro 2011. [DOI: 10.2460/javma.239.11.1441](https://doi.org/10.2460/javma.239.11.1441)

BAUR, J.; SINCLAIR, D.; Therapeutic potencial of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature Review Drug Discover**, v.5, n.6, p. 493-506, Junho 2006. [DOI: 10.1038/nrd2060](https://doi.org/10.1038/nrd2060)

BERENT, A.C. Ureteral obstructions in dogs and cats: A review of traditional and new interventional diagnostic and therapeutic options. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 21, n. 2, p. 86-103, Abril 2011. [DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00628.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00628.x)

BERTELLI, A.A.; DAS, D.K.; GRAPES, W. Resveratrol and cardiovascular health. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 31, n. 6, p. 503-512, Dezembro 2009. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.09.001>

BRILLA, L.R.; LOMBARDI, V.P. Magnesium in sports physiology and performance. In: WOLINSKI, I.; DRISKELL, A. editors. **Sports nutrition: minerals and electrolytes**. Boca Raton: CRC Press, p. 18-20, 1995.

BRITO, P.M. **Papel do resveratrol no contexto da prevenção da aterosclerose: mecanismos moleculares envolvidos na apoptose e proliferação celular**. 2007. 181f. Tese (Doutorado) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2007.

BOHL, C.H.; VOLPE, S.L. Magnesium and exercise. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 6, n. 42, p. 533-563, 2002. <https://doi.org/10.1080/20024091054247>

BOOTH, S.L.; SUTTIE, J.W. Dietary intake and adequacy of vitamin K. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 128, n. 5, p. 785-788, Maio 1998. [DOI: 10.1093/jn/128.5.785](https://doi.org/10.1093/jn/128.5.785)

BOOTH, S.L. Roles for vitamin K beyond coagulation. **Annual review of nutrition**, v. 29, n. 1, p. 89–110, 2009. [DOI:10.1146/annurev-nutr-080508-141217](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141217)

BROWER, V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? **Nature biotechnology**, New York, v. 16, n. 8, p. 728-731, Agosto 1998. [DOI: 10.1038/nbt0898-728](https://doi.org/10.1038/nbt0898-728)

BROWN, S.A. Symmetric dimethylarginine (SDMA): new biomarker of renal function in cats and dogs. **International Renal Interest Society**, p. 2, 2016. Disponível em: [http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-symmetric-dimethylarginine-pdf\\_220116-final.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-symmetric-dimethylarginine-pdf_220116-final.pdf)

BOVEE, K.C.; MCGUIRE, T. Qualitative and quantitative analysis of uroliths in dogs: definitive determination of chemical type. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.185, n.9, p.983-987, 1984.

BOYSEN, S.R. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. In: **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 3, p. 699-717, 2008. [DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.001)

CADENAS, S.; BARJA, G. Resveratrol, melantonin, vitamin E and PBN protect against renal oxidative DNA damage induced by the kidney carcinogen KBrO<sub>3</sub>. **Free Radic. Biology and Medicine**, v. 26, n. 11, p. 1531-1537, Junho 1999. [DOI: 10.1016/s0891-5849\(99\)00019-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00019-2)

CAIRES, M.E.H.A. **Estudo de prevalência da nefrolitíase e ureterolitíase diagnosticada por ecografia em gatos com e sem doença renal crônica**. 2018. 92f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018.

CALDER, P.C.; GRIMBLE, R.F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, supl. 3, p. 14-19, Agosto 2002. [DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601478](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601478)

CALDER, P.C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. **Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids**, Edinburgh, v. 79, n. 3-5, p. 101-108, Set./Nov., 2008. [DOI: 10.1016/j.plefa.2008.09.016](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.09.016)

CANNON, A.B.; WESTROPP, J.L.; RUBY, A.L.; KASS, P.H. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 4, p. 570-576, Agosto 2007. [DOI: 10.2460/javma.231.4.570](https://doi.org/10.2460/javma.231.4.570)

CARCIOFI, A.C.; BAZOLLI, R.S.; PRADA, F. Ácidos graxos poliinsaturados n<sup>3</sup> e n<sup>6</sup> na alimentação de cães e gatos. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 268-277, Janeiro 2002. [DOI: https://doi.org/10.36440/recmvz.v5i3.3293](https://doi.org/10.36440/recmvz.v5i3.3293)

CARDOSO A.L.; OLIVEIRA G.G. Alimentos Funcionais. **Jornal Eletrônico**, n. 5, p. 1-6, Junho 2008. Disponível: [https://www.mobilizadores.org.br/wp-content/uploads/2014/05/texto\\_alimentos\\_funcionais\\_conceito-5363c728887c6.pdf](https://www.mobilizadores.org.br/wp-content/uploads/2014/05/texto_alimentos_funcionais_conceito-5363c728887c6.pdf)

CARDOSO, B.R.; DUARTE, G.B.S.; REIS, B.Z.; COZZOLINO, S.M.F. Brazil nuts: Nutritional composition, health benefits and safety aspects. **Food Research International**, v. 100, n. 2, p. 9-18, Outubro 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.08.036>.

CARVALHO, J.E. **Toxicidade pré-clínica:** fitoterápicos e alimentos com propriedades funcionais ou de saúde. 2004. Disponível em: <<http://www.abma.com.br/2004/notes/2005.pdf>>. Acesso em: 22 de julho 2020.

CARVALHO, M.B. Semiologia do Sistema Urinário. In: FEITOSA, F.L.F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico.** 3ªed. São Paulo: Roca, cap. 4, p. 779-810, 2014.

CASE, L.P.; DARISTOTLE, L.; HAYEK, M.G.; RAASCH, M.F. **Canine and Feline Nutrition - E-Book: A Resource for Companion Animal Professionals.** 3ªed. Estados Unidos: Mosby Elsevier, p. 562, 2011.

CATALGOL, B.; BATIREL, S.; TAGA, Y.; OZER, N.K. Resveratrol: French paradox revisited. **Front Pharmacology.** v. 173, n. 3, p. 141, Julho 2012. DOI: [10.3389/fphar.2012.00141](https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00141)

CHANDER, V.; TIRKEY, N.; CHOPRA, K. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin protects against cyclosporine-induced nephrotoxicity through nitric oxide dependent mechanism. **Toxicology,** v. 210, n. 1, p. 55-64, Maio 2005. DOI: [10.1016/j.tox.2005.01.011](https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.01.011)

CHACHAY, S.V.; KIRKPATRICK, C.M.J.; HICKMAN, J.I.; FERGUSON, M.; PRINS, B.J.; MARTIN, H.J. Resveratrol–pills to replace a healthy diet? **British Journal of clinical Pharmacology.** v. 72, n. 1, p. 27-38, Julho 2011. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2011.03966.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03966.x)

CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P.; SCHENCK, P. Urianalysis. In: **Canine and Feline Nephrology and Urology.** Elsevier Saunders, 2ªed., p. 1-31, 2011.

DINIZ, F.M. ; SOUZA, M.F.S. ; ROSSIT, S.M. ; MOTA, F.C.D. ; ALVES, A.E. Nefrolitíase associada à hidronefrose tratada cirurgicamente. **Veterinária notícias,** v. 22, n. 1, p. 38-42, Jan-Jun 2016.

DOLINSKY, V.W.; DYCK, J.R. Experimental Studies of the Molecular Pathways Regulated by Exercise and Resveratrol in Heart, Skeletal Muscle and the Vasculature. **Molecules,** v.19, n. 9, p. 14919-14947, Setembro 2014. DOI: [10.3390/molecules190914919](https://doi.org/10.3390/molecules190914919)

DOMINGOS, F.; SERRA, A. História da litíase urinária: os primórdios da nefrologia. **Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão,** v.18, n.3, p.143-153, 2004. Disponível em: <https://docplayer.com.br/28762365-Historia-da-litise-urinaria-os-primordios-da-nefrologia.html>  
Acesso em: 22 de Julho de 2020.

DORES, S. M. C.; PAIVA, S. A. R.; CAMPANA, A. O. Vitamina K: metabolismo e nutrição. **Revista de Nutrição,** v. 14, n. 3, Setembro – Dezembro 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732001000300007>

DOUSDAMPANIS, P.; TRIGKA, K.; FOURTOUNAS, C. Hypomagnesemia, chronic kidney disease and cardiovascular mortality: Pronounced association but unproven causation. **Hemodialysis International,** v. 18, n. 4, p. 730-739, Março 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12159>.

DUTRA-DE-OLIVEIRA, J.E.; MARCHINI, J.S. Ciências nutricionais – Aprendendo a Aprender. São Paulo: Sarvier, 2ªed., p. 15-18, 1998.

ELDER, S.J.; HAYTOWITZ, D.B.; HOWE, J.; PETERSON, J.W.; BOOTH, S.L. Vitamin K contents of meat, dairy, and fast food in the U.S. diet. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** v. 54, n. 2, p. 463-467, Janeiro 2006. DOI: [10.1021/jf052400h](https://doi.org/10.1021/jf052400h)

EVAN, A.P.; COE, F.L.; RITTLING, S.R.; BLEDSOE, S.M.; SHAO, Y.; LINGEMAN, J.E.; WORCESTER, E.M. Apatite plaque particles in inner medulla of kidneys of calcium oxalate stone formers: osteopontin localization. **Kidney International**, v. 68, n. 1, p. 145-154, Julho 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00388.x>

FISHER, J.R.; LANE, I.F.; STOKES, J. Acute Postrenal Azotemia: Etiology, Clinicopathology, and Pathophysiology. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 31, n. 11, p. 520-533, Novembro 2009.

FORRESTER, S.D.; LEES, G.E. Nefropatias e ureteropatias. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING, R.G. **Manual Saunders: Clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, cap. 8, p. 901-925, 1998.

FREEMAN, L.M.; RUSH, J.E.; KEHAYIAS, J.J. et al. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 440-448, 1998.

FREEMAN, L.M.; RUSH, J.E. Cardiovascular diseases: nutritional modulation. In: **Encyclopedia of canine clinical nutrition**. Paris: Aniwa SAS, p. 335-367, 2006.

FREEMAN, L.M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease, **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, p. 462-470, Julho 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00968.x>

GRAUER, G. Manifestações clínicas dos distúrbios urinários; Urolíase canina. In: NELSON, R.; COUTO, G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4ª. ed. Elsevier. cap. 41, p. 611-616, 2010.

GIOVANNINI, L.; MIGLIORI, M.; LONGONI, B.M.; DAS, D.K.; BERTELLI, A.A.; PANCICHI, V.; FILIPPI, C.; BERTELLI, A. Resveratrol, a polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidneys. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**. v. 37, n. 3, p. 262-270, 2001. DOI: [10.1097/00005344-200103000-00004](https://doi.org/10.1097/00005344-200103000-00004)

GOULD, E.; CLEMENTS, C.; REED, A.; GIORI, L.; STEINER, J.M.; LIDBURY, J.A.; SUCHODOLSKI, J.S.; BRAND, M.; MOYERS, T.; EMERY, L.; TOLBERT, M.K. A prospective, placebo-controlled pilot evaluation of the effect of omeprazole on serum calcium, magnesium, cobalamin, gastrin concentrations, and bone in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 30, n. 3, p.779-786, 2016.

GUIMARÃES, F.S.S.F. **Bypass ureteral subcutâneo: estudo retrospectivo**. 2016. 100f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

HAND, M.S.; THATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L. Clinical Nutrition in Small Animals. In: **Small Animal Clinical Nutrition**. 5ªed., cap. 8, p. 157-190, 2000.

HARIKUMAR, K.B.; AGGARWAL, B.B. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. **Cell Cycle published online**. Londres. v. 7, p. 1020-1035, Abril. 2008.

HAYS, V.W.; SWENSON, M.J. Ossos e Minerais. In: SWENSON, M.J.; REECE, W.O. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**, 11ªed., Guanabara Koogan, cap. 29, p. 471-487, 1996.

HESSE, A.; NEIGER, R. **Urinary Stones in Small Animal Medicine: A Colour Handbook**. CRC Press 1ªed, London, cap. 6, p. 45-50, 2009.

HOLZER, G.; GRASSE, A.V.; ZEHETMAYER, S.; BENCUR, P.; BIEGLMAYER, C.; MANNHALTER, C. Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) gene mutations in osteoporosis: A pilot study. **Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine**, v. 156, n. 1, p. 37-44, 2010. [DOI:10.1016/j.trsl.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2010.05.005)

HOUSTON, D.M.; VANSTONE, N.P.; MOORE, A.E.; WEESE, H.E.; WEESE, J.S. Evaluation of 21 426 feline bladder urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre (1998-2014). **Canadian Veterinary Journal**, v. 57, n. 2, p. 196-201, Fevereiro 2016. PMID: 26834273

HUNGENHOLTZ, J.; SMID, E.J. Nutraceutical production with food-grade microorganisms. **Current Opinion in Biotechnology**. v. 13, n. 5, p. 497-507, Outubro 2002. [DOI: 10.1016/s0958-1669\(02\)00367-1](https://doi.org/10.1016/s0958-1669(02)00367-1)

IWAMOTO, J.; TAKEDA, T.; SATO, Y. Effects of vitamin K<sub>2</sub> on the development of osteopenia in rats as the models of osteoporosis. **Yonsei medical journal**, v. 47, n. 2, p. 157-166, 2006. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2687623&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

JALILI, C.; MAKALANI, F.; ROSHANKHAH, S.; SOHRABI, K.; SALAHSHOOR, M.R. Protective effect of resveratrol against morphine damage to kidneys of mice. **Internacional Journal of Morphology**, Iran, v.35, n. 12 , p. 1409-1415, 2017.

JUNIOR, A.R.; CAMOZZI, R.B. Doença do Trato Urinário Inferior dos Felinos – Cistite Intersticial. In: JERICÓ, M.M.; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1ªed. Rio de Janeiro: Roca, cap. 9, p. 88-92, 2017.

KANEKI, M.; HOSOI, T.; OUCHI, Y.; ORIMO, H. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 22, n. 7-8, p. 845-52, 2006. [DOI:10.1016/j.nut.2006.05.003](https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.05.003)

KEALY, J.K. O abdomen. In: KEALY, J.K.; McALLISTER, H.; GRAHAM, J.P. **Radiografia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. 5ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 5, p. 126-172, 2012.

KHAN, A.M.; SULLIVAN, L.; McCABE, E.; LEVY, D.; VASAN, R.S.; WANG, T.J. Lack of association between serum magnesium and the risks of hypertension and cardiovascular disease. **American Heart Journal**, [s.l.], v. 160, n. 4, p.715-720, Outubro 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.036>

KLAHR, S.; HARRIS, K.P. Obstructive uropathy. In: SELDIN, D.W.; GIEBISCH, G.G. (eds): **The Kidney**, New York: Raven Press, p. 982, 1992.

KIHARA, M.T.; BUENO, C.M.; FILGUEIRA, F.G.F.; AVANTE, M.L.; ROLEMBERG, D.S.; RODRIGUES, B.C.; MORAES, P.C.; CANOLA, J.C. **Diagnóstico radiográfico de litíase ureteral**

em felino - relato de caso, 2014. Disponível em: <[http://www.infoteca.inf.br//smarty/templates/arquivos\\_template/upload\\_arquivos/acervo/docs/33.pdf](http://www.infoteca.inf.br//smarty/templates/arquivos_template/upload_arquivos/acervo/docs/33.pdf)>. Acesso em: 31 julho de 2020.

KIM, H.W.; CHEW, B.P.; WONG, T.S.; PARK, J.S.; WENG, B.B.; BYRNE, K.M.; HAYEK, M.G.; REINHART, G.A. Modulation of humoral and cell-mediated immune responses by dietary lutein in cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 73, n. 3-4, p. 331-341, Março 2000. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(00\)00152-5](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(00)00152-5)

KITADA, M.; KOYA, D. Renal protective effects of resveratrol. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**, p. 7, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/568093>

KOEHLER, L. A.; OSBORNE, C. A.; BUETTNER, M. T.; LULICH, J. P.; BEHNKE, R. Canine uroliths: frequently asked questions and their answers. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.39, p.161-181, 2008. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195-5616\(08\)00161-7](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195-5616(08)00161-7)>. Acesso em: 13 set. 2020. DOI: [10.1016/j.cvsm.2008.09.007](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.007).

KOKATE, C.K.; PUROHIT, A.P.; GOKHALE, S.B. **Pharmacognosy**. 4ªed. Nirali Prakashan, p.161-164, 2009.

KYLES, A.E.; HARDIE, E.M.; WOODEN, B.G.; ADIN, C.A.; STONE, E.A.; GREGORY, C.R.; MATHEWS, K.G.; COWGILL, L.D.; VADEN, S.; NYLAND, T.G.; LING, G.V. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 6, p. 932-936, 2005. DOI: [10.2460/javma.2005.226.932](https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.932)

KYLES, A.E.; WESTROPP, J.L. Management of feline ureteroliths. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. (Eds.), **Kirk's current veterinary therapy XIV**, St. Louis: Elsevier Saunders, 14ªed., p. 931-935, 2008.

LANGSTON, C. Acute Kidney Injury. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.; CÔTE, E. (Eds.), **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Elsevier, 8ªed., p. 1919-1934, 2017.

LANGSTON, C.; GISSELMAN, K.; PALMA, D.; MCCUE, J. Methods of urolith removal. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, v. 32, n. 6, E. 1-7, 2010. PMID: 20949423

LASTRA, C.; VILLEGAS, I.; Resveratrol as an antioxidante and pro-oxidant agent: mechanism and clinical implications. **Biochemical Society Transactions**, v.35, n. 5, p. 1156-1160, 2007. DOI: [10.1042/BST0351156](https://doi.org/10.1042/BST0351156)

LEKCHAROENSUK, C., OSBORNE, C.A, LULICH, J.P., ALBASAN, H., ULRICH, L.K., KOEHLER, L.A, CARPENTER, K.A., SWANSON, L.L.; PEDERSON, L.A. Trends in the frequency of calcium oxalate uroliths in the upper urinary tract of cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 41, n. 1, p. 39-46, 2004. DOI: [10.5326/0410039](https://doi.org/10.5326/0410039)

LENOX, C.E.; BAUER, J.E. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 2, p. 217-226, 2013. DOI: [10.1111/jvim.12033](https://doi.org/10.1111/jvim.12033)

LI, D.Y.; DENG, Y.L.; SUN, B.H. Taurine protected kidney from oxidative injury through mitochondrial-linked pathway in a rat model of nephrolithiasis. **Urological Research**, v. 37, n. 4, p.

211-220, 2009. [DOI: 10.1007/s00240-009-0197-1](https://doi.org/10.1007/s00240-009-0197-1)

LIESKE, J.C.; RULE, A.D.; KRAMBECK, A.E.; WILLIAMS, J.C.; BERGSTRALH, E.J.; MEHTA, R.A.; MOYER, T.P. Stone composition as a function of age and sex. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 12, p. 2141–2146, 2014. [DOI: 10.2215/ CJN. 0566 0614](https://doi.org/10.2215/CJN.0566.0614)

LIPPI, G.; FRANCHINI, M.; FAVALORO, E.J.; TARGHER, G. Moderate red wine consumption and cardiocascular disease risk: beyond the “french paradox”. **Seminars in Thrombosis & Hemóstases**. v.36, n.1, p. 59-70, 2010. [DOI: 10.1055/s-0030-1248725](https://doi.org/10.1055/s-0030-1248725)

LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A.; BARTGES, J.W. Distúrbios do trato urinário inferior dos caninos. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 176, p. 1841-1877, 2004.

LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A. Epidemiological shifts in feline urolith type [versão eletrônica]. In: **State of the stone: Hill’s Symposium on Lower Urinary Tract Disease**, Sunny Isles Beach, Florida, USA, p. 13-18. April, 2007. Disponível em: <[http://www.hillsvet.it/data/files/file\\_286\\_GENERAL.pdf](http://www.hillsvet.it/data/files/file_286_GENERAL.pdf)>. Avesso em: 20 de maio de 2020.

LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A.; ALBASAN, H. Canine and feline urolithiasis: diagnosis, treatment, and prevention. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. (Eds.), **Nephrology and Urology of Small Animals**, Oxford: Wiley-Blackwel, p. 687-706, 2011.

LUKASKI, H.C. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. **Nutrition**, v. 20, n. 7-8, p. 632-644, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.04.001>

MACPHAIL, M.C. Cirurgia do Rim e Ureter. In: FOSSUM, W.T. **Cirurgia de pequenos animais**. 4ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 25, p. 726-729, 2014.

MAZZA, G. **Alimentos funcionales: aspectos bioquímicos y de procesado**. Zaragoza: Editora Acribia, p. 28-32, 2000.

MELCHIOR, C. Nutrição e anticoagulantes orais – implicações clínicas. **Instituto de Metabolismo e Nutrição**, 2006.

MENG, X.; MALIAKAL, P.; LU, H.; LEE, M.J.; YANG, C. Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 4, p. 935-942, 2004. [DOI: 10.1021/jf030582e](https://doi.org/10.1021/jf030582e)

MERCK. **Manual Merck de Veterinária**. 10ªed. São Paulo: Roca, cap. 12, p. 65-68, 2013.

MIRMIRAN, P.; SHAB-BIDAR, S.; HOSSEINI-ESFAHANI, F.; ASGHARI, G.; HOSSEINPOUR-NIAZI, S.; AZIZI, F. Magnesium intake and prevalence of metabolic syndrome in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. **Public Health Nutrition**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 693-701, Janeiro 2012. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1368980011002941>.

MITTAL, R.D.; KUMAR, R. Gut-inhabiting bacterium Oxalobacter formigenes: role in calcium oxalate urolithiasis. **Journal of Endourology**, v. 18, n. 5, p. 418–424, 2004. [DOI: 10.1089/ 08927 79041271706](https://doi.org/10.1089/0892779041271706)

MORAES, F.P.; COLLA, L.M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Farmacêutica**, v. 3, n. 2, p. 99-112, 2006. [DOI: 10.5216/ref.v3i2.2082](https://doi.org/10.5216/ref.v3i2.2082)  
MORAILLON, R.; LEGEAY, Y.; BOUSSARIE, D. **Manual Elsevier de Veterinária: Diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos**. 7ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 4, p. 46-49, 2013.

MOURÃO, D.M.; SALES, N.S.; COELHO, S.B.; SANTANA, H.M.P. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 4, p. 529-539, 2005.

MCCORMICK, R.K. Osteoporosis: Integrating Biomarkers and Other Diagnostic Correlates into the Management of Bone Fragility, **Scientific Review of Alternative Medicine**. v. 12, n. 2, 2007. PMID: 17604458

NABAVI, S.F. Resveratrol and stroke: from chemistry to medicine. **Current Neurovascular Research**, v. 14, n. 4, p. 390-397, 2014.

NAIR, A.V.; HOCHER, B.; VERKAART, S.; VAN ZEELAND, F.; PFAB, T.; SLOWINSKI, T.; CHEN, Y.; SCHLINGMANN, K.P.; SCHALLER, A.; GALLATI, S.; BINDELS, R.J.; KONRAD, M.; HOENDEROP, J.G. Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. **Proceedings of The National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 109, n. 28, p.11324-11329, Julho 2012. Proceedings of the National Academy of Sciences. [DOI: 10.1073/pnas.1113811109](https://doi.org/10.1073/pnas.1113811109)

NATIONAL RESEARCH COUNCIL - NRC. **Nutrient requirements of dogs and cats**. Washington: National Academy, p. 398, 2006.

NEWMAN, S.J.; Sistema Urinário. In: McGAVIN, M.D.; ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 8, p. 613-691, 2009.

NIHEI, T.; MIURA, Y.; YAGASAKI, K. Inhibitory effect of resveratrol on proteinuria, hypoalbuminemia and hyperlipidemia in nephritic rats. **Life Sciences**, v. 68, p. 2845-2852, 2001. [DOI: 10.1016/s0024-3205\(01\)01061-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01061-x)

NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S.; HERRGESELL, E.J.; WISNER, E.R. Urinary tract. In: NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**, 2ªed., Philadelphia: Elsevier, cap. 11, p. 158-195, 2002.

OHMAN, S.; LARSSON, L. Evidence for Randall's plaques to be the origin of primary renal stones. **Medical Hypotheses**, v. 39, n. 4, p. 360-363, 1992. [DOI: 10.1016/0306-9877\(92\)90062-h](https://doi.org/10.1016/0306-9877(92)90062-h)

OSBORNE, C.A.; CLINTON, C.W. Urolithiasis. terms and concepts. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.16, n.1, p.3-17, 1986. DOI: [10.1016/s0195-5616\(86\)50001-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(86)50001-2)

OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; BARTGES, J.W.; FELICE, L.J. Medical dissolution and prevention of canine and feline uroliths: diagnostic and therapeutic caveats. **Veterinary Record**, v. 127, n. 15, p. 369-373, 1990. PMID: 2260250

OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; BARTGES, J.W.; UNGER, L.K.; THUMCHAI, R.; KOEHLER, L.A.; BIRD, K.A.; FELICE, L.J. Canine and feline urolithiasis: relationship of ethiopatogenesis to

treatment and prevention. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Williams & Wilkins, p. 798-888, 1995.

OSBORNE, C.A.; BARTGES, J.W.; LULICH, J.P.; POLZIN, D.J.; ALLEN, T.A. Canine urolithiasis. In: HAND, M.S.; TATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L.; ROUDEBUSH, P. **Small Animal Clinical Nutrition**. 4<sup>a</sup>ed. Mark Morris Institute, Missouri, p. 605-688, 2000.

OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; SWANSON, C.V.T.; ALBASAN, H. Drug induced urolithiasis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, St. Paul, v. 39, n. 1, p. 55-63, 2009a. [DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.09.004](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.004)

OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; KRUGER, J.M.; ULRICH, L.K.; KOEHLER, L.A. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to 2007: perspectives from the Minnesota Urolith Center. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 39, n. 1, p. 183-197, 2009b. [DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.09.011](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.011)

PALM, C.; WESTROPP, J. Cats and calcium oxalate. Strategies for managing lower and upper tract stone disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 9, p. 651-660, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.018>

PENNINCK, D.; D'ANJOU, M. Kidneys and Ureters. In: PENNINCK, D.; D'ANJOU, M. **Atlas of small animal ultrasonography**. 2<sup>a</sup>ed., Blackwell publishing, cap. 10, p. 331-336, 2008.

PERAZELLA, M.A. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. **Kidney International**, [s.l.], v. 83, n. 4, p. 553-556, 2013. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.462>

PEREIRA, C.O.; COSTA, F.V.A.; BAVARESCO, A.Z.; GOUVÊA, A.S. Ureterolitíase por oxalato de cálcio em gato. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, p. 1-4, 2015. ISSN 1679-9216

PERRONE, D.; FUGGETTA, M.P.; ARDITO, F.; COTTARELLI, A.; FILIPPIS, A.; RAVAGNAN, G.; MARIA, S.; MUZIO, L. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) and its properties in oral diseases. **Experimental and Therapeutic Medicine**. v.14, n. 1, p.3-9, 2017. [DOI: 10.3892/etm.2017.4472](https://doi.org/10.3892/etm.2017.4472)

PIMENTA, M. M.; RECHE-JÚNIOR, A.; FREITAS, M. F.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K. Estudo da ocorrência de litíase renal e ureteral em gatos com doença renal crônica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 6, p. 555-561, 2014.

PIMENTEL, C.V.M.B.; FRANCKI, V.M.; GOLLÜCKE, A.P.B. **Alimentos funcionais: introdução as principais substâncias bioativas em alimentos**. São Paulo: Varela, cap. 3, p. 95, 2005.

PETERSON, M.E.; TALCOTT, P.A. Mercury. In: PETERSON, M.E.; TALCOTT, P.A. **Small Animal Toxicology**, 3<sup>a</sup>ed. St. Louis: Saunders, cap. 57, p. 822-829, 2006.

QUIMBY, J.M.; DOWERS, K.; HERNDON, A.K.; RANDALL, E.K. Renal pelvic and ureteral ultrasonographic characteristics of cats with chronic kidney disease in comparison with normal cats, and cats with pyelonephritis or ureteral obstruction. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 8, p. 784-790, Julho 2016. [DOI: 10.1177/1098612X16656910](https://doi.org/10.1177/1098612X16656910)

REINHART, G.A. Canine dietary fatty acid ratio and tissue eicosanoid production. In: **American College of Veterinary Internal Medicine, 13, Annual Veterinary Medical Forum (ACVIM)**,

*Proceedings...* Florida, p. 22-25, 1995.

REY, M.L.S.; PERNAS, G.S. Tratamento da urolitíase canina. In: CORTADELLAS, O. **Manual de nefrologia e urologia clínica canina e felina**. 2ªed., São Paulo: MedVet, cap. 19, p. 211-222, 2012.

ROBINSON, M.R.; NORRIS, RD.; SUR, R.L.; PREMINGER, G.M. Urolithiasis: not just a 2-legged animal disease. **Journal of Urology**, v. 179, n. 1, p. 46-52, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.123>

ROSOL, T.J.; CAPEN, C.C. Calcium-Regulating Hormones and Diseases of Abnormal Mineral (Calcium, Phosphorus, Magnesium) Metabolism. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, 5ªed., Academic Press, cap. 15, p. 619-702, 1997.

ROSS, S.J.; OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P.; POLZIN, D.J.; ULRICH, L.K.; KOEHLER, L.A.; BIRD, K.A.; SWANSON, L.L. Canine and feline nephrolithiasis. Epidemiology, detection, and management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, n. 1, p. 231-250, 1999. DOI: [10.1016/s0195-5616\(99\)50013-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(99)50013-2)

SAKHAEE, K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. **Kidney International**, v. 75, n. 6, p. 585-595, 2009. DOI: [10.1038/ki.2008.626](https://doi.org/10.1038/ki.2008.626)

SANTOS, C.R.G.R.; SILVA, S.L.; JÚNIOR, A.R.C.; CARRASCO, L.P.S.; MOREIRA, C.M.R.; SOUZA, H.J.M. Uso de glucagon no manejo de obstrução ureteral em um gato com doença renal crônica: relato de caso. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 39, n. 4, p. 292-299, 2017. DOI: [10.29374/2527-2179.bjvm018717](https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm018717)

SARICA, K.; ALTAY, B.; ERTURHAN, S. Effect of being overweight on stone-forming risk factors. **Urology**, v. 71, n. 5, p. 771-775, 2008. DOI: [10.1016/j.urology.2007.11.164](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.164)

SÉFORA, S.M.; DE ANGELIS, P.M.C. Mecanismo moleculares de ação anti -antiflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 617-1626, 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722013000400020>.

SEGEV, G.; LIVNE, H.; RANEN, E.; LAVY, E. Urethral obstruction in cats: Predisposing factors, clinical, clinicopathological characteristics and prognosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 2, p. 101-108, 2011. DOI: [10.1016/j.jfms.2010.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.10.006)

SIMOPOULOS, A.P. Omega-3 polyunsaturated. In: CABALLERO, B.; ALLEN, L.; PRENTICE, A. **Encyclopaedia of human nutrition**. Oxford, UK: Elsevier, cap. 8, p. 205-219, 2005.

SHIPOV, A.; SEGEV, G. Ureteral Obstruction on Dogs and Cats. **Israel Journal of Veterinary Medicine**, v. 68, n. 2, p. 71-77, 2013.

SCHERK, M. Distúrbios do trato urinário: Trato urinário superior. In: LITTLE, S.E. **O gato: Medicina interna**. 1ªed. Rio de Janeiro: Roca, cap. 15, p. 278-2280, 2015.

SONG, Y.; HSU, Y.H.; NIU, T.; MANSON, J.A.; BURING, E.J.; LIU, S. Common genetic variants of the ion channel transient receptor potential membrane melastatin 6 and 7 (TRPM6 and TRPM7), magnesium intake, and risk of type 2 diabetes in women. **Bmc Medical Genetics**, v. 10, n. 4, p. 196-

208, 2009. [DOI: 10.1186/1471-2350-10-4](https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-4)

SOUZA, R.; ZAGGO, E.; MONTEIRO, R.C.P. Hidronefrose por Obstrução de Ureter em Gato: Relato de Caso. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Ano XIII, n. 25, 2015. ISSN:1679-7353

SOUSA, G.A.S; ALVES, F.S.; PAZ, G.M.; ANDRADE, M.B.; COELHO, N.G.D. Doença do Trato Urinário Inferior dos Felinos. In: **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia: Medicina de Felinos**, Belo Horizonte: MVZ, n. 82, P. 113-116, 2016.

SULERIA, H.A.R.; OSBORNE, S.; MASCI, P.; GOBE, G. Marine-Based Nutraceuticals: An Innovative Trend in the Food and Supplement Industries. **Marine Drugs**, v. 13, n. 10, p. 6336-6351, 2015. [DOI: 10.3390/md13106336](https://doi.org/10.3390/md13106336)

SUTHERLAND-SMITH, J. Bexiga e Uretra. In: PENNINCK, D.; D'ANJOU, M.A. **Ultrassonografia de Pequenos Animais**. 1ªed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 11, p. 363-381, 2011.

STOLLER, M.L.; MENG, M.V.; ABRAHAMS, H.M.; KANE, J.P. The primary stone event: a new hypothesis involving a vascular etiology. **The Journal of Urology**, v. 171, n. 5, p. 1920-1924, 2004. [DOI: 10.1097/01.ju.0000120291.90839.49](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000120291.90839.49)

STRINGHETA P. C.; OLIVEIRA, T. T.; GOMES, R. C.; AMARAL, M. P. H.; CARVALHO, A. F.; VILELA, M. A. P. Políticas de saúde e alegações de propriedades funcionais e de saúde para alimentos no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 25-52, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000200004>.

TASCI, AG.; BILGILI, H.; ALTUNAY, H.; GECIT, M.R.; KESKIN, D. Prospective evaluation of Vitamin K2, Raloxifene and their co-administration in osteoporotic rats. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 4, p. 270–277, 2011. [DOI:10.1016/j.ejps.2011.04.019](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.04.019)

TIMMERS, S.; KONINGS, E.; BILET, L.; HOUTKOOPER, R.H.; VAN DE WEIJER, T.; GOOSSENS, G.H; HOEKS, J.; VAN DER KRIEKEN, S.; RYU, D.; KERSTEN, S.; MOONEN-KORNIPS, E.; HESSELINK, M.K.C.; KUNZ, I.; SCHRAUWEN-HINDERLING, V.B.; BLAAK, E.; AUWERX, J.; SCHRAUWEN, P. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. **Cell Metabolism**. v. 14, n. 5, p. 612-622, 2011. [DOI: 10.1016/j.cmet.2011.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.002)

TORREJON, C.; JUNG, U.J.; DECKELBAUM, R.J. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: actions and molecular mechanisms. **Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids**, v. 77, n. 5-6, p. 319-326, 2007. [DOI: 10.1016/j.plefa.2007.10.014](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.10.014)

TREVIZAN, L.; KESSLER, A.M. Lipídeos na nutrição de cães e gatos: metabolismo, fontes e uso em dietas práticas e terapêuticas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Brasília, v. 38, n. 1, p. 15-25, 2009. <https://doi.org/10.1590/S1516-35982009001300002>

ULRICH, L. K.; BIRD, K. A.; KOEHLER, L. A.; SWANSON, L. Urolith analysis: submission, methods, and interpretation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n.2, p.393-400, 1996. DOI: [10.1016/s0195-5616\(96\)50218-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(96)50218-4)

- ULRICH, L. K.; OSBORNE, C. A.; COKLEY, A.; LULICH, J. P. Changing paradigms in the frequency and management of canine compound uroliths. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.39, p.41-53, 2008. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195-5616\(08\)00163-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195-5616(08)00163-0)>. Acesso em: 13 set. 2020. DOI: [10.1016/j.cvsm.2008.09.009](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.009)
- VAGELLI, G.; CALABRESE, G.; PRATESI, G.; MAZZOTTA, A.; GONELLA, M. Magnesium hydroxide in idiopathic calcium nephrolithiasis. **Minerva Urology Nefrology**. v. 50, n. 1, p. 113-114, 1998. PMID: 9578670
- VAUGHN, D.M.; REINHART, G.A.; SWAIM, S.F.; LAUTEN, S.D.; GARNER, C.A.; BOUDREAUX, M.K.; SPANO, J.S.; HOFFMAN, C.E.; CONNER, B. Evaluation of effects of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. **Veterinary Dermatology**, v. 5, n. 4, p. 163-173, 1994. DOI: [10.1111/j.1365-3164.1994.tb00028.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.1994.tb00028.x)
- VERKOELEN, C.F. Crystal retention in renal stone disease: a crucial role for the glycosaminoglycan hyaluronan. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 6, p. 1673-1687. 2006. DOI: [10.1681/ASN.2006010088](https://doi.org/10.1681/ASN.2006010088)
- VERMEER, C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. **Food & Nutrition Research**. v. 56, n. 1, p. 1-6, 2012. DOI:[10.3402/fnr.v56i0.5329](https://doi.org/10.3402/fnr.v56i0.5329)
- VIAN, M.A.; TAMAO, V.; GALLET, S.; COULOMB, P.O.; LACOMBE, J.M. Simple and rapid method for cis and trans resveratrol and piceid isomers determination in wine by high-performance liquid chromatography using Chromolith columns. **Journal of Chromatography A.**, v. 1085, n. 2, p. 224-229, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.05.083>
- VITRAC, X.; DESMOULIÈRE, A.; BROUILLAUD, B.; KRISA, S.; DEFFIEUX, G.; BARTHE, N.; ROSENBAUM, J.; MÉRILLON, J.M. Distribution of [<sup>14</sup>C]-trans- resveratrol, a cancer chemo preventive polyphenol, in mouse tissues after oral administration. **Life Sciences.**, v.72, n. 20, p. 2219-2233, 2003. DOI: [10.1016/s0024-3205\(03\)00096-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00096-1)
- WEESE, J.S.; WEESE, H.E.; ROUSSEAU, J. Identification of Oxalobacter formigenes in the faeces of healthy cats. **Letters in Applied Microbiology**, v. 49, n. 6, p. 800-802, 2009. DOI: [10.1111/j.1472-765X.2009.02722.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2009.02722.x)
- WOLF, M.T.F. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 29, n. 2, p. 187-198, 2017. <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0000000000000450>.
- WORCESTER, E.M. Inhibitors of stone formation. **Seminars in Nephrology**, v. 16, n. 5, p. 474-486, 1996. PMID: 8890402
- WORMSER, C.; CLARKE, D.L.; ARONSON, L.R. Outcomes of ureteral surgery and ureteral stenting on cats: 117 cases (2006-2014). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 248, n. 5, p. 518-525, 2016. DOI: [10.2460/javma.248.5.518](https://doi.org/10.2460/javma.248.5.518)
- YOLCU, M.; IPEK, E.; YILDIRIM, E.; RIFAT, U.F.; TURKMEN, S.; SERTCELİK, A.; OZEN, Y. The relationship between elevated magnesium levels and coronary artery ectasia. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 27, n. 5, p. 294-298, 2016. <http://dx.doi.org/10.5830/cvja-2016-023>
- ZAID, M.S.; BERENT, A.C.; WEISSE, C.; CACERES, A. Feline ureteral strictures: 10 cases (2007-

2009). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 222-229, 2011. [DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.0679.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0679.x)

ZAINE, L.; MONTI, M.; VASCONCELLOS, R.S. Nutracêuticos imunomoduladores com potencial uso clínico para cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 4, p. 2513-2530, 2014. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2014v35n4Suplp2513>

ZHU, X.; LIU, Q.; WANG, M.; LIANG, M.; YANG, X.; XU, X.; QIU, J. Activation of SIRT1 by resveratrol inhibits TNF- $\alpha$  induced inflammation in fibroblasts. **PloS one**, v. 6, n. 11, p. 27081, 2011.

## CAPÍTULO I

BMC Veterinary Research

### **Avaliação da Eficácia Terapêutica de Nutracêuticos na Dissolução de Nefrólitos em Gatos (*Felis catus*, Linnaeus, 1758)**

Rosemar de Almeida Freitas\*, Bruno Ricardo Soares Alberigi da Silva, Alexandre José Rodrigues Bendas, Cristiano Chaves Pessoa da Veiga, Mário dos Santos Filho and Vivian de Assunção Nogueira Carvalho

\*Correspondence: [roseafreitasvet@gmail.com](mailto:roseafreitasvet@gmail.com)

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Km 07, Zona Rural, BR-465, Seropédica - RJ, 23890-000

#### **Abstract**

**Background:** A nefrolitíase é uma afecção frequentemente observada na espécie felina, com ou sem doença renal crônica concomitante, constituindo a maior causa de obstrução ureteral e causando lesões progressivas ao parênquima renal. Cerca de 90% dos nefrólitos são compostos por oxalato de cálcio, não passíveis de dissolução, e sua incidência aumentou substancialmente nos últimos anos, juntamente com sua recorrência. Existem alimentos funcionais conhecidos como nutracêuticos que proporcionam benefícios à saúde, como a renoproteção. Em função destes benefícios e da alta prevalência da nefrolitíase na espécie felina, o presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica da associação de alguns destes nutracêuticos na dissolução destes nefrólitos. Neste estudo, 51 felinos com nefrolitíase foram divididos em dois grupos: controle (12 animais) e estudo (39 animais), onde os animais do grupo controle receberam um placebo e o grupo de estudo a formulação nutracêutica. Foram realizados exames laboratoriais (sangue e urina) e de imagem (ultrassonografia) foram em intervalos de 30 dias. Para análise da eficácia do tratamento, com o composto nutracêutico (magnésio quelato, resveratrol, vitamina K<sub>2</sub>, ácido docosahexaenóico – DHA e ácido eicosapentaenóico – EPA)

entre os grupos, a prevalência de nefrólitos nos rins direito e esquerdo e a prevalência de nefrólitos entre as faixas etárias, foi utilizada a análise de variância (ANOVA). Para testar a relação da diminuição dos nefrólitos com as concentrações séricas de magnésio, creatinina e ureia foram conduzidos testes de correlação de Pearson e todas as análises foram conduzidas no R (*R for Windows 4.0.3*) com o auxílio da interface gráfica RStudio (v1.3.1093) e o uso dos pacotes FSA v0.8.31; car v3.0-10; agricolae v1.3-3.

**Results:** Com relação aos resultados obtidos, o número de fêmeas (70,6%) foi superior ao de machos (29,4%). A faixa etária entre 11 e 15 anos teve maior prevalência (39,2%). Os felinos sem raça definida superaram as demais raças (96%). Na avaliação do escore de condição corporal (ECC), 60,8% dos felinos encontravam-se dentro do peso ideal. Em relação à saúde intestinal, apenas 4% apresentavam doença inflamatória intestinal. A análise de variância mostrou que houve diferença significativa entre o diâmetro dos nefrólitos e o período do tratamento, indicando redução dos nefrólitos ao longo do tempo. Não foi possível identificar significância estatística da prevalência dos nefrólitos entre as faixas etárias. A análise de correlação de Pearson entre a variação do diâmetro dos nefrólitos e as variações das concentrações séricas de magnésio, creatinina e ureia não evidenciou diferenças significativas; e não foi detectada diferença significativa entre os diâmetros dos nefrólitos e sua presença nos rins direito e esquerdo.

**Conclusion:** O composto nutracêutico mostrou-se eficiente na dissolução de nefrólitos em felinos e que tempo de uso demonstrou não influenciar, negativamente, na clínica e/ou nos exames laboratoriais durante todo o período do tratamento.

**Keywords:** Gato, urólitos, sistema urinário, produtos naturais, suplemento alimentar, alimentos funcionais.

## Background

A nefrolitíase ocorre com frequência em felinos é a maior causa de obstrução ureteral nesta espécie. Estes nefrólitos podem se formar a partir da precipitação de íons litogênicos em condições de supersaturação urinária, de lesão ou inflamação renal, de pH urinário favorável, entre outros fatores predisponentes [10, 78]. Em um estudo, retrospectivo, realizado no *Minnesota Urolith Center*, no período de 2011 a 2018, do total de 127,161 urólitos de felinos analisados, 41,2% foram de oxalato de cálcio ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$ ) [4]. Segundo Robinson e colaboradores (2008), nos felinos, aproximadamente 90% dos nefrólitos e ureterólitos apresentam esta mesma composição, enquanto que outros autores estimam um percentual ainda maior (98%) [12, 36, 21] e apenas uma pequena parcela seja de origem mista ( $\text{CaC}_2\text{O}_4$  e fosfato ou urato ou estruvita).

Diversas teorias foram propostas para explicar a fisiopatologia do desenvolvimento das litíases e sabe-se que não existe um processo único que possa ser aplicado a todos os tipos de urólitos e de pacientes [87, 74]. No entanto, não há dúvidas quanto às suas influências negativas, já que sua presença pode alterar a fisiologia e a morfologia do trato urinário, em virtude do seu potencial em causar processos inflamatórios locais [37]. Sabe-se que o sistema urinário tem como uma de suas funções, a eliminação de metabólitos, no entanto, parte destes são menos solúveis e podem precipitar-se na urina sob a forma de cristais. Estes cristais, por sua vez, acumulam-se no trato urinário onde poderão combinar-se com outros compostos, culminando na formação dos urólitos [6]. Quanto à migração destes urólitos até o ureter, vários são os fatores envolvidos tais como o tamanho, a forma, a presença de áreas de estreitamento do lúmen ureteral, a pressão hidrostática da urina proximal ao ureterólito, o espasmo ureteral, a inflamação e o edema no local do ureterólito. Na ocorrência de obstrução ureteral o aumento da pressão é transmitido até o espaço de Bowman [9, 89, 20] e, à medida que a pressão ureteral aumenta, há também um aumento do fluxo sanguíneo renal com consequente liberação de prostaglandinas vasodiladoras que reduzem a resistência da arteríola aferente [5, 9]. Durante esta fase, a taxa de filtração glomerular reduz, levando ao quadro de perda de função do órgão e podendo levar o paciente a óbito [46, 3].

As manifestações clínicas associadas à nefroureterolitíase são variáveis e estão frequentemente relacionadas com a velocidade em que se desenvolve a obstrução. Além disso, alguns animais podem apresentar-se assintomáticos no momento do diagnóstico. No entanto, quando há obstrução e a mesma for de forma aguda, as alterações morfoestruturais dos rins podem ser menos extensas, mais o paciente pode ir a óbito em virtude do rápido acúmulo de toxinas urêmicas [85].

Apesar do exame quantitativo do nefrólito e/ou ureterólito ser necessário para definir a sua composição mineral, é possível um diagnóstico preditivo diante da associação de evidências obtidas por meio de exames de imagem e da localização topográfica [74]. A radiografia simples e contrastada permite avaliar o tamanho dos rins e observar a quantidade de urólitos presentes [60], enquanto que o exame

ultrassonográfico possibilita obter informações quanto à posição topográfica, as dimensões, a forma, a arquitetura interna, o aspecto da urina e detectar alterações nos ureteres, principalmente na presença de dilatações [26, 48, 85]. Nos casos de dilatação discreta, pode ser necessário recorrer ao uso do *doppler* para visualizar vascularização renal [38, 19]. Caso estes exames não sejam confirmatórios da presença do urólito, pode-se recorrer à tomografia computadorizada [2]. A administração de contraste intravenoso facilita a identificação das obstruções parciais ou completas. Contudo, deve ser levado em consideração o risco de nefrotoxicidade do contraste durante a realização do exame [14]. Na análise dos urólitos para determinação da sua composição mineral, a forma mais confiável é através cristalografia óptica, espectrofotometria infravermelha ou difração por raio-x [43, 88].

O objetivo do tratamento é tratar a causa de base que levou ao surgimento do urólito, evitar o seu crescimento, evitar e/ou reduzir as lesões e prevenir novas formações. Estudos mais recentes defendem que mesmo nos casos de obstrução parcial, a cirurgia é o tratamento de escolha, pois mesmo que a obstrução seja parcial o rim pode sofrer danos irreversíveis. No entanto, deve-se levar em consideração a alta taxa de mortalidade (20-30%) e de complicações pós-cirúrgicas (20-40%) [38, 85, 57, 59]. Além disso, fatores como tamanho do urólito, localização, duração dos sinais clínicos, a presença ou ausência de cólica renal, alterações bioquímicas graves, evidência de dano renal e de obstrução devem ser considerados antes da escolha da abordagem terapêutica a ser instituída [28].

O nutracêutico vem da combinação das palavras “nutrição” e “farmacêutica”, que corresponde a alimentos que proporcionam benefícios à saúde [24]. A filosofia por trás dos nutracêuticos é usada para descrever produtos nutritivos derivados de alimentos, contendo a forma concentrada de um composto bioativo em doses que excedam aquelas que poderiam ser obtidas do alimento *in natura* [17]. Os nutracêuticos podem ser classificados em diferentes grupos, de acordo com a sua fonte alimentar, sua propriedade funcional e a sua natureza química em: i) Fonte alimentar - como fonte alimentar os nutracêuticos podem ser classificados em três grupos: vegetal (ex.: licopeno), animal (ex.: DHA- Ácido Docosa-Hexanóico), bactérias e leveduras (ex.: *Bifidobacterium bifidum*) [91]; ii) Propriedade funcional – os nutracêuticos com propriedades funcionais são aqueles que apresentam propriedades fisiológicas provadas ou pretendidas como por exemplo antioxidantes, antibacteriano, hipotensivo, anti-inflamatório, anti-carcinogênico, protetor ósseo, hipocolesterolêmico [25]; e iii) Natureza química – nesta terceira classe, os nutracêuticos são agrupados de acordo com suas características químicas e moleculares, como por exemplo: isoprenoides/terpenoides (carotenoides), compostos fenólicos (isoflavonas), carboidratos, derivados polissacarídeos (fibras), oligossacarídeos, ácido ascórbico, ácidos graxos poli-insaturados (ômega<sub>3</sub>), minerais (cálcio), proteínas e aminoácidos [68]. Esta classificação é uma ferramenta valiosa em termos de planejamento terapêutico [51].

A iniciativa de desenvolver um composto nutracêutico como alternativa ao manejo cirúrgico das nefrolitíases foi embasada nas alterações renais encontradas por Heiene e colaboradores (2009) que associaram a presença dos nefrólitos à grande quantidade de infiltrados de células mononucleares, degeneração e atrofia dos túbulos renais. Lesões estas que contribuem para a retenção de mais cristais dentro dos túbulos com conseqüente crescimento e/ou formação de nefrólitos comprometendo a funcionalidade renal [58].

Uma vez que há conhecimento da alta prevalência dos nefrólitos constituídos por CaC<sub>2</sub>O<sub>4</sub> na espécie felina e dos benefícios que os nutracêuticos proporcionam à saúde, o

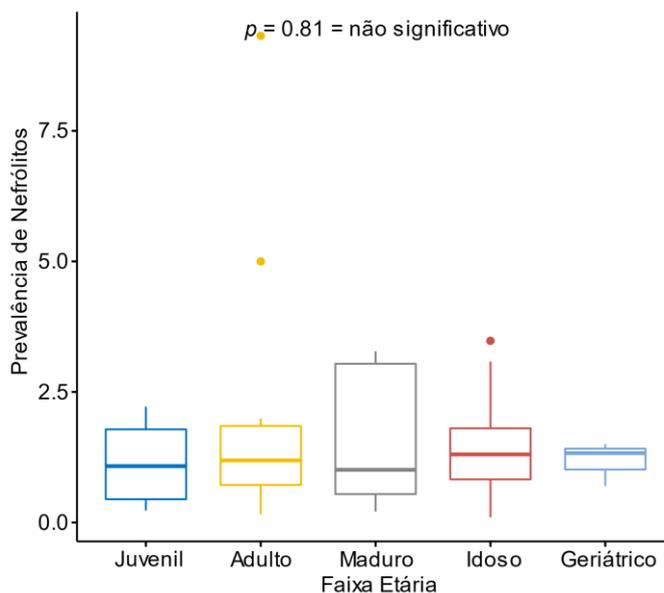
presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia terapêutica da associação de um composto nutracêutico na dissolução dos nefrólitos os quais suspeitou-se da composição por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ .

## Results

### Primeira etapa - Animais

No período de abril a dezembro de 2020 foram selecionados o total de 51 felinos (12 felinos do Grupo Controle - GC e 39 felinos no Grupo Estudo - GE). Destes, 70,6% (36/51) fêmeas e 29,4% machos (15/51). Com relação à distribuição dos animais quanto à faixa etária, 25,5% (13/51) tinham entre sete meses e cinco anos, 31,4% (16/51) entre seis e 10 anos, 39,2% (20/51) entre 11 e 15 anos e 3,9% (2/51) acima de 16 anos. Quanto às raças, houve predominância dos sem raça definida (SRD) com 96% (49/51), persa 2% (1/51) e siamês 2% (1/51). Na avaliação do ECC, 60,8% (31/51) dos gatos encontravam-se dentro do peso ideal, 11,8% (6/51) apresentavam-se magros, enquanto que 27,4% (14/51) apresentavam-se acima do peso ideal no momento do diagnóstico da nefrolitíase. Com relação à saúde intestinal de ambos os grupos, 96% (49/51) não apresentavam qualquer manifestação clínica e/ou morfoestrutural e apenas 4% (2/51) dos animais apresentavam doença inflamatória intestinal no momento do diagnóstico da litíase.

Não foi possível identificar significância estatística da prevalência dos nefrólitos entre as faixas etárias dos felinos (Figura2), o que indica que a idade não é um fator importante na ocorrência de nefrólitos. Esse resultado, porém, pode estar relacionado ao baixo número de amostras.



**Figura 2:** Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre a prevalência dos nefrólitos e a faixa etária. Os pontos no gráfico indicam *outliers*.

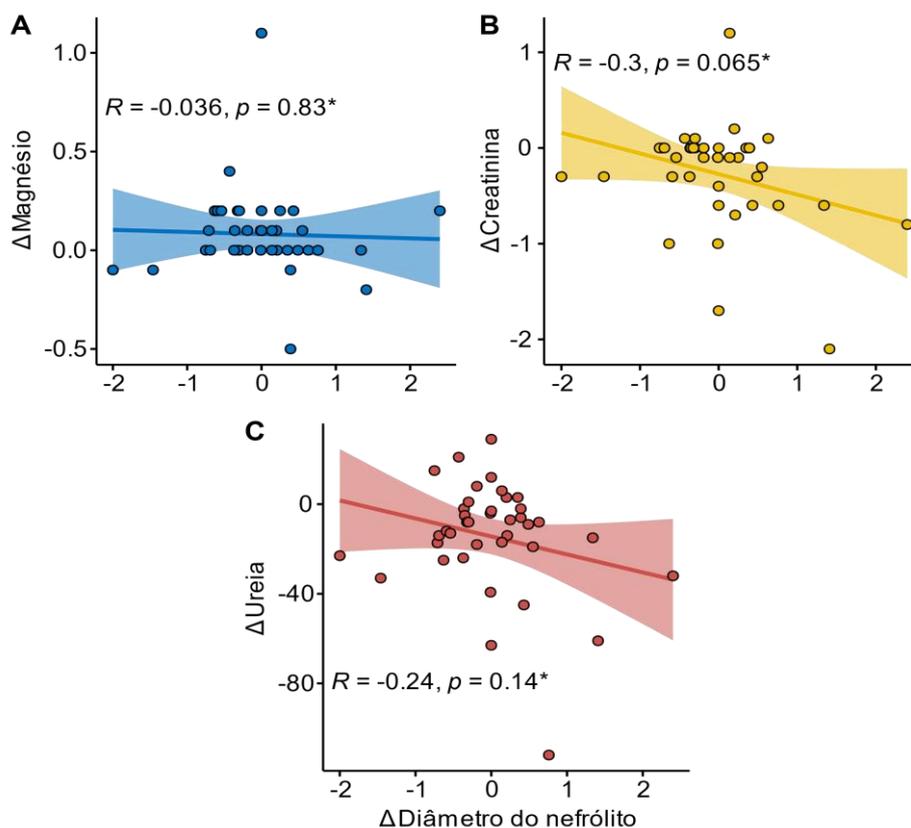
## Segunda etapa - Avaliação da segurança do tratamento no grupo de estudo e no grupo placebo

As variáveis hematológicas (série branca, série vermelha e plaquetometria) mantiveram-se dentro do valor de referência em todos os felinos dos GE e GC. Na avaliação da urinálise, a presença de cristais na urina antes e durante o tratamento ocorreu em apenas 6% (3/51) dos felinos e com predominância de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  enquanto que 94% (48/51) não apresentaram qualquer tipo de cristal nos dias 0, 30, 60 e 90. Coincidentemente, estes também apresentavam pH ácido concomitante a presença destes cristais.

No momento do diagnóstico (dia 0), 47% (24/51) dos felinos encontravam-se azotêmicos, distribuídos nos seguintes estágios da DRC, de acordo com a *International Renal Interest Society (IRIS)* (2019), 37,3% (19/51) em estágio 2 e 15,7% (8/51) em estágio 3, totalizando um valor médio de creatinina de 2,5mg/dL.

A análise de correlação de Pearson (Figura3) entre a variação do diâmetro dos nefrólitos e as variações das concentrações séricas de magnésio, creatinina e ureia não evidenciou diferenças significativas, ou seja, não houve redução ou aumento significativo das concentrações séricas destes compostos ao longo do tratamento.

É importante, entretanto, apontar que houve relação negativa em todos os testes, indicando que a redução dos nefrólitos pode estar relacionada com a redução das concentrações séricas destes.

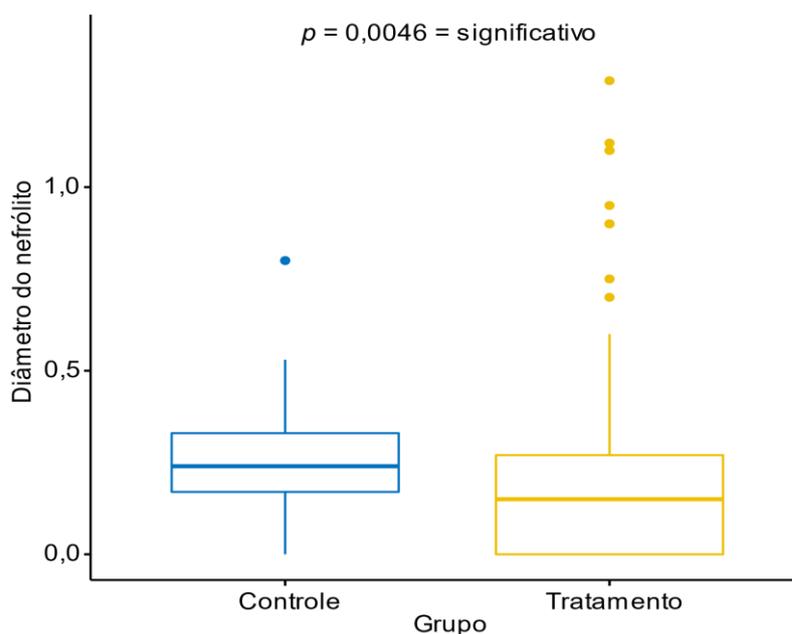


**Figura 3:** Correlações de Pearson entre a variação do diâmetro dos nefrólitos e as variações de: **A)** Magnésio; **B)** Creatinina e **C)** Ureia. \* não significativo

Durante o uso da formulação nutracêutica pelo GE e do uso do placebo pelo GC, não houve qualquer manifestação clínica de efeito colateral gastrointestinal como vômito, náusea, diarreia ou constipação nos dias 0, 30, 60 e 90.

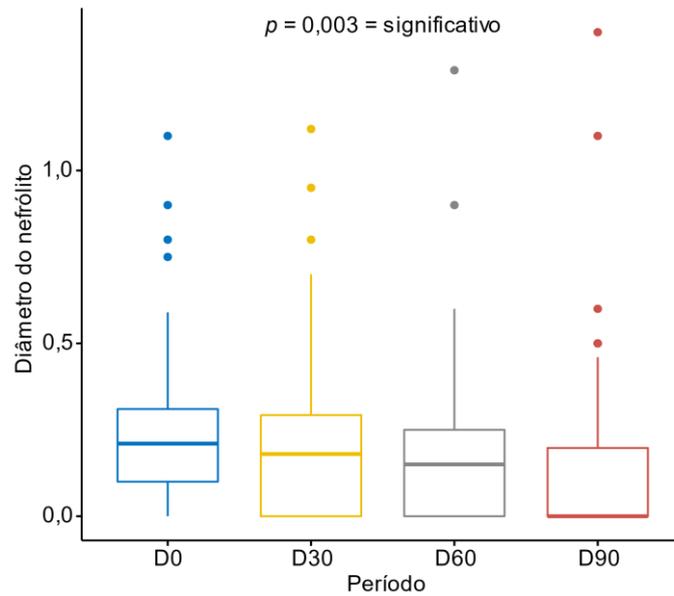
### Terceira, quarta e quinta etapa - Avaliação da eficácia do tratamento

Foi possível observar que houve redução significativa no diâmetro dos nefrólitos entre os grupos (Figura4), indicando a eficiência terapêutica do composto nutracêutico.

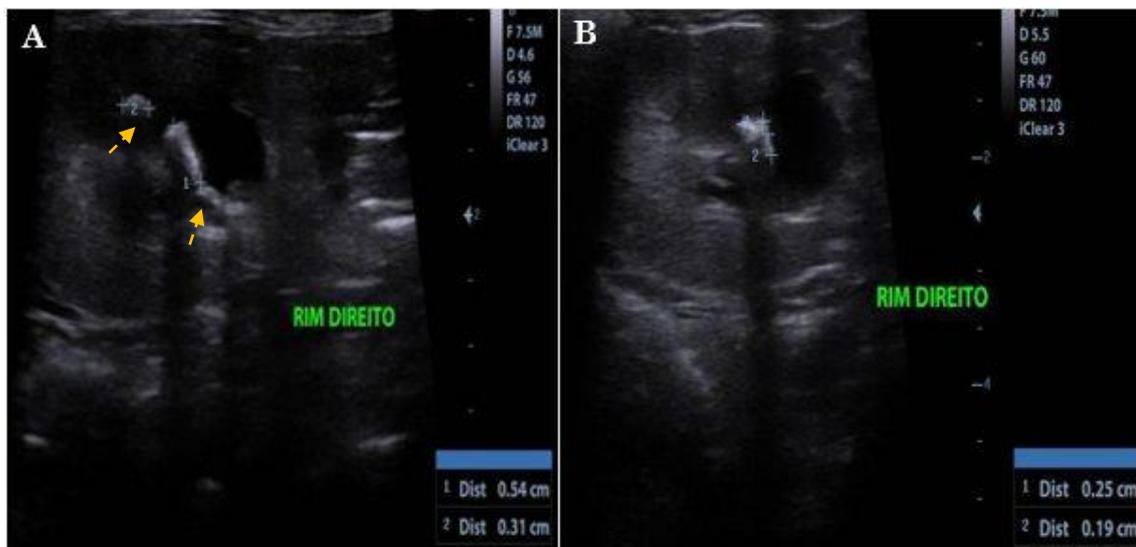


**Figura 4:** Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre o diâmetro dos nefrólitos e os grupos tratamento e controle. Os pontos no gráfico indicam *outliers*.

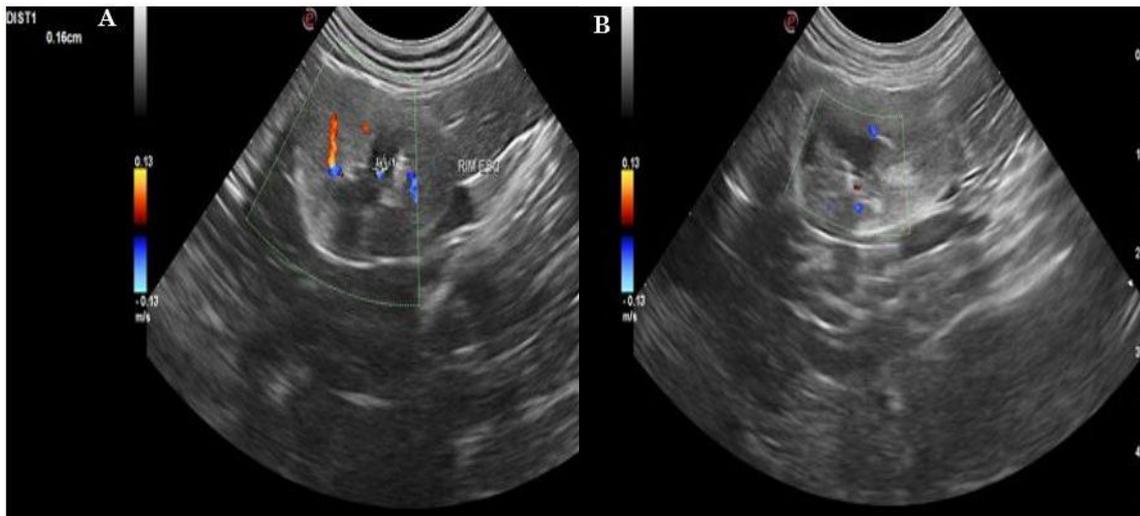
A análise de variância mostrou que houve diferença significativa entre o diâmetro dos nefrólitos e o período do tratamento (Figura5), indicando redução dos nefrólitos ao longo do tempo. Essa análise reforça a ideia de que o composto nutracêutico foi eficaz na dissolução de nefrólitos em felinos como ilustra as figuras 6A e 6B e 7A e 7B.



**Figura 5:** Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre o diâmetro dos nefrólitos e o período de tratamento. D0 = dia zero; D30 = dia 30; D60 = dia 60; D90 = dia 90. Os pontos no gráfico indicam *outliers*.

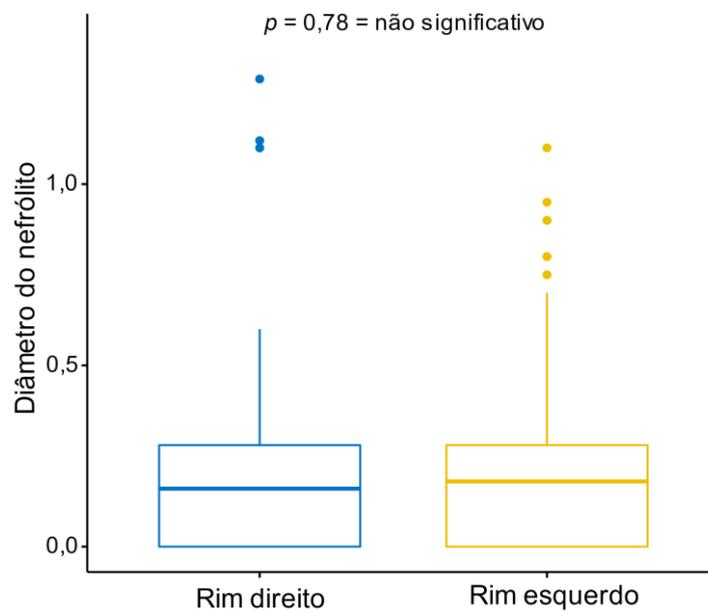


**Figura 6:** Diagnóstico da nefrolitíase no dia 0, ilustrando a presença de 2 urólitos medindo 0.54cm e 0.31cm (A) e a redução no diâmetro de ambos (0.25cm e 0.19cm, respectivamente) após 30 dias de tratamento (B).



**Figura 7:** Diagnóstico da nefrolitíase no dia 0, ilustrando a presença de 1 urólito medindo 0.16cm (A) e a ausência de sua visualização após 30 dias de tratamento (B).

Por fim, não foi detectada diferença significativa entre os diâmetros dos nefrólitos e sua presença no rim direito e esquerdo (Figura8). Indicando que não há indícios de maior incidência e/ou diâmetro em um rim do que no outro.



**Figura 8:** Box-plot da análise de variância (ANOVA) entre o diâmetro dos nefrólitos e sua presença nos rins direito e esquerdo. Os pontos no gráfico indicam *outliers*.

## Discussion

Apesar das raças de pelo longo, como o persa, serem implicadas pela maioria dos autores como as mais predispostas para a ocorrência de nefrolitíases [74, 13, 71], este fato não foi observado neste estudo, no qual a predominância foi dos felinos SRD e de pelo curto em ambos os grupos. Este resultado é semelhante ao obtido por Pimenta e colaboradores (2014) ao avaliarem a ocorrência de nefrólitos e/ou ureterólitos em felinos com DRC atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo. Provavelmente, a semelhança nos resultados possa ser atribuída à alta casuística de felinos SRD, provenientes de adoção, que são atendidos nos hospitais universitários.

Estatisticamente, não houve significância quanto a prevalência dos nefrólitos entre as faixas etárias dos felinos de ambos os grupos, no entanto, esse resultado pode estar relacionado ao baixo número da amostra; já que, os felinos com faixa etária entre seis e 15 anos foram os mais frequentemente diagnosticados. Resultado este semelhante ao já obtido por outros autores que relatam esta faixa etária em risco de desenvolver as nefrolitíases, mais especificamente por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ , quando comparado aos felinos mais jovens [82, 74, 3]. Tal fato é perfeitamente compreensivo já que, com o avançar da idade, há um acúmulo de lesões teciduais renais que foram geradas ao longo da vida desse felino idoso, reduzindo o número total de seus néfrons; e se associarmos isso ao reduzido número de néfrons na espécie (190.000 em cada rim) [80], quando comparado às demais espécies de mamíferos, e a sua baixa ingestão hídrica atribuída a sua ancestralidade de origem desértica, entendemos o porquê da maior predisposição ao surgimento das afecções que acometem o sistema urinário de modo geral na espécie [63].

Pode-se ainda acrescentar os efeitos da idade sobre o sistema músculo esquelético, o qual também tem seu percentual de envolvimento no surgimento das nefrolitíases, já que as osteoartrites não são incomuns nesta fase da vida e estas por sua vez culminam com redução da mobilidade, em virtude de dor, fazendo com que o animal vá com menor frequência ao pote de água e à caixa higiênica [54].

A distribuição sexual de ambos os grupos, os resultados obtidos foram semelhantes aos descritos por Kyles e colaboradores em 2005, Pimenta e colaboradores em 2014 e por Bartges e Callens (2016), em que o número de fêmeas (36/51) foi superior ao de machos (15/51) acometidos.

A ausência de alterações ao exame físico destes animais durante todo o período do estudo foi atribuído ao curto período deste (30 dias para o GC e 90 dias para o GE) e/ou ao fato de terem sido selecionados apenas os felinos clinicamente estáveis e com nefrólitos inativos, o que pode ter contribuído para mantê-los assintomáticos até o fim deste estudo [23, 1, 2].

Com relação à condição corpórea, em humanos a obesidade tem sido associada aos quadros de nefrolitíase [94], porém na espécie felina ainda não há estudos que comprovem esta correlação [74] e os resultados deste vêm a reforçar essa teoria, seguindo os mesmos resultados obtidos por Pimenta e colaboradores em 2014. Na avaliação do escore de condição corporal (ECC), seguindo as diretrizes estabelecidas Comitê Mundial de Nutrição em 2011, a maioria dos felinos (31/51) ao exame físico, encontravam-se dentro do peso ideal (Escore 5/9) no momento do diagnóstico da nefrolitíase.

Usualmente, o hemograma de pacientes com nefrolitíase não costuma ter alterações, a menos que estes animais tenham uma DRC importante, pielonefrite ou pielonefrose associado, o que não foi o caso nos animais deste estudo, já que estes dois últimos foram critérios de exclusão durante o processo de seleção dos grupos; e aqueles

com DRC, sugeriram ainda ter uma preservação suficiente do parênquima renal para atender a demanda na síntese de eritropoetina [28].

Segundo estudos realizados por Kyles e colaboradores (2005), ele observou que apenas um pequeno percentual dos felinos (6,5%) com nefroureterólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  apresentaram cristalúria por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ ; justificando a também baixa ocorrência de cristalúria nos felinos de ambos os grupos, com apenas 9% (3/51) manifestando cristalúria por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ , enquanto que 90,9% (48/51) não manifestaram qualquer tipo de cristal na urina. Existe uma associação, na espécie felina, da cristalúria por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  a uma dieta restrita em magnésio para controle da formação de lítise por estruvita, mas tal fato não pode ser atribuído aos felinos em questão, pois os três apresentavam níveis séricos de magnésio dentro do valor de referência [55]; apesar de saber que, a avaliação da sua concentração urinária é a mais recomendada para avaliar a ocorrência de deficiência [16]. Além disso, nem todos os animais com cristalúria desenvolvem urólitos e nem todos os animais com urólitos vão apresentar cristalúria no momento da coleta [43, 8]; e ainda, os tipos de cristais presentes podem divergir da composição do urólito tornando-a um marcador pouco confiável [73].

O fato de apenas 5,8% dos animais (3/51) apresentaram o pH ácido, não só no momento do diagnóstico como também durante todo o tratamento, reforça que o papel do pH da urina na formação de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  é controverso visto que este pode desenvolver-se em outras variações de pHs. No entanto, uma acidúria significativa (pH 6,0) representa um fator de risco, pois altera a função e concentração de alguns inibidores da cristalização como o próprio magnésio [11, 75].

Há uma teoria, ainda não comprovado em felinos, de que a ausência ou redução da atividade das bactérias que degradam o ácido oxálico (*Oxalobacter formigenes*), associado à supersaturação de cristais urinários, aumentaria consideravelmente as chances de formação de urólitos de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ , os quais são os mais frequentemente implicados nas nefrolitíases, tal como ocorre nos humanos [84, 93, 10]. Por esse motivo, foi dada uma atenção especial ao trato intestinal dos animais no momento do diagnóstico, no entanto, apenas dois felinos apresentavam alterações morfoestruturais em intestino delgado compatíveis com doença inflamatória intestinal. Todavia, o número de animais avaliados neste estudo, não é o suficiente para se descartar totalmente esta hipótese de correlação, sendo sugerida uma avaliação com um maior número de animais.

A azotemia é relatada como uma alteração laboratorial comum nos felinos com nefrólitos ativos, ou seja, que cursam com obstrução parcial ou total do fluxo urinário [15, 65], o que não condiz com os achados deste estudo no qual todos os felinos apresentavam nefrólitos inativos. Dessa forma, podemos observar que nos felinos azotêmicos, havia confirmadamente uma DRC instalada, revelando uma associação positiva entre nefrolitíase e DRC, contudo, não pode-se afirmar que a lítise foi o desencadeador da DRC ou vice-versa [27]. Entretanto, ao consideramos a teoria das “placas de Randall” em que atribui o evento primário da nefrolitíase, à lesões iniciais no leito vascular, servindo de núcleo para a precipitação dos cristais de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  e com consequente desenvolvimento de lesões papilares que se estenderiam até interstício renal, essa hipótese de uma DRC prévia não pode ser descartada [79, 61], e entendemos que, essa mudança por si só já foge ao fisiológico e isso é fator suficiente para caracterizar uma DRC de estágio 1. Ainda que, testes mais sensíveis para sua detecção, como a dosagem de SDMA (dimetilarginina simétrica) não tenham sido realizados [83, 27, 39].

Em estudo realizado por Chacar e colaboradores (2019), onde foi avaliado os níveis séricos de magnésio em felinos com DRC e nefrolitíase e concluído haver

anormalidades (hiper ou hipomagnesemia) nos diferentes estágios e que tais anormalidades estavam associadas ao aumento da mortalidade, difere dos resultados obtidos neste estudo em que, não houve mudança significativa nos níveis séricos de magnésio total (aumento ou redução) e/ou óbito durante o tratamento com o composto nutracêutico contendo este mineral na sua composição. Segundo Musso (2009), os néfrons remanescentes se adaptam à diminuição da carga filtrada de magnésio, aumentando acentuadamente sua excreção fracionada; contudo é importante ter cautela na administração à pacientes em estágios avançados da DRC. Talvez por isso o resultado neste estudo tenha sido diferente, uma vez que, foi utilizada dosagem baixa deste mineral no composto. Ainda assim, recomenda-se o seu monitoramento durante o uso deste composto nutracêutico, uma vez que, o tempo de uso neste estudo pode não ter sido suficiente para o encontro de alterações relevantes.

Em resumo, pode-se dizer que, não houve diferenças significativas entre a variação do diâmetro dos nefrólitos e as concentrações séricas de magnésio total, ureia e creatinina, apontando até mesmo para uma correlação negativa sugerindo que, a redução de diâmetro dos nefrólitos correlacione-se positivamente com a redução destes. Possivelmente, isso seja o resultado a ação benéfica renoprotetora (antioxidante e anti-inflamatória) dos demais nutracêuticos que compõe o composto, atuando sobre o estresse oxidativo e as lesões às células epiteliais renais promovidos pela presença de cristais de  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  [58]; uma vez que, o estresse oxidativo, por si só, é responsável pela maior gravidade da DRC nos felinos [47]. No entanto, é importante ressaltar a necessidade de mais estudos com um número maior de animais para tal afirmação.

A escolha dos componentes da combinação nutracêutica utilizada baseou-se na composição química mas frequentemente observada dos nefrólitos, segundo análises retrospectivas anteriores, realizadas por diversos estudos dentre eles o realizado entre o período de 1981 a 2007, pelo *Minnesota Urolith Center*, onde 2.445 nefrólitos e ureterólitos de felinos analisados e 70% deles eram compostos por  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  [72]; e ainda em outro estudo retrospectivo mais recente, e realizada pela mesma instituição, no período de 2011 a 2018, onde do total de 127,161 urólitos de felinos analisados, 41,2% apresentavam a mesma composição demonstrando que estes números vem aumentando de forma rápida e progressiva [4]. Isso só nos confirmou a necessidade de se buscar medidas alternativas, às metodologias invasivas, que resolvessem esta problemática crescente e que ao mesmo tempo atende-se, financeiramente, aos tutores menos afortunados. Em adição, os métodos invasivos, como os procedimentos cirúrgicos, tem elevados índices de complicações (18 a 39%) que incluem infecções urinárias [57], uroabdómen, hemorragias, obstrução ureteral pós operatória por edema ou fragmentos remanescentes, recorrência de cálculos obstrutivos, estenose no local de cirurgia e diminuição da função dos rins [90, 32, 59].

Em associação, um estudo realizado em 2006 em felinos sem nefrolitíase submetidos à nefrotomia, constatou que a taxa de filtração glomerular destes reduziu em 10-20% após o procedimento, o que foi considerado insignificante nestes felinos saudáveis. Entretanto, na presença de néfrons acentuadamente hipertrofiados, essa redução passa a ter uma releância significativa e com consequências drásticas para o paciente [49].

Foi conferido, a obtenção da dissolução dos nefrólitos, não à ação benéfica (individual) de cada componente do composto ao organismo, mas sim ao sinergismo promovido quando estes são combinados, já que estes há muito tempo são, de forma isolada, utilizados na Medicina Veterinária sem ter sido obtido o mesmo benefício. Aos não dissolvidos, atribuiu-se a um tipo de composição mineral diferente, ao proposto pelo composto nutracêutico deste estudo, como estruvita por exemplo, ainda que a

maioria tem sido reportada durante a década de 80 [23]; ou de composição mista, ou ainda, composto por sangue seco solidificado o qual tem demonstrado um crescente aumento nos últimos anos [20]. Foi atribuído aos nefrólitos que obtiveram dissolução parcial ao final dos 90 dias, que provavelmente estes necessitem de um tempo maior para obtenção da dissolução completa ou que estes apresentassem outra composição mineral em seu núcleo, ou seja, tratar-se de um urólito do tipo composto [1].

Supostamente, associou-se a ocorrência de melhor resposta do rim direito, ao composto nutracêutico, à dissolução dos nefrólitos, à sua localização anatômica (L1-L4) [22] que permitiria o recebimento dos compostos bioativos do nutracêutico em concentrações mais elevadas do que o rim esquerdo (L2-L5), já que o aporte sanguíneo por meio da artéria renal, que deriva diretamente da artéria aorta chega mais rápido à ele. Ainda que não se tenha encontrado, neste estudo, indícios da ocorrência dos nefrólitos mais em um rim do que no outro, sugerindo não haver uma predisposição [80].

Um dos componentes do composto é o resveratrol escolhido por desempenhar função inibitória da atividade das enzimas COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub> (cicloxigenase 1 e 2), as quais estão relacionadas ao processo inflamatório atenuando assim a inflamação [86, 40]. Além disso, o uso dessa substância tem demonstrado significativa melhora na histologia renal com redução do volume tubular e dos restos celulares tubulares com consequente melhora da depuração renal. Ela ainda é capaz de ativar a sirtuína 1 (SIRT-1) que dentre outras coisas, auxilia na ativação do ciclo da ureia, aumentando sua excreção na urina, podendo tal efeito estar correlacionado com a redução da ureia observada nos felinos [76]. Gordish e Beierwaltes (2014) estudaram o efeito do resveratrol na hemodinâmica renal e demonstraram um aumento do fluxo sanguíneo e redução da resistência vascular renal. Estudos *in vitro* sugerem ainda que, a SIRT-1 tem importante papel na proteção das células medulares renais contra o estresse oxidativo, não só por sua ação anti-inflamatória, como também antioxidante e suas propriedades de desacetilação [41].

A vitamina K<sub>2</sub> teve um importante papel nos resultados obtidos, isso por que ela participa da carboxilação da proteína Gla da matriz (MGP), a qual se liga ao excesso de cálcio na corrente sanguínea e impede que este seja depositado nos tecidos e artérias, garantindo que ele seja usado na construção óssea por meio da ativação da proteína osteocalcina, que transporta o cálcio até a matriz óssea [29, 31]. Um estudo realizado por Knapen e colaboradores (2015) conclui que, além de prevenir, ela também pode reverter a calcificação e restaurar a flexibilidade arterial, podendo justificar a redução da creatinina sérica em alguns animais [66].

Para reduzir o processo inflamatório causado pela presença do nefrólito, incluiu-se o DHA e o EPA visando aumentar suas concentrações nas membranas celulares para substituir o ácido araquidônico, e com isso cessar a produção de eicosanoides pró-inflamatórios derivados deste [66]. Para isso, conhecendo as limitações enzimáticas (deficiência das enzimas  $\Delta$ -6-desaturase e elongase) dos felinos que não convertem eficientemente o ácido  $\alpha$ -linolênico em EPA e DHA é que obteve-se por ministrar na forma direta para assegurar que eria ingerido na concentração correta [33, 34,67].

O magnésio foi incorporado ao composto nutracêutico em virtudes das importantes funções que ele exerce no organismo e as quais foram de extrema relevância para obtenção dos resultados deste estudo que são: diminuição da deposição de cristais de cálcio na camada íntima arterial, diminuição da expressão de citocinas pro-inflamatórias como IL-1 $\alpha$  (Interleucina-1 $\alpha$ ), promoção de vasodilatação pela hiperpolarização bloqueio de cálcio nas células da musculatura lisa vascular, aumento da liberação de óxido nítrico [56, 30], diminuiu a expressão da osteocalcina, proteína responsável pela mineralização e homeostase do cálcio e a atividade da proteína

morfogênica óssea (BMP-2), além de aumentar a expressão de inibidores da calcificação da osteopontina e regulação positiva da proteína Gla, as quais têm papel crucial no processo de calcificação; já demonstrado em estudos anteriores realizados em roedores [69, 7]. Sua ação vasodilatadora, já demonstrada em pacientes com DRC, ocorre porque ele diminui o cálcio intracelular na musculatura lisa vascular ao inibir seu influxo por canais de membrana e ao mesmo tempo em que bloqueia sua liberação do retículo sarcoplasmático [56, 30].

Associado a estes efeitos, recentemente foi comprovada sua ação renoprotetora em estudo realizado induzindo uma injúria renal aguda em comundongos com o uso de cisplatina para tratamento de neoplasia de cólon e por meio de análises histológicas, marcadores bioquímicos de estresse oxidativo renal, inflamação e apoptose, os autores observaram que o magnésio bloqueou as lesões renais induzidas por cisplatina. Em contrapartida, os animais com deficiência tiveram agravamento das lesões renais, mostrando seu potencial renoprotetor contra a nefrotoxicidade induzida por este fármaco quimioterápico [52].

## **Conclusion**

O composto nutracêutico mostrou-se eficiente na dissolução de nefrólitos em felinos e que tempo de uso demonstrou não influenciar, negativamente, na clínica e/ou nos exames laboratoriais durante todo o período do tratamento.

São necessários estudos adicionais e prolongados para determinar, em média, o tempo de uso deste composto, bem como seus efeitos sobre os níveis séricos de ureia, creatinina e magnésio.

Mais estudos são necessários para determinar o intervalo de tempo entre o uso e as recidivas dos nefrólitos.

Mas estudos para avaliar se haverá repercussões sistêmicas do uso crônico do composto, visando evitar recidivas.

## **Methods**

O presente estudo foi realizado no Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HVPA/UFRRJ) e consistiu de cinco etapas. Na primeira etapa foi realizada a avaliação clínica uronefrológica e seleção dos felinos com nefrolitíase (unilateral ou bilateral). Na segunda etapa foi realizada a coleta das amostras biológicas (sangue e urina) no dia 0. Na terceira etapa foi realizada a separação dos grupos (Grupo Controle - GC e Grupo de Estudo - GE). Na quarta etapa foi realizado tratamento com administração do composto nutracêutico (GE) e do placebo (GC). Na quinta etapa foi realizado o monitoramento do tratamento para avaliação da eficácia do composto nutracêutico, por meio do exame clínico uronefrológico, da coleta de amostras biológicas e exame de imagem (ultrassonografia abdominal) nos dias 30, 60 e 90.

### **Primeira etapa**

Nesta etapa os felinos com diagnóstico ultrassonográfico de nefrolitíase foram submetidos à avaliação clínica uronefrológica que consistiu de histórico/anamnese e exame físico pormenorizado visando incluir no estudo apenas os felinos que apresentassem: (i) ausência de tratamento prévio ou concomitante para infecções

urinárias e/ou litíases vesicais (bexiga e vesícula biliar) e renais; (ii) ausência de alterações clínicas compatíveis com distúrbios geniturinários ao exame físico; (iii) ausência de processos obstrutivos (parcial ou total) no fluxo urinário superior ou inferior e (iv) presença de ureterolitíase concomitante.

## **Segunda etapa**

Após jejum alimentar prévio de oito a 12 horas, os felinos foram submetidos a coleta de 2mL de sangue venoso (veia jugular, cefálica ou femoral) utilizando-se dispositivo de infusão intravenosa (*scalp*) 23G e seringas de 3mL. Em seguida, 0,5mL da amostra foi transferida para um tubo com anticoagulante (EDTA) para realização do hemograma e 1,5mL para um tubo sem anticoagulante para separação do soro e dosagem de ureia, creatinina e magnésio. A amostra de urina foi coletada por cistocentese utilizando-se uma seringa de 10mL e uma agulha (25x7). Anterior à ambas as coletas, foi realizada assepsia prévia com algodão embebido em álcool etílico 70%.

### **Análises Hematológicas**

A análise hematológica foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (LABVET/UFRRJ). As análises foram realizadas em contador automático de células Poch100/Roche, segundo recomendações do fabricante e com auxílio de microscópio óptico comum. Os parâmetros hematológicos determinados foram contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas, determinação de hemoglobina, volume globular e índices hematimétricos CHCM (Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média) e VCM (Volume Corpuscular Médio). A morfologia eritrocitária e leucometria específica foram realizadas com auxílio de microscópio (1000x) após coloração dos esfregaços sanguíneos por corante hematológico rápido [45]. A concentração de proteínas totais foi determinada pela técnica de refratometria.

### **Análises Bioquímicas**

Foi realizado perfil bioquímico renal no LABVET/UFRRJ através de analisador bioquímico automático (A15 Biosystems™), utilizando-se *kits* comercialmente, de acordo com as recomendações do fabricante. Os parâmetros séricos avaliados foram: ureia, creatinina e magnésio.

### **Análise dos elementos anormais do sedimento urinário**

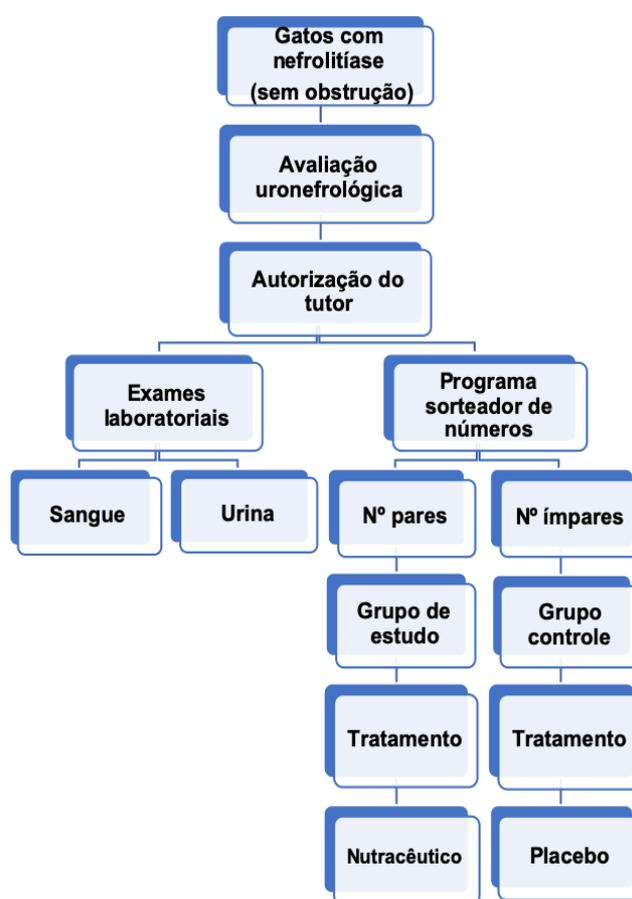
As amostras de urina foram obtidas por cistocentese, acondicionadas em gelo até serem recebidas no LABVET/UFRRJ e foram processadas imediatamente após o recebimento. Inicialmente foram obtidos 5mL de urina de cada animal, acondicionados em tubo cônicos de vidro e seguiu-se com a análise pelo exame físico, químico e microscópico.

Para o exame físico foram analisados: volume (ml), cor (incolor – variações de amarelo/ vermelho), aspecto (turvo ou límpido) e densidade urinária (1015-1045). O volume, cor e aspecto foram avaliados pelo exame visual da amostra e a densidade urinária a partir de refratometria. Para o exame químico, avaliou-se pH, glicose, cetona, nitrito, sangue, proteínas e leucócitos, por meio do uso de tiras reagentes Uriquest Plus Vet Labtest Diagnóstica®. Logo em seguida a urina foi levada até centrífuga Mod. 90-1 Coleman™ à 1500rpm/5 minutos. Após a centrifugação, foi separada uma alíquota de urina para futura análise bioquímica e logo após o sobrenadante foi desprezado e o

sedimento examinado em microscópio óptico em maior aumento (x40). Foram utilizadas alíquotas de 10µl do sedimento, entre lâmina e lamínula de 20 x 20mm, com contagem de no mínimo 5 campos (laterais e centro), sem o uso de corantes específicos. Para tal avaliação observou-se a presença de hemácias, leucócitos, cristais, cilindros, células epiteliais e demais observações (presença de bactérias, gotículas de gordura, etc.).

### Terceira etapa

Nesta etapa foi realizada a distribuição dos felinos que integrariam cada grupo. Essa distribuição foi feita de forma aleatória simples utilizando-se um programa sorteador de números gratuito (<https://sorteador.com.br/sorteador/numeros>), no qual o GE (39 felinos) recebia numeração par e o GC (12 felinos) numeração ímpar (Fluxograma 1).



**Fluxograma 1:** Delineamento experimental para a formação do grupos.

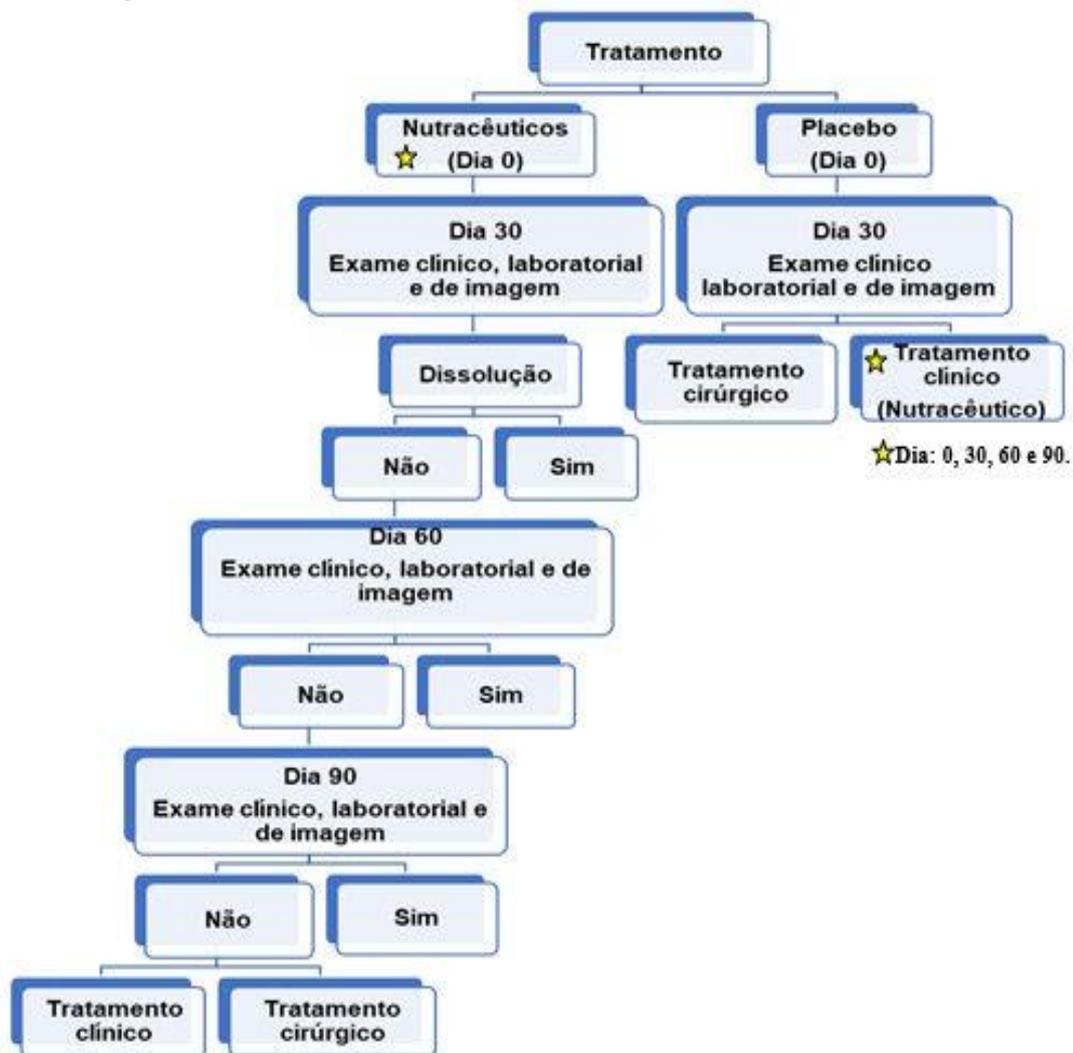
### Quarta etapa

O tratamento de ambos os grupos foi iniciado (Dia 0) com o GE recebendo a formulação nutraceutica contendo os seguintes compostos: ácidos eicosapentaenoico - EPA: 40mg/kg; ácido docosahexaenoico - DHA: 25mg/kg; vitamina K<sub>2</sub>: 2µg/kg; resveratrol: 2mg/kg e magnésio quelato: 600µg/kg e o GC recebendo um placebo contendo apenas um excipiente à base de celulonax E (substância farmacologicamente

inativa usada como veículo para o princípio ativo contido nas formulações em cápsulas). Ambas as formulações foram manipuladas em cápsulas e administradas por seus respectivos tutores, por via oral, a cada 24 horas, por um período de 90 dias para o GE e de 30 dias para o GC. As administrações foram realizadas sempre após a alimentação. Ambos os grupos tiveram aumento na oferta hídrica por meio da adição de mais potes de água ao ambiente e inclusão de dieta úmida.

### Quinta etapa

O monitoramento da eficácia terapêutica de ambos os grupos foi realizado nos dias 30 para o GC e nos dias 30, 60 e 90 para o GE. Os felinos do GC, após esta etapa, foram encaminhados para cirúrgico ou para o GE, com prévia autorização de seus tutores (Fluxograma 2).



**Fluxograma 2:** Delineamento experimental para o monitoramento do tratamento.

### Statistical analysis

Foram conduzidas análises para avaliar a eficiência do uso de nutracêuticos na redução de nefrólitos em gatos:

Para testar a eficácia do tratamento ao longo do tempo, entre os grupos controle e tratamento, a prevalência de nefrólitos nos rins direito e esquerdo e a prevalência de nefrólitos entre as faixas etárias, foi utilizada a análise de variância (ANOVA).

Para testar a relação da diminuição dos nefrólitos com as concentrações séricas de magnésio, creatinina e ureia foram conduzidos testes de correlação de Pearson.

Todas as análises foram conduzidas no R (*R for Windows 4.0.3*) com o auxílio da interface gráfica RStudio (v1.3.1093) e o uso dos pacotes FSA v0.8.31; car v3.0-10; agricolae v1.3-3 e os gráficos foram construídos com o pacote do R ggplot2 v3.3.2.

## **Limitation**

Em virtude da pandemia viral pelo coronavirus (COVID-19) que se instalou no Brasil e no mundo, exigindo um isolamento social, o número de felinos e o tempo do estudo precisaram ser ajustados (reduzidos) comparado ao que havia sido proposto inicialmente.

## **Authors' contributions**

FRA planejou, desenvolveu metodologia e escreveu o manuscrito. SASRB participou da análise dos dados. VPCC realizou todos os exames ultrassonográficos. FSM realizou a formatação. CNAV e BRJA orientaram cada etapa do estudo realizado. Todos os autores aprovaram o resultado final deste manuscrito.

## **Funding**

There were no funding resources for this study.

## **Ethics approval and consent to participate**

O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes éticas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (curso de Medicina Veterinária), Rio de Janeiro, Brasil. Todos os exames foram realizados com o consentimento por escrito dos tutores. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, para tese de doutorado, sob o nº 4278041119. Nenhuma outra aprovação ética foi necessária.

## **Consent for publication**

Not applicable.

## **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests that might have influenced the content of the manuscript.

## **References**

1. Adams LG. Ureteral dilemma: nonsurgical management of ureteroliths [versão eletrônica]. In Proceedings of Hill's Symposium on Lower Urinary Tract Disease (LUTD) Sunny Isles Beach, Florida, USA, April, 2007; 14-21. <http://www.hillsvet.com/en/us/home#education>

2. Adams LG. Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. *New Zeal Vet J.* 2013; 61(4): 212–6. <https://doi.org/10.1080/00480169.2013.775691>
3. Adams LG. Ureteral Disorders. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2017. p. 4794–4808.
4. Alford A, Borofsky M, Minneapolis MN, Furrow E, Lulich J, St Paul MN. Naturally-occurring calcium oxalate stones in animals: a quantitative review of submissions to the minnesota urolith center from 2011 to 2018. *J UROL. Supplement*, Friday, May 15, 2020; 203(4S):1.
5. Allen JT, Vaughn ED, Gillenwater JY. The effect of indomethacin on renal blood flow and ureteral pressure in unilateral ureteral obstruction in awake dogs. *Invest Urol. Janeiro* 1978; 15(4):324-7. PMID: 627475
6. Ariza PC. Técnicas de análises da composição de urólitos. 2012. 46f. Dissertação (Mestrado) – Universidade federal de Goiás, Goiânia, 2012.
7. Bai Y, Zhang J, Xu J, Cui L, Zhang H, Zhang S, Feng X. Magnesium prevents  $\beta$ -glycerophosphate-induced calcification in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biomedical Reports*, [s.l.], 2015; 3(4):593-7. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2015.473>
8. Barsanti JA. Urinary disorders. In: Willard MD, Tvedten H. *Small Anim Clinical Diag by Lab Methods*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier. 2012. p. 126-155.
9. Bartges JW, Finco DR, Polzin DJ, Osborne CA, Barsanti JA, Brown SA. Pathophysiology of urethral obstruction. *Vet Clinics of North Amer Small Anim Practice*. 1996; 26(2):255-64. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(96\)50206-8](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(96)50206-8)
10. Bartges J. Urinary Saturation and Urolithiasis. In: *Uma actualização científica para uma abordagem segura, eficaz e simples da urolítiase felina*. Lisboa: Nestlé Purina, 2011. p. 1-13.
11. Bartges JW, Kirk CA, Cox SK, Moyers TD. Influence of acidifying or alkalinizing diets on bone mineral density and urine relative supersaturation with calcium oxalate and struvite in healthy cats. *Am J Vet Res.* 2013; 74(10):1347-52. doi: 10.2460/ajvr.74.10.1347
12. Bartges JW, Callens AJ. Urolithiasis. *Vet Clinics of North Amer - Small Anim Practice*. 2015; 45(4):747–68.
13. Bartges JW. Feline Calcium Oxalate Urolithiasis: Risk factors and rational treatment approaches. *J Feline Medicine and Surgery*. 2016; 18(9):712–22. <https://doi.org/10.1177/1098612X16660442>
14. Berent AC. Ureteral obstructions in dogs and cats: a review of traditional and new interventional diagnostic and therapeutic options. *J Vet Emerg and Critical Care*. 2011; 21(2):86–103. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00628.x>

15. Berent A. Diagnosis and Management of Feline Ureteral Obstructions: Past, Present and Future. ACVIM Forum 2014, 1–10. <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=6293084&pid=11398&>
16. Bohl CH, Volpe SL. Magnesium and exercise. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2002; 6(42):533–63. <https://doi.org/10.1080/20024091054247>
17. Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? *Nature biotechnology*. New York. Agosto 1998; 16(8):728–31. <https://doi.org/10.1038/nbt0898-728>
18. Chacar FC, Kogika MM, Ferreira CA, Kanayama KK, Reche A. Total serum magnesium in cats with chronic kidney disease with nephrolithiasis. *J Fel Med and Surg*. 2019. 21(12): 1172–80. <https://doi.org/10.1177/1098612X18823588>
19. Caires MEHA. Estudo de prevalência da nefrolitíase e ureterolitíase diagnosticada por ecografia em gatos com e sem doença renal crônica. 2018. 92f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018.
20. Clarke DL. Feline ureteral obstructions Part 1: medical management. *J Small Anim Practice*. 2018a; 59(6):324–33. <https://doi.org/10.1111/jsap.12844>
21. Clarke DL. Feline ureteral obstructions Part 2: surgical management. *J Small Anim Practice*. 2018b. 59(7):385–97. <https://doi.org/10.1111/jsap.12861>
22. Clarkson CE, Fletcher TF. Anatomy of the kidney and proximal ureter. In Bartges J, Polzin D (Eds.). *Nephrology and Urology of Small Animals* Oxford: Wiley-Blackwell. 2011. p. 3-9.
23. Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, Kass PH. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). *J Amer Vet Medical Assoc*. Agosto 2007; 231(4):570-76. <https://doi.org/10.2460/javma.231.4.570>
24. Cappelli S, Manica E, Hashimoto JH. A importância dos aditivos na alimentação de cães e gatos: Revisão. *Pubvet*. 2016; 10(3):212-23. doi:[10.22256/pubvet.v10n3.212-223](https://doi.org/10.22256/pubvet.v10n3.212-223)
25. Cardoso AL, Oliveira GG. Alimentos Funcionais. *Jornal Eletrônico*. 2008; (5):1-6. [https://www.mobilizadores.org.br/wp-content/uploads/2014/05/texto\\_alimentosfuncionais\\_conceito-5363c728887c6.pdf](https://www.mobilizadores.org.br/wp-content/uploads/2014/05/texto_alimentosfuncionais_conceito-5363c728887c6.pdf)
26. Carvalho MB. Semiologia do Sistema Urinário. In: Feitosa FLF. *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico*. 3ªed. São Paulo: Roca, 2014; cap. 4, p. 779-810.
27. Cleroux A, Alexander K, Beauchamp G, Dunn M. Evaluation for association between urolithiasis and chronic kidney disease in cats. *J Amern Vet Med Assoc*. 2017; 250(7):770–4. doi: [10.2460/javma.250.7.770](https://doi.org/10.2460/javma.250.7.770)
28. Chew DJ, Dibartola SP, Schenck P. Urinalisys. In: *Canine and Feline*

Nephrology and Urology. Elsevier Saunders, 2<sup>a</sup>ed., 2011. p. 1-31.

29. Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood, THM, Landewé RB, Brandenburg VM, Bekers O, Vermeer, C. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost*, 2010; 104(4):811-22. [doi: 10.1160/TH09-11-0786](https://doi.org/10.1160/TH09-11-0786)
30. Cunha AR, D'El-Rei J, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, Neves MF. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *J Hypertens*, [s.l.], 2017;35(1):89-97. <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.00000000000001129>
31. Dalmeijer GW, Schouw YTVD, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Verschuren WMM, Boer JMA, Beulens JWJ. Matrix Gla protein species and risk of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2013; 36(11):3766-71. [doi: 10.2337/dc13-0065](https://doi.org/10.2337/dc13-0065)
32. Deroy C, Rossetti D, Ragetly G, Hernandez J, Poncet C. Comparison between double-pigtail ureteral stents and ureteral bypass devices for treatment of ureterolithiasis in cats. *J Amer Vet Med Assoc*, 2017; 251(4):429–37. [doi: 10.2460/javma.251.4.429](https://doi.org/10.2460/javma.251.4.429)
33. Freeman LM. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease, *J Small Anim Pract*, 2010; 51(9):462-70. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00968.x>
34. Fujii M, Nakashima H, Tomozawa J, Shimazaki Y, Ohyanagi C, Kawaguchi N, Ohya S, Kohno S, Nabe T. Deficiency of n-6 polyunsaturated fatty acids is mainly responsible for atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation in special diet-fed hairless mice. *Experimental Dermatology*. 2013; 22(4):272-7. [doi: 10.1111/exd.12120](https://doi.org/10.1111/exd.12120)
35. Golshahi J, Nasri H, Gharipour M. Contrast-induced nephropathy. A literature review. *J nephropath*. 2014; 3(2):51-6. [doi: 10.12860/jnp.2014.12](https://doi.org/10.12860/jnp.2014.12)
36. Gomes VR, Ariza PC, Borges NC, Schulz FJ, Fioravanti MCS. Risk factors associated with feline urolithiasis. *Vet Res Commun*. 2018; 42(1): 87–94. [doi: 10.1007/s11259-018-9710-8](https://doi.org/10.1007/s11259-018-9710-8)
37. Grauer G. Manifestações clínicas dos distúrbios urinários; Urolítiase canina. In: Nelson R, Couto G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4<sup>a</sup>ed. Elsevier. 2010. cap. 41, p. 611-616.
38. Guimarães FSSF. Bypass ureteral subcutâneo: estudo retrospectivo. 2016. 100f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

39. Guerreiro LIC. Biomarcadores de função renal: o exemplo da dimetilarginina simétrica. 2018. 90f. Dissertação. (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018. <http://hdl.handle.net/10400.5/17127>
40. Gu J, Hu W, Zhang D. Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects against doxorubicin - induced cardiotoxicity. *J cel and molec medic.* 2015; 19(10):2324-28. [doi: 10.1111/jcmm.12633](https://doi.org/10.1111/jcmm.12633)
41. Hao CM, Haase VH. Sirtuins and their relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(10): 1620-7. [doi: 10.1681/ASN.2010010046](https://doi.org/10.1681/ASN.2010010046)
42. Heiene R, Rumsby G, Ziener M, Dahl SA, Tims C, Teige J, Ottesen, N. Chronic kidney disease with three cases of oxalate-like nephrosis in ragdoll cats. *J Fel Medic and Surg,* 2009; 11(6):474-80. [doi: 10.1016/j.jfms.2008.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.11.003)
43. Hesse A, Neiger R. *Urinary Stones in Small Animal Medicine: A Colour Handbook.* CRC Press 1ªed. London, 2009; cap. 6, p. 45-50.
44. International renal interest society. Staging of CKD. [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS Staging of CKD modified 2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf)
45. Jain NC. *Essentials of Veterinary Hematology.* Philadelphia: Lea & Febger, 1993. p. 417.
46. Klahr S, Harris KP. Obstructive uropathy. In: Seldin DW, Giebisch GG. (eds): *The Kidney,* New York: Raven Press, 1992. p. 982.
47. Keegan RF, Webb CB. Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *J. Vet. Intern. Med,* 2010; 24(3):514-9. [doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0498.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0498.x)
48. Kihara MT, Bueno CM, Filgueira FGF, Avante ML, Rolemberg DS, Rodrigues BC, Moraes PC, Canola JC. Diagnóstico radiográfico de litíase ureteral em felino - relato de caso, 2014. <http://www.infoteca.inf.br//smarty/templates/arquivostemplate/uploadarquivos/acervo/docs/33.pdf>
49. King MD, Waldron DR, Barber DL, Larson MM, Saunders GK, Troy GC, Zimmerman-pope N, Ward DL. Effect of nephrotomy on renal function and morphology in normal cats. *Vet Surg,* 2006; 35(8):749-58. [doi: 10.1111/j.1532-950X.2006.00219.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2006.00219.x)
50. Knapen MH, Braam LAJLM, Drummen NE, Bekers O, Hoeks APG, Vermeer C. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost,* 2015; 113(5): 1135-44. [doi: 10.1160/TH14-08-0675](https://doi.org/10.1160/TH14-08-0675)
51. Kokate CK, Purohit AP, Gokhale SB. *Pharmacognosy.* 4ªed. Nirali Prakashan. 2009. p.161-4.
52. Kumar G, Solanki MH, Xue X, Mintz R, Madankumar S, Chatterjee PK, Metz

- CN. Magnesium improves cisplatin-mediated tumor killing while protecting against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Amer J Physiol Renal Physiol*, 2017; 313(2):F339–F50. [doi:10.1152/ajprenal.00688.2016](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00688.2016)
53. Kyles AE, Hardie EM, Wooden BG, Adin CA, Stone EA, Gregory CR, Mathews KG, Cowgill LD, Vaden S, Nyland TG, Ling GV. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *J Amer Vet Med Assoc*. 2005; 226(6):932-36. [doi: 10.2460/javma.2005.226.932](https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.932)
54. Laflamme DP. Nutrition of Aging Cats. *Vet Clinics Small Pract*. 2014; 44(4):761-74. [doi: 10.1016/j.cvsm.2014.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.03.001)
55. Lekcharoensuk C, Osborne CA, Lulich JP, Pusoonthornthum R, Kirk CA, Ulrich LK, Koehler LA, Carpenter KA, Swanson LL. Association between dietary factors and calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2001; 219(9):1228–37. [doi: 10.2460/javma.2001.219.1228](https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.1228)
56. Lee S, Ryu JH, Kim SJ, Ryu DR, Kang DH, Choi KB. The Relationship between Magnesium and Endothelial Function in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Yonsei Med J*, 2016;57(6):1446-53. [doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1446](https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1446)
57. Levien AS. Subcutaneous Ureteral Bypass (SUB). *Vet Surg Center*. 2018. [http://www.vscvets.com/sites/default/files/procedures/SUB\\_edited\\_416.pdf](http://www.vscvets.com/sites/default/files/procedures/SUB_edited_416.pdf)
58. Li DY, Deng YL, Sun BH. Taurine protected kidney from oxidative injury through mitochondrial-linked pathway in a rat model of nephrolithiasis. *Urolog Resear*, 2009; 37(4):211-20. doi: [10.1007/s00240-009-0197-1](https://doi.org/10.1007/s00240-009-0197-1)
59. Lorange M, Monnet E. Postoperative outcomes of 12 cats with ureteral obstruction treated with ureteroneocystostomy. *Vet Surg*. 2020; 49(7):1–10. <https://doi.org/10.1111/vsu.13488>
60. Lulich JP, Osborne CA, Bartges JW. Distúrbios do trato urinário inferior dos caninos. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 176, p. 1841-1877.
61. Lulich JP, Osborne CA. Epidemiological shifts in feline urolith type [versão eletrônica]. In: *State of the stone: Hill's Symposium on Lower Urinary Tract Disease*, Sunny Isles Beach, Florida, USA, 2007. p. 13-18. [http://www.hillsvet.it/data/files/file\\_286\\_GE\\_NERAL.pdf](http://www.hillsvet.it/data/files/file_286_GE_NERAL.pdf)
62. Lulich JP, Berent AC, Adams LG, Westropp JL, Bartges JW, Osborne CA. ACVIM Small Animal Consensus Recommendations on the Treatment and Prevention of Uroliths in Dogs and Cats. *J Vet Internal Medic*, 2016; 30(5):1564–74. <https://doi.org/10.1111/jvim.14559>

63. Macdonald M, Rogers QR, Morris JG. Nutrition of the domestic cat, a mammalian carnivore. *Annu Ver Nutr.* 1984; 4:521-62. [doi: 10.1146/annurev.nu.04.070184.002513](https://doi.org/10.1146/annurev.nu.04.070184.002513)
64. Marangoni F, Angeli MT, Colli S, Eligini S, Tremoli E, Sirtori CR, Galli C. Changes of n-3 and n-6 fatty acids in plasma and circulating cells of normal subjects, after prolonged administration of 20:5 (EPA) and 22:6 (DHA) ethyl esters and prolonged washout. *Biochim. Biophys. Acta*, 1993; 1210(1):55-62. [doi: 10.1016/0005-2760\(93\)90049-f](https://doi.org/10.1016/0005-2760(93)90049-f)
65. Martins AAD. Caracterização da apresentação clínica da uropatia obstrutiva felina: sinais clínicos e alterações laboratoriais e imagiológicas em 20 pacientes. 2016. 100p. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Dissertação. Lisboa, 2016.
66. McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(4):889-907. [doi: 10.3945/ajcn.2009.27930](https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27930)
67. Mehler SJ, May LR, King C, Harris WS, Shah Z. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2016; 109:1-7. [doi: 10.1016/j.plefa.2016.03.015](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2016.03.015)
68. Moraes FP, Colla LM. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista Farmacêutica*, 2006; 3(2):99-112. [doi: 10.5216/ref.v3i2.2082](https://doi.org/10.5216/ref.v3i2.2082)
69. Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H, Burger D, Chignalia AZ, Wadhera V, Leeuwen FNV, Touyz RM. Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation to an Osteogenic Phenotype Involves TRPM7 Modulation by Magnesium. *Hypertension*, [s.l.], 2010; 56(3):453-62. [doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152058](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152058)
70. Musso CG. Magnesium metabolism in health and disease. *International Urology And Nephrology*, [s.l.], 2009; 41( 2):357-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9548-7>
71. O’Kell AL, Grant DC, Khan SR. Pathogenesis of calcium oxalate urinary stone disease: species comparison of humans, dogs, and cats. *Urolithiasis*. 2017; 45(4):329–336. <https://doi.org/10.1007/s00240-017-0978-x>
72. Osborne CA, Lulich JP, Swanson CVT, Alban H. Drug induced urolithiasis. *Vet Clinics of North Amer: Small Anim Pract*, St. Paul, 2009a.; 39(1):55-63. [doi: 10.1016/j.cvsm.2008.09.004](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.004)
73. Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM, Ulrich LK, Koehler LA. Analysis of 451,891 canine uroliths, feline uroliths, and feline urethral plugs from 1981 to

- 2007: perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2009b; 39(1):183–97. [doi: 10.1016/j.cvsm.2008.09.011](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.011)
74. Palm C, Westropp J. Cats and calcium oxalate. Strategies for managing lower and upper tract stone disease. *J of Fel Medic and Surg*, 2011; 13(9):651-60. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.018>
75. Palma D, Langston C, Gisselman K, Mccue J. Canine struvite urolithiasis. *Compend Contin Educ Vet*. 2013; 35(8):E1 [quiz: E1].
76. Pan MH, Wu JC, Ho CT, Lai CS. Antiobesity molecular mechanisms of action: Resveratrol and pterostilbene. *Biofactors*. 2018;44(1):50-60. <https://doi.org/10.1002/biof.1409>
77. Pimenta MM, Reche-Júnior A, Freitas MF, Kogika MM, Hagiwara MK. Estudo da ocorrência de litíase renal e ureteral em gatos com doença renal crônica. *Pesq Vet Bras*, 2014; 34(6):555-561.
78. Quimby JM, Dowers K, Herndon AK, Randall EK. Renal pelvic and ureteral ultrasonographic characteristics of cats with chronic kidney disease in comparison with normal cats, and cats with pyelonephritis or ureteral obstruction. *J of Fel Medic and Surg*, 2016; 19(8):784-790. [doi: 10.1177/1098612X16656910](https://doi.org/10.1177/1098612X16656910)
79. Randall R. Papillary pathology as precursor of primary renal calculus. *J Urol*, 1940; 44(5):580-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)71305-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)71305-5)
80. Reece W. The Kidneys and Urinary System. In Reece W, Erickson H, Goff J, Uemura E. (Eds.), *Dukes' Physiology of Domestic Animals 13th ed.*, Wiley Blackwell. 2015. p. 157–199.
81. Robinson MR, Norris RD, Sur RL, Preminger GM. Urolithiasis: not just a 2-legged animal disease. *J of Urol*, 2008; 179(1):46-52. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.123>
82. Rogers KD, Jones B, Roberts L, Rich M, Montalto N, Beckett S. Composition of uroliths in small domestic animals in the United Kingdom. *Vet J*, 2011; 188(2):228-230. [doi: 10.1016/j.tvjl.2010.04.022](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.022)
83. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, Lowry SR., Koehler LA, Polzin DJ. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *JAVMA*, 2006; 229(6):949–957. <https://doi.org/10.2460/javma.229.6.949>
84. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney International*, 2009; 75(6):585-595. [doi: 10.1038/ki.2008.626](https://doi.org/10.1038/ki.2008.626)
85. Santos CRGR, Silva SL, Júnior ARC, Carrasco LPS, Moreira CMR, Souza HJM. Uso de glucagon no manejo de obstrução ureteral em um gato com doença renal crônica: relato de caso. *Brazilian J Vet Medic*, 2017; 39(4):292-299. [doi: 10.1016/j.bjv.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.bjv.2017.07.001)

[10.29374/2527-2179.bjvm018717](https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm018717)

86. Santin NC. Características químicas de vinhos Cabernet Sauvignon produzidos em diferentes regiões do Brasil. 2006. 44p. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, 2006.
87. Sarica K, Altay B, Erturhan S. Effect of being overweight on stone-forming risk factors. *Urol*, 2008; 71(5):771–5. [doi: 10.1016/j.urology.2007.11.164](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.164)
88. Scherk M. Distúrbios do trato urinário: Trato urinário superior. In: Little SE. O gato: Medic intern. 1ªed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. cap. 15, p. 278-280.
89. Shipov A, Segev G. Ureteral Obstruction on Dogs and Cats. *Israel J of Vet Medic*, 2013; 68(2):71-77.
90. Stone EA, Gookin J. Indications for nephrectomy and nephrotomy. In: Bonagura J, ed. *Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2000;866-867.
91. Suleria HAR, Osborne S, Masci P, Gobe G. Marine-Based Nutraceuticals: An Innovative Trend in the Food and Supplement Industries. *Marine Drugs*, 2015; 13(10):6336-51. [doi: 10.3390/md13106336](https://doi.org/10.3390/md13106336)
92. Sutherland-smith J. Bexiga e Uretra. In: Penninck D, D'anjou MA. *Ultrassonografia de Pequenos Animais*. 1ªed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 11, p. 363-381.
93. Weese JS, Weese HE, Rousseau J. Identification of *Oxalobacter formigenes* in the faeces of healthy cats. *Letters in Applied Microbiology*, 2009; 49(6):800-02. [doi: 10.1111/j.1472-765X.2009.02722.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2009.02722.x)
94. Zatz R. Fisiopatologia renal. In: Reis LM, Jorgetti V. *Distúrbios do cálcio e do fósforo*. 2ed., São Paulo: Atheneu, 2002. p. 245-60.

## **ANEXOS**



**UFRRJ**  
Universidade Federal Rural  
do Rio de Janeiro

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



## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DE NUTRACÊUTICOS NA DISSOLUÇÃO DOS NEFRÓLITOS EM FELINOS (*Felis Catus*, LINNAEUS, 1758)", protocolada sob o CEUA nº 4278041119 (ID 001687), sob a responsabilidade de **Vivian de Assunção Nogueira Carvalho e equipe; rosemar de almeida freitas; Alexandre Jose Rodrigues Bendas; Cristiano Chaves da Veiga Pessoa; Luciana Martins Correa** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 27/04/2020.

We certify that the proposal "EVALUATION OF THERAPEUTIC NUTRACETIC EFFICACY IN DISSOLUTION OF FELINE NEPHROLITES (*Felis Catus*, LINNAEUS, 1758)", utilizing 70 Cats (males and females), protocol number CEUA 4278041119 (ID 001687), under the responsibility of **Vivian de Assunção Nogueira Carvalho and team; rosemar de almeida freitas; Alexandre Jose Rodrigues Bendas; Cristiano Chaves da Veiga Pessoa; Luciana Martins Correa** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 04/27/2020.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\)](#)

Vigência da Proposta: de [04/2020](#) a [05/2023](#)

Área: [Medicina E Cirurgia Veterinária](#)

Origem: [Hospital Veterinário da UFRRJ](#)

Espécie: [Gatos](#)

sexo: [Machos e Fêmeas](#)

idade: [6 a 240 meses](#)

N: [70](#)

Linhagem: [srd ou raça específica](#)

Peso: [4 a 20 kg](#)

Local do experimento: HOSPITAL VETERINÁRIO - UFRRJ CLÍNICA PARTICULAR DOM VETERINÁRIO - Rua Humaitá 72, 22261-001 Rio de Janeiro

Seropédica, 28 de abril de 2020

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott

Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais

Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Carlos Alexandre Rey Matias

Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais

Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro



PACIENTE:

DATA:

## CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título:** “Avaliação da eficácia terapêutica de nutracêuticos na dissolução dos nefrólitos em felinos (*Felis Catus*, LINNAEUS, 1758) atendidos no Serviço de Clínica Médica do Setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro”.

Nome do animal: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_  
Cor pelagem: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M Pelagem: ( ) Curta ( ) Longa ( ) Subpelo

1. Eu, \_\_\_\_\_, por meio deste, certifico que sou o responsável pelo animal acima descrito (ou agente autorizado por ele).

Protocolo a ser realizado:

O animal será submetido a avaliação clínica, colheita de amostra de sangue e urina, além de realização de exame ultrassonográfico.

2. O veterinário responsável pelo estudo explicou-me sobre a natureza do estudo, assim como respondeu a todas as minhas perguntas relativas ao que será realizado com meu animal.

3. Eu forneci ao veterinário responsável pelo estudo, de sã consciência, todas as informações referentes às medicações que foram dadas ao meu animal no último ano.

4. Eu concordo em cooperar com o veterinário responsável pelo estudo, assegurando que seguirei o protocolo proposto, embora entenda que estou completamente livre para retirar meu animal do estudo a qualquer momento. Eu entendo que minha assinatura neste formulário não representa uma renúncia aos meus direitos ou aos direitos do meu animal de estimação.

5. Me comprometo a informar ao veterinário responsável pelo estudo se meu animal manifestar quaisquer sinais de anormalidade ou se ocorrer qualquer evento não usual, durante as etapas do estudo.

6. Entendo que meu animal precisará realizar revisões rotineiras solicitadas, bem como deverá realizar novos exames, a fim de concluir os estudos, em datas pré-estabelecidas pelo veterinário responsável para o desfecho do estudo.

7. Eu permito voluntariamente a participação do meu animal neste estudo. Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida manifesto o meu consentimento em que meu animal participe da pesquisa.

Nome do responsável (ou representante): \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

---

Assinatura do Tutor



Vivian de Assunção Nogueira Carvalho  
Orientadora. Siape: 2606155



---

Alexandre José Rodrigues Bendas  
Co-orientador. Siape: 3120060



---

Rosemar de Almeida Freitas  
Doutoranda

**Veterinários a serem contactados em caso de urgência**

- Rosemar de Almeida Freitas  
Cel: (21) 99882-8638  
E-mail: [rosemar@castelobranco.br](mailto:rosemar@castelobranco.br)
- Vivian de Assunção Nogueira Carvalho  
Cel: (21) 98607-7519  
E-mail: [vivianmedvet@yahoo.com.br](mailto:vivianmedvet@yahoo.com.br)



18. Foi submetido a terapia anti-neoplásica antes? Qual(s) quimioterápico? Por quanto tempo? Qual neoplasia?
19. Qual protocolo quimioterápico foi utilizado (s)? Quantas sessões? Intervalo? Dose utilizada?
20. Esta fazendo uso de alguma medicação ou fez uso recentemente?
21. Faz preventivo para verme do coração? Sim ( ) Não ( ) Qual?
22. Faz preventivo para leishmaniose? Sim ( ) Não ( ) Qual?

**EXAME FÍSICO**

Peso: Mantendo ( ) Perdendo ( )
Desidratação (%): T°C:
PASS: N° da braçadeira: Membro:
Score corporal: (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9)
<b>OBS:</b>

**SISTEMA GASTRINTESTINAL**

Mucosas: Normocoradas ( ) Hipocoradas ( ) Congestas ( ) Cianótica ( )
Hálito urêmico Sim ( ) Não ( ) Úlceras em cav. oral: Sim ( ) Não ( )
Doença periodontite: Sim ( ) Não ( ) Leve ( ) Moderada ( ) Grave ( )
Êmese: Sim ( ) Não ( ) Frequência: Aspecto:
Diarréia: Sim ( ) Não ( ) Frequência: Aspecto:
<b>OBS:</b>

**SISTEMA CARDIORESPIRATÓRIO**

FR: Ruídos: Sim ( ) Não ( ) Inspiratório ( ) Expiratório ( ) Ambos ( )
FC: Sopro: Sim ( ) Não ( ) Grau:
Tosses: Sim ( ) Não ( )
Espirros: Sim ( ) Não ( )

**SISTEMA GENITURINÁRIO**

Dor á palpação renal: Sim ( ) Não ( ) RD: ( ) RE: ( )
- Frequência de micção:
- Coloração da urina:
- Odor:
<b>OBS:</b>

**SISTEMA REPRODUTIVO**

Esterelizado (a): Sim ( ) Não ( ) Idade na ocasião:

**TERAPÊUTICA INSTITUÍDA**

**ALTERAÇÕES LABORATÓRIAS**

**OBSERVAÇÕES**



## **TERMO DE COMPROMISSO E SIGILO DA BANCA EXAMINADORA**

Considerando a apresentação em 11 de fevereiro da tese de doutorado intitulada “**Avaliação da Eficácia Terapêutica de Nutracêuticos na Dissolução de Nefrólitos em Felinos (Felis catus, Linnaeus, 1758)**”, de autoria de **Rosemar de Almeida Freitas**, trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), elaborada em função de pesquisa realizada no(a) Hospital Veterinário de Pequenos Animais, do Departamento de Patologia e Ciências Clínicas do Instituto de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, sob orientação da Professora Dr<sup>a</sup>. Vivian de Assunção Nogueira Carvalho e co-orientação do Professor Dr. Alexandre José Rodrigues Bendas.

Considerando que o objeto do trabalho apresentado irá gerar requerimento de proteção patentária correspondente;

Declaro que me comprometo em manter sob sigilo absoluto todas as informações técnicas contidas no trabalho em questão, não as divulgando de qualquer forma a terceiros, bem como me comprometo a não utilizar as informações em questão senão para análise do trabalho a ser apresentado.

Rio de Janeiro, 25 de janeiro de 2021.

Nome: Carolina Franchi João Cardilli  
Laboratório: Hospital Veterinário - UFU  
Departamento: .....  
Unidade: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Federal de Uberlândia - UFU  
CPF: 044964796-05  
RG: 11959678  
Assinatura: 



## TERMO DE COMPROMISSO E SIGILO DA BANCA EXAMINADORA

Considerando a apresentação em 11 de fevereiro da tese de doutorado intitulada “**Avaliação da Eficácia Terapêutica de Nutracêuticos na Dissolução de Nefrólitos em Felinos (Felis catus, Linnaeus, 1758)**”, de autoria de **Rosemar de Almeida Freitas**, trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), elaborada em função de pesquisa realizada no(a) Hospital Veterinário de Pequenos Animais, do Departamento de Patologia e Ciências Clínicas do Instituto de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, sob orientação da Professora Dr<sup>a</sup>. Vivian de Assunção Nogueira Carvalho e co-orientação do Professor Dr. Alexandre José Rodrigues Bendas.

Considerando que o objeto do trabalho apresentado irá gerar requerimento de proteção patentária correspondente;

Declaro que me comprometo em manter sob sigilo absoluto todas as informações técnicas contidas no trabalho em questão, não as divulgando de qualquer forma a terceiros, bem como me comprometo a não utilizar as informações em questão senão para análise do trabalho a ser apresentado.

Rio de Janeiro, 25 de janeiro de 2021.

Nome: Flavya Mendes de Almeida  
Laboratório: N/A  
Departamento: Patologia e Clínica Veterinária  
Unidade: Universidade Federal Fluminense - Faculdade de Veterinária  
CPF: 037408567-69  
RG: 05173456-4  
Assinatura: .....

Assinado de forma digital por  
FLAVYA MENDES DE ALMEIDA  
flavyama@id.uff.br:03740856769  
Dados: 2021.01.25 13:44:24  
-03'00'



## **TERMO DE COMPROMISSO E SIGILO DA BANCA EXAMINADORA**

Considerando a apresentação em 11 de fevereiro da tese de doutorado intitulada “**Avaliação da Eficácia Terapêutica de Nutracêuticos na Dissolução de Nefrólitos em Felinos (Felis catus, Linnaeus, 1758)**”, de autoria de **Rosemar de Almeida Freitas**, trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), elaborada em função de pesquisa realizada no(a) Hospital Veterinário de Pequenos Animais, do Departamento de Patologia e Ciências Clínicas do Instituto de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, sob orientação da Professora Dr<sup>a</sup>. Vivian de Assunção Nogueira Carvalho e co-orientação do Professor Dr. Alexandre José Rodrigues Bendas.

Considerando que o objeto do trabalho apresentado irá gerar requerimento de proteção patentária correspondente;

Declaro que me comprometo em manter sob sigilo absoluto todas as informações técnicas contidas no trabalho em questão, não as divulgando de qualquer forma a terceiros, bem como me comprometo a não utilizar as informações em questão senão para análise do trabalho a ser apresentado.

Rio de Janeiro, \_\_de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Nome: ..Valiria..Cerqueira.Duarte.....  
Laboratório: ..Laboratório de Patologia Animal.....  
Departamento: Faculdade de Medicina Veterinária.....  
Unidade: Instituto de Medicina Veterinária.....  
CPF: 005.939.707-13.....  
RG: 7301910.....  
Assinatura: *Valiria Cerqueira Duarte*.....

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO  
VICE-REITORIA**

**DECLARAÇÃO**

Declaro para os devidos fins que a discente Rosemar de Almeida Freitas, aluna do Curso de Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas/PPGMV, nível de doutorado, protocolou em 12 de junho de 2019 solicitação de depósito de pedido de patente relativa à sua tese de Doutorado. Desde essa data, portanto, o pedido vem sendo analisado, estando em fase de organização de documentação, para posterior depósito no INPI- Instituto Nacional de Propriedade Industrial.

Dessa forma, destaco que é imprescindível que **não seja divulgada nem publicada qualquer parte deste material pelo período de 1 (um) ano** até que o pedido de patente seja depositado.

Atenciosamente,



---

**Cristina Cunha Santos**  
Secretária Executiva  
Vice-reitoria  
SIAPE: 1809048

**Cristina Cunha Santos**  
Secretária Executiva  
SIAPE 1809048  
INPI

Em 10/02/2021.