

**Universidade Camilo Castelo Branco**  
**Programa de Pós-Graduação em Produção Animal**  
**Campus Descalvado**

**MAIRA CAMILO TREVISAN**

**SUPLEMENTAÇÃO DE FRUTOLIGOSSACARÍDEO PARA GATOS**  
**COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

FOS SUPPLEMENTATION FOR CATS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Descalvado, SP**

**2016**

**Maira Camilo Trevisan**

**SUPLEMENTAÇÃO DE FRUTOLIGOSSACARÍDEO PARA GATOS COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Izumi Sakamoto

Co-orientadora: Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produção Animal da Universidade Camilo Castelo Branco, como complementação dos créditos necessários para obtenção do título de Mestre em Produção Animal.

**Descalvado, SP**

**2016**

## Ficha catalográfica

TREVISAN, Maira Camilo

T736S Suplementação de Frutoligossacarídeo para Gatos com Doença Renal Crônica / Maira Camilo Trevisan - São José dos Campos: SP / UNICASTELO, 2016.

47f. il.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Izumi Sakamoto

Co – Orientadora: Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes

Dissertação de Mestrado apresentada no Programa de Pós-Graduação em Produção Animal da Universidade Camilo Castelo Branco, para complementação dos créditos para obtenção do título de Mestre em Produção Animal.

1. DRC. 2. FOS. 3. Microbiota. 4. Prebiótico.

I. Título

**CDD: 636.082**

## FOLHA DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DO TEXTO

### Termo de Autorização

#### Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW do Respeetivo Programa da UNICASTELO e no Banco de Teses da CAPES

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a UNICASTELO a disponibilizar através do site <http://www.unicastelo.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **“Suplementação de frutoligossacarídeo em gatos com doença renal crônica”**

Autores:

Discente: Maíra Camilo Trevisan

Assinatura: Maíra Camilo Trevisan

Orientador: Profa. Dra. Márcia Izumi Sakamoto

Assinatura: M. Sakamoto

Co-orientador: Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes

Assinatura: Márcia de O. S. Gomes

Data: 24 de março de 2016

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO****Maíra Camilo Trevisan****“Suplementação de frutoligossacarídeo em gatos com  
doença renal crônica”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Produção Animal da Universidade Camilo Castelo Branco, pela seguinte banca examinadora:



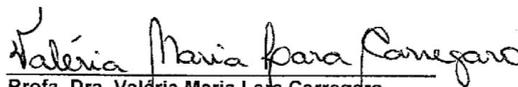
**Profa. Dra. Márcia Izumi Sakamoto**  
(Orientador)  
Programa de Pós-Graduação em Produção Animal



**Profa. Dra. Márcia de Oliveira Sampaio Gomes**  
(Co-orientador)  
Docente do Programa de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP



**Profa. Dra. Liandra Maria Abaker Bertipaglia**  
Programa de Pós-Graduação em Produção Animal



**Profa. Dra. Valéria Maria Lara Carregaro**  
Depto de Medicina Veterinária  
Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos - USP

Descalvado, 24 de Março de 2016

**Profa. Dra. Márcia Izumi Sakamoto**  
**Presidente da Banca**

“A única forma de chegar ao impossível, é acreditar que é possível”.  
(Lewis Carroll)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos Deuses por me dar tudo que tenho na vida, e por me conceder muitos dos sonhos realizados.

Ao meu pai que não esta mais presente comigo de corpo, mas de alma sempre me guiando nos melhores caminhos, infelizmente a sua partida não me permitiu dizer-te tudo o que gostaria e, de qualquer maneira, por mais palavras que eu use jamais serei capaz de expressar todo o sentimento...

A minha mãe e minha vó Dete que amo tanto por todo amor e compreensão de tantos momentos distantes.

Aos meus irmãos Neto e Jean, fico feliz por não esquecerem de mim, e fico mais feliz ainda por serem meu irmão. Eu amo demais vocês, e vou estar aqui em todos os momentos, mesmo longe, vocês podem sempre contar comigo.

A meu marido Anderson pelo amor e por sempre estar ao meu lado me ajudando e colaborando para que tudo de certo na minha vida profissional e pessoal.

As minhas tias Helaine, Vera, Diva por serem tão especiais e presentes na minha vida.

As minhas cunhadas Elaine e Amanda por estarem sempre presentes e por fazerem meus irmãos felizes.

Ao meu tio Gato pelos momentos engraçados e de distração.

Aos meus sobrinhos Nathy e Rafa pelo carinho aos meus afilhados Nico e Julia por serem tão especiais.

A minha família toda, pois sem vocês nada seria possível, nada teria sentido.

A esta universidade pelo corpo docente, direção e administração que hoje vislumbro um título, pela confiança e mérito aqui presentes.

As minhas orientadoras Marcia's pelo suporte nas correções e incentivos, muito obrigada por acreditarem em mim.

A professora Liandra membro da banca, pelas suas sugestões e criticas essenciais para correção desse trabalho.

A secretária Juliana do mestrado por me orientar sobre meus créditos curriculares, sempre disposta em ajudar.

Aos funcionários/amigos da minha clinica veterinária: Bruna, Paula, Paulo, Santina, Leandro, Gisele, Marcele por colaborarem na minha ausência para o termino do meu projeto.

Aos meus amigos Marcelo, João, Bianca, Betinho por contribuírem para realização do projeto e meu desenvolvimento profissional.

Aos animais, principalmente os que participaram do projeto: Pedro, Nina, Mileidy e Amosis que contribuíram para meu ensino e aos meus animais: Maia, Maylon, Malu, Kakau, Show, Kita, Lora, Lobinho, Afonso, Nina, Tata, Sharon, Preta pelo amor incondicional que me transmitem e são a razão do meu viver.

Agradeço muito a todos, que fazem parte da minha vida direta e indiretamente pelos ensinamentos, cada dia um aprendizado.

## **SUPLEMENTAÇÃO DE FRUTOLIGOSSACARÍDEO PARA GATOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

### **RESUMO**

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais doenças que acometem os gatos, principalmente em idade avançada. Com o progresso da nutrição clínica equilibrada, estudos têm sido realizados com o objetivo de melhorar a qualidade de vida desses pacientes renais crônicos. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a suplementação do frutoligossacarídeo (FOS) para gatos com DRC sobre os índices de uréia e creatinina sérica, e a digestibilidade da dieta. Foram utilizados 2 grupos de gatos de 2 animais cada, comprovadamente renais crônicos, sendo 2 machos e 2 fêmeas castrados, vermifugados, alojados em um gatil não comercial em Descalvado- SP. Foram avaliados em 2 tempos: T0 (controle) e T30 (30 dias), sendo que na primeira fase, um grupo recebeu a suplementação e o outro sem suplementação, após foram invertidos os grupos. Os animais permaneceram em gaiolas metabólicas individuais, de inox, onde foram higienizadas diariamente conforme necessidade. Foi fornecida alimentação coadjuvante conforme recomendação do fabricante, por peso vivo. O alimento foi pesado diariamente antes e após o consumo, sendo fornecido às 16:00 e retirado às 8:00 do dia seguinte. A suplementação foi realizada no início do dia após a retirada da alimentação e a água foi fornecida à vontade. Os dados foram avaliados pelo Proc GLM do SAS, sendo as médias comparadas pelo teste de Turkey. Não foi observado diferença significativa para os parâmetros avaliados: eritroleucométricos e plaquetários; concentrações séricas de uréia, creatinina e UPC; variáveis fecais e urinárias; consumo de nutrientes e coeficientes de digestibilidade aparente, de matéria seca e proteína bruta, e balanço nitrogenado. Conclui-se que a quantidade fornecida de FOS e o número reduzido de animais não foram capazes de alterar os parâmetros sanguíneos, os índices de uréia e creatinina sérica e a digestibilidade da dieta para gatos renais crônicos.

**Palavras-chave:** DRC, FOS, microbiota, prebiótico.

## **FOS SUPPLEMENTATION FOR CATS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

### **ABSTRACT**

Chronic kidney disease (CKD) is one of the major diseases that affect cats, especially in old age. With the progress of balanced clinical nutrition, studies have been conducted with the aim of improving the quality of life of chronic renal patients. Thus, the aim of this study was to evaluate the supplementation of frutoligosacarídeo (FOS) for cats with CKD on urea and serum creatinine levels, and the digestibility of the diet. We used 2 groups of 2 animals cats each proven chronic renal, 2 males and 2 females neutered, wormed, housed in a non-commercial cattery in Descalvado- SP. Were evaluated in 2 times: T0 (control) and T30 (30 days), with the first phase, one group received supplementation and the other without supplementation, after the groups were reversed. The animals were kept in individual metabolic cages, stainless, where they were cleaned daily as needed. Supporting food was provided as recommended by the manufacturer, by live weight. The food was weighed daily before and after consumption and is provided at 16:00 and removed at 8:00 the next day. Supplementation was held earlier in the day after the withdrawal of food and water was provided ad libitum. The data were analyzed by Proc GLM of SAS, the averages were compared by Tukey's test. There was no significant difference for the evaluated parameters: erythometric and platelets; Serum urea, creatinine and UPC; Fecal and urinary variables; nutrient intake and apparent digestibility of dry matter and crude protein and nitrogen balance. We conclude that the supplied quantity of FOS and the small number of animals were not able to alter blood parameters, BUN levels and serum creatinine and the digestibility of the diet for CKD cats.

Keywords: DRC, FOS, microflora, prebiotic.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Divisão das duplas experimentais, identificação, raça, sexo, peso e idade.....	28
<b>Tabela 2.</b> Composição química declarada do alimento coadjuvante Royal CaninVeterinary Diet Renal Feline.....	30
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros eritroleucométricos e plaquetários de gatos com doença renal crônica, após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo. Valores absolutos médios.....	35
<b>Tabela 4.</b> Concentrações séricas de uréia, creatinina e UPC de gatos com doença renal crônica, após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo.	36
<b>Tabela 5.</b> Variáveis fecais e urinárias em gatos com doença renal crônica, após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo.....	37
<b>Tabela 6.</b> Consumo de nutrientes, coeficientes de digestibilidade aparente da matéria seca e proteína bruta de dieta coadjuvante a doença renal crônica em felinos após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo.....	38
<b>Tabela 7.</b> Balanço nitrogenado em gatos com doença renal crônica, após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo.....	38

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AAFCO</b>	Association of American Feed Control Official
<b>ABINPET</b>	Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação
<b>AOAC</b>	Association of the Official Analytical Chemists
<b>BHA</b>	2,3-terc-butil-4-hidroxianisol
<b>BN</b>	Balanco de nitrogênio
<b>CDAN</b>	Coeficiente de digestibilidade aparente do nutriente
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>EDTA</b>	Ácido elilenodiaminotetracético
<b>FOS</b>	Frutoligossacarídeos
<b>FZEA/USP</b>	Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos/Universidade de São Paulo
<b>GLM</b>	General Linear Models
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IRIS</b>	International Renal Interest Society
<b>MS</b>	Matéria Seca
<b>NRC</b>	Nutritional Requeriments Cound
<b>PAAF</b>	Punção aspirativa por agulha fina
<b>PB</b>	Proteína Bruta
<b>pH</b>	Potencial Hidrogeniônico
<b>TFG</b>	Taxa de Filtração Glomerular
<b>TGI</b>	Trato Gastrointestinal
<b>UPC</b>	Relação Proteína Creatinina Urinária

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1.Relevância do tema .....	15
1.2.Fundamentação .....	15
1.2.1. Sistema Urinário.....	15
1.2.2. Doença Renal Crônica (DRC).....	16
1.2.3.Etiologia e Epidemiologia da DRC em felinos.....	18
1.2.4.Fisiopatogênia.....	19
1.2.5.Diagnóstico.....	21
1.2.6.Estadiamento da DRC.....	21
1.2.7. Prebiótico e DRC.....	23
1.2.7.1.Frutoligossacarídeos.....	25
1.3. Hipótese.....	26
1.4. Objetivo geral e objetivos específicos.....	26
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
2.1. Animais.....	27
2.2. Delineamento e período experimental.....	28
2.3. Dieta e suplemento de frutoligossacarídeos.....	29
2.4. Parâmetros avaliados .....	30
2.4.1.Hemograma e determinações bioquímicas.....	30
2.4.2. Avaliação da Urina.....	31
2.4.3.Digestibilidade aparente da matéria seca e proteína bruta .....	32
2.4.4.Produção e qualidade de fezes .....	33
2.4.5.pH fecal.....	33
2.4.6. Balanço de nitrogênio.....	34
2.5. Análise estatística.....	34
3.RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
4.CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

ANEXO A. Termo de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Uso Animal ...46  
RESENHA BIOGRÁFICA DO AUTOR .....47

## 1. INTRODUÇÃO

A ABINPET<sup>1</sup> (Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação) relata que um levantamento feito em 2013 pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), no Brasil há 132,4 milhões de animais de estimação, divididos em 52,2 milhões de cães, 37,9 milhões de aves, 22,1 milhões de gatos, 18 milhões de peixes ornamentais e 2,21 milhões de pequenos animais, como reptéis e mamíferos, esse número vem crescendo a cada ano.

Cada vez mais percebemos uma maior conscientização da população com relação aos benefícios da alimentação industrializada para cães e gatos, incluindo melhor custo benefício e maior segurança de saúde do animal de estimação elevando assim um aumento no uso de “pet food” no Brasil nos últimos anos.<sup>2</sup>

Estudos de Fortes e Muniz<sup>3</sup> demonstraram que a nutrição precisa se adequar a desafios por meio do desenvolvimento de novos conceitos com o intuito de assegurar o bem-estar, a saúde e o risco mínimo do desenvolvimento de doenças. Os alimentos funcionais são conceitos novos, pois além de fornecerem a nutrição básica, promovem a saúde por meio de mecanismos não previstos pela nutrição convencional. Os frutoligossacarídeo (FOS) e a inulina são açúcares não convencional têm tido grande impacto na indústria de alimentos devido às suas características funcionais. São encontrados naturalmente nos alimentos e ainda produzidos industrialmente a partir da sacarose, são aditivos prebióticos e fibras alimentares solúveis. Evidências científicas demonstram que os frutoligossacarídeos e a inulina possuem compostos bioativos capazes de atuar no organismo, produzindo efeitos metabólicos e/ou fisiológicos e/ou benéficos à saúde.

Com o passar dos anos, mais pessoas vivem sozinhas, há mais casais sem filhos, e muito mais gente mora em apartamento, o fato é que os laços afetivos se estreitaram e chegam ao ponto de falar em famílias multiespécie. Esta humanização somada aos avanços na medicina veterinária e a uma nutrição balanceada, explica a vida mais longa dos cães e gatos. Assim como os humanos, os cães e gatos quanto mais velhos, mais propensos a doenças ligadas a idade como pressão alta, catarata, artroses, insuficiência cardíaca e renal.<sup>4</sup>

A doença renal crônica é uma afecção comum nas espécies felina e canina, definida como uma falência renal que persiste por um período prolongado de tempo

que pode ser de meses ou anos. Independentemente da causa primária, apresenta lesões estruturais renais irreversíveis que causam declínio progressivo e inexorável da função dos rins que, por sua vez, acarretam uma série de alterações metabólicas.<sup>5</sup>

## **1.1 Relevância do tema**

A execução deste projeto é relevante na área de medicina veterinária felina onde existem poucos trabalhos relacionados a suplementação de frutoligossacarídeo (FOS) em pequenos animais com doença renal crônica e vários estudos com evidências científicas em humanos com doença renal crônica . A utilização do FOS poderia estar associada à uma melhora nos índices de uréia e creatinina em pacientes felinos renais crônicos.

## **1.2. Fundamentação**

### **1.2.1. Sistema Urinário**

O sistema urinário é de grande importância para diferentes funções orgânicas, este é responsável pela formação da urina, onde são eliminados, resíduos e excesso de líquido do organismo<sup>6</sup>. Segundo Polzin et al.<sup>7</sup>, o rim é um órgão de múltiplas funções orgânicas, que buscam preservar a homeostase, regulando os volumes do líquido extracelular e do sangue, a pressão arterial sistêmica, a produção de eritrócitos, a excreção de catabólitos nitrogenados, o equilíbrio de eletrólitos e o equilíbrio ácido-base.

Além disso, elimina medicamentos e toxinas e liberam hormônios no sangue<sup>8</sup>. Tais funções são possíveis devido à grande variedade de células que compõem os néfrons, com funções específicas e capazes de responder, consoante as necessidades do organismo, a um conjunto intrincado de sinais<sup>9</sup>.

O rim altera o ritmo de reabsorção ou secreção de água e dos diversos eletrólitos, de acordo com o excesso ou deficiência de algumas substâncias no organismo. Este órgão possui funcionalidade adaptativa, onde para preservar a homeostase, não é necessária a presença do número original de néfrons, mas sim o

suficiente para manter as funções. Isto ocorre através do aumento do volume de filtração glomerular e do aporte sanguíneo dos néfrons remanescentes. Eventualmente, essas mudanças adaptativas tornam-se excessivas ou ineficientes, favorecendo, ainda mais, o desenvolvimento de dano dos néfrons<sup>7,10</sup>.

Assim, existindo um número suficiente de túbulos funcionais, a urina pode ser significativamente concentrada ou diluída em relação ao plasma. A capacidade de excreção é estimada mediante o grau ou taxa de filtração glomerular (TFG). Conforme se progride a lesão ou a insuficiência, ocorre uma redução do número de néfrons, portanto diminuição da TFG. Para que comecem aparecer sinais de uremia, o número de néfrons e a TFG devem estar diminuídos para menos de 25-30% do normal<sup>11</sup>.

### **1.2.2. Doença Renal Crônica (DRC)**

Segundo Rodriguez<sup>6</sup>, a Doença Renal Crônica é a doença renal mais frequente do cão e do gato, sendo que sua prevalência global nestas espécies oscila entre 0,5-1,5% e 1,3%, respectivamente. Pode afetar em qualquer idade a DRC, mas é mais frequente em pacientes geriátricos, estando presente em cerca de 10% dos cães e 35% dos gatos de idade avançada.

Nos Estados Unidos a insuficiência renal felina é uma importante causa de morbidade e mortalidade em gatos. A determinação da causa do dano renal pode ajudar muito na formulação de um plano terapêutico, mas infelizmente muitos dos casos aparecem em condições avançadas<sup>12</sup>.

De acordo com Polzin et al.<sup>7</sup> os termos doença renal, insuficiência renal, falência renal, azotemia e uremia têm sido empregados como sinônimos erroneamente, implicando em diagnósticos equivocados e muitas vezes ocasiona a indicação de terapia inadequada.

O termo insuficiência renal, foi recentemente substituído por doença renal, onde através do estadiamento da gravidade da doença, proporciona uma melhor compreensão, comunicação e aplicação das orientações de manejo necessárias<sup>13</sup>.

A Doença Renal Crônica é caracterizada por lesões estruturais irreversíveis, onde 80-90% da capacidade funcional dos rins já foram perdidas<sup>6</sup>. Persistente pelo período mínimo de três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de

massa funcional e/ou estrutural de um ou de ambos os rins, com ou sem diminuição da TFG, ou por uma diminuição da TFG superior a 50% do normal<sup>14,6</sup>.

Este período de tempo é um dos critérios referência utilizados para o diagnóstico de DRC e é baseado no fato da hipertrofia compensatória renal e a melhoria da função poder continuar durante um período máximo de três meses, após uma perda aguda de néfrons funcionais<sup>7, 15</sup>.

Muitas vezes não será possível determinar qual foi a causa da lesão renal inicial, pois os diferentes componentes do néfron são funcionalmente independentes. Por isso é possível que as lesões que afetam uma determinada porção dele, afetem o restante de maneira secundária e, desta forma as manifestações clínicas das diversas lesões renais podem ser similares. Sendo que cada vez que um néfron é perdido ocorre deterioração da função renal ocorrendo assim redução da TFG, apesar disso os néfrons remanescentes conseguem suprir através de uma hiperfiltração, aumentando TFG individualmente. Infelizmente a longo prazo este processo acaba favorecendo a doença renal<sup>6</sup>.

Dependendo da quantidade de parênquima renal afetado e da gravidade e duração das lesões, a doença renal pode produzir ou não insuficiência renal ou uremia. É importante fazer esta distinção, pois os tratamentos de apoio e sintomático para corrigir os desequilíbrios hidro eletrolítico, ácido base, de nutrientes e endócrinos nos pacientes com insuficiência renal, normalmente não são adequados para os pacientes com doença renal sem disfunção renal<sup>16</sup>.

A função renal adequada para a homeostase não requer que todos os néfrons estejam funcionais. O conceito de que função renal adequada não é sinônimo de função renal normal é importante para compreender a diferença entre doença renal e insuficiência ou falha renal. O termo falha renal descreve o nível de disfunção orgânica e não uma entidade patológica específica. De forma semelhante o termo insuficiência renal implica disfunção renal, mas a um nível menos grave que a falha renal<sup>7</sup>.

Depois de estabelecida a DRC, a magnitude da disfunção renal geralmente permanece estável por meses ou declina vagarosamente no decorrer de meses a anos. Não é necessário que o processo responsável pela lesão inicial, esteja presente para que ocorra uma disfunção progressiva<sup>16</sup>. O gradual aumento da disfunção renal compromete também a capacidade funcional de outros órgãos. As

manifestações clínicas ocorrem isoladamente ou em conjunto, resultando no aparecimento da síndrome urêmica<sup>14</sup>.

### **1.2.3. Etiologia e epidemiologia da DRC em felinos**

Segundo Brown<sup>17</sup>, na grande maioria dos casos de DRC as causas permanecem desconhecidas. As alterações funcionais e estruturais verificadas durante as primeiras fases das doenças renais permitem identificar uma causa específica e localizar a lesão inicial nos glomérulos, túbulos, interstícios ou vasos. No entanto, com o tempo, as alterações destrutivas de intensidade variável (atrofia, inflamação, fibrose e mineralização dos néfrons) originam semelhanças funcionais e morfológicas com as alterações patológicas associadas a estas doenças, tornando o diagnóstico da causa muito mais difícil<sup>7</sup>.

Estudos revelam que em 29 a 66% dos casos de DRC felina não é possível chegar ao diagnóstico da causa<sup>18</sup>. Esta dificuldade está relacionada a fatores como: alguns dos componentes dos néfrons são funcionalmente interdependentes, as respostas funcionais e morfológicas dos rins aos diferentes agentes etiológicos são limitadas, e após a maturação dos néfrons, que está concluída aproximadamente com um mês de idade, não é possível a produção de novos, para substituir os que são destruídos de forma irreversível<sup>7</sup>.

Sempre que possível a causa da DRC deve ser investigada, embora qualquer processo que leve a destruição do tecido renal possa estar na sua base<sup>17</sup>. O tratamento específico que permite controlar ou eliminar a causa primária, não altera as lesões renais irreversíveis já existentes, mas é importante para abrandar o desenvolvimento de lesões renais adicionais<sup>7</sup>. Para chegar à causa primária geralmente é realizado um painel bioquímico sérico, urinálise, urocultura, radiografia e/ou ecografia abdominal. Dependendo do caso pode também ser útil a realização de biópsia renal ou punção aspiração por agulha fina (PAAF), principalmente quando apenas um dos rins parece estar envolvido<sup>17</sup>.

A DRC é uma afecção frequentemente diagnosticada em cães e gatos, com prevalência de 0,5 a 7% e 1,6 a 20%, respectivamente; é uma das doenças mais comuns na espécie felina<sup>19, 20, 21</sup>. Embora não exista predileção racial e etária<sup>22</sup>, sabe-se que a morbidade e mortalidade são predominantes nos pacientes, cães e gatos com idade mais avançada<sup>23, 24</sup>.

Estima-se que a prevalência em gatos idosos seja três vezes superior comparativamente aos cães idosos, mas em ambas as espécies a incidência aumenta com a idade. De acordo com alguns estudos realizados, a frequência da DRC é semelhante entre fêmeas e machos, no entanto, verificou-se uma incidência cinco vezes superior em gatos British Shorthair, Birmaneses, Somali e Angora<sup>25</sup>. Alguns estudos fazem também referência às raças Maine Coon, Abissínia, Siamesa e Azul da Rússia<sup>26</sup>.

Em estudo realizado por IRIS<sup>27</sup> em associação com a *Novartis Animal Health Field*, através da compilação de dados de 789 gatos com DRC, a nível mundial, verificou-se que 51,3% dos gatos eram machos e 48,7% fêmeas. A maioria dos felinos estava esterilizado (91,2%) e apenas 8,8% permaneciam inteiros. A idade média foi de 13 anos, sendo que 88,3% apresentavam idade superior a 6 anos. Não houve diferença significativa entre as diferentes raças, entretanto as mais frequentemente afetadas foram gatos domésticos de pêlo curto, os domésticos de pêlo comprido, Persas, Siameses, Europeus e os Birmaneses.

#### **1.2.4. Fisiopatogênia**

A mudança adaptativa, com conseqüente hipertrofia e hipertensão dos glomérulos, na tentativa de manter a taxa de filtração glomerular (TFG), e atenuar a diminuição de creatinina. Deste modo ocorre a agressão hemodinâmica ao glomérulo, e em conseqüência estabelece-se um ciclo vicioso que leva, ao final do processo, à completa destruição do parênquima renal<sup>10</sup>.

Os néfrons afetados na DRC apresentam uma morfologia heterogênea com lesões que vão desde a atrofia grave e substituição, por tecido fibroso cicatricial, até a grande hipertrofia compensatória destas estruturas<sup>28</sup>. Esta compensação possibilita que menos de 25% dos nefróns estejam funcionais quando a azotemia se desenvolve<sup>29</sup>.

A fisiopatologia da DRC pode ser considerada de natureza orgânica ou de natureza sistêmica. A nível renal, as alterações mais importantes que ocorrem são a perda de nefróns funcionais e a diminuição da TFG. Esta diminuição leva ao aumento das concentrações plasmáticas de substâncias que normalmente são eliminadas do organismo através da excreção renal, como aminoácidos, peptídeos,

amônia, aminas alifáticas e aromáticas, creatinina, gastrina, renina, uréia, ácido úrico, glucagon, hormônio do crescimento, entre outras<sup>28</sup>.

De acordo com Grauer<sup>28</sup> e Rodriguez<sup>6</sup>, acredita-se que as concentrações plasmáticas crescentes destas substâncias são responsáveis, em parte, pelo conjunto de sinais clínicos denominados síndrome urêmica. Esta síndrome engloba desequilíbrio de água e sódio, anemia, intolerância a carboidratos, alterações neurológicas e do trato gastrointestinal, osteodistrofia, imunodeficiência e acidose metabólica.

Além da excreção de produtos do metabolismo e da manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, os rins são também responsáveis pela formação de hormônios como a eritropoetina, e pelo catabolismo de diversos hormônios peptídicos, o que leva a que alterações hormonais também tenham um papel muito importante na patogênese desta doença.

Os mecanismos compensatórios acabam por tornarem-se inadequados, funcionando como uma via comum de progressão para a esclerose glomerular e eventual doença terminal, sendo então responsáveis por parte das alterações fisiopatológicas presentes na DRC<sup>30</sup>. A osteodistrofia que ocorre secundariamente ao hiperparatiroidismo desenvolve-se numa tentativa de manter as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo.

Da mesma forma, a TFG dos nefróns que permanece funcional aumenta para tentar manter a função renal adequada. Esta hiperfiltração pode ser responsável pelo desenvolvimento de proteinúria e glomeruloesclerose que levam a lesão e perda adicional de néfrons funcionais<sup>28</sup>.

Ao analisar o mecanismo fisiopatológico das doenças renais verifica-se que alguns fatores presentes predispõem ao desequilíbrio oxidativo. Frequentemente, o animal apresenta-se desnutrido, com deficiências em vitaminas e mineral, o que diminui os mecanismos de defesas antioxidantes. Geralmente, apresentam também fenômenos isquêmicos e tóxicos que podem provocar lesões tubulares de forma aguda, assim como danos glomerulares de origem imunológica. Tudo isto favorece a instalação do estresse oxidativo renal com a formação de espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ERMO) potencialmente lesivas ao organismo<sup>31</sup>.

A hipertensão arterial sistêmica também pode contribuir para a perda progressiva de néfrons, causando lesões glomerulares irreversíveis através do aumento das pressões intraglomerulares e glomeruloesclerose<sup>29</sup>.

### 1.2.5. Diagnóstico

O diagnóstico da DRC é embasado na anamnese, no exame físico e nos achados laboratoriais<sup>32</sup> e ainda, pela presença de lesões estruturais nos rins (biópsia e/ou exames de imagem)<sup>7</sup>. Ademais, a disfunção renal é avaliada por marcadores sanguíneos e urinários. Desse modo, os exames complementares são de grande relevância, pois auxiliam no diagnóstico, caracterizam o estágio de evolução da enfermidade, orientam as condutas terapêuticas a serem tomadas e, provável prognóstico.

As alterações laboratoriais que podem ser encontradas consistem em: aumento das concentrações séricas de uréia e creatinina, hiperfosfatemia, alterações eletrolíticas, acidose metabólica, hipoalbuminemia, anemia não regenerativa e aumento sérico de amilase e lipase<sup>7,33</sup>. Como marcador urinário, a isostenúria reflete a inabilidade renal em concentrar a urina. Esse achado pode ser uma das primeiras manifestações clínicas da DRC, principalmente em cães<sup>33</sup>. Outras variáveis incluem proteinúria, cilindrúria, hematúria renal, alterações do pH urinário, glicosúria renal e/ou cistinúria<sup>7</sup>.

Diante de tudo isso o diagnóstico precoce é fundamental já que existe uma correlação entre a severidade DRC e a sobrevivência do paciente. Na espécie felina, por exemplo, os animais diagnosticados com azotemia leve apresentam média de sobrevivência superior a 3 anos já os que apresentam azotemia moderada sobrevivem aproximadamente 22 meses e os casos severos sobrevivência próxima a 1 mês<sup>6</sup>.

### 1.2.6. Estadiamento da DRC

A diferenciação entre os estágios da DRC é importante para se estabelecer condutas terapêuticas, a fim de melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença, aumentar a expectativa de vida e reduzir as complicações inerentes a sua evolução<sup>19</sup>.

Na tentativa de padronização de prognóstico e tratamentos adequados ao grau de severidade da DRC, a International Renal Interest Society<sup>34</sup> dividiu a mesma em quatro estágios:

- Estágio I: define-se por estado não azotêmico, ausência de sinais clínicos evidentes de uremia, exceto poliúria e polidipsia e creatinina sérica menor que 1,4 mg/dL para cães e inferior 1,6 mg/dL para gatos. Mas há alguma alteração renal presente, tal como inabilidade renal de concentração urinária, proteinúria renal e alterações renais ao exame de imagem e de biópsia;
- Estágio II: caracteriza-se pela presença de discreta azotemia em avaliações seriadas, ausência de sinais clínicos evidentes de uremia, exceto poliúria e polidipsia e creatinina sérica entre 1,6 e 2,8 mg/dL para gatos;
- Estágio III: é definido pela presença de azotemia em grau moderado, sinais clínicos moderados de uremia e creatinina sérica entre 2,9 e 5,0 mg/dL para gatos. O estágio III (creatinina sérica entre 2,1 e 5,0 mg/dL para cães e de 2,9 a 5,0 mg/dL para gatos). O paciente poderá apresentar manifestações sistêmicas da perda de função renal. A progressão da DRC nos pacientes desse estágio geralmente está ligada aos mecanismos de progressão espontânea da doença (autoperpetuação), mas pode também se relacionar às causas desencadeantes;
- Estágio IV: caracteriza-se pela presença de intensa azotemia, sinais clínicos graves de uremia e creatinina sérica superior a 5,0 mg/dL para gatos. Nesse estágio, o paciente apresenta importante perda da função renal que pode estar relacionada à falência renal e apresentar diversas manifestações sistêmicas da uremia como, por exemplo, alterações gastrintestinais, neuromusculares ou cardiovasculares.

Pacientes nos estágios I e II não apresentam manifestações clínicas de disfunção renal, à exceção de poliúria e polidipsia. Ocasionalmente gatos com DRC em estágio II podem apresentar perda de peso e apetite seletivo, contudo, na presença de complicações da DRC, tais como pielonefrite e nefrolitíase, as manifestações clínicas podem se tornar mais evidentes<sup>7</sup>.

O paciente é sub categorizado, dentro de cada estágio, de acordo com o grau de proteinúria e pressão sistêmica arterial. Os estágios II e III incluem pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), onde a presença de azotemia reflete a perda de

mais de dois terços de néfrons funcionais. O termo falência renal é aplicado aos pacientes categorizados no estágio IV<sup>34</sup>.

A azotemia e hiperfosfatemia são as alterações mais comuns na bioquímica sérica durante a evolução da DRC, sendo decorrentes da diminuição da TFG. A urinálise, o hemograma, as dosagens de eletrólitos séricos e urinários, permitem estabelecer o grau de uremia apresentado pelo paciente, como também, o quanto da função renal pode estar deficiente, servindo de parâmetro para qual conduta terapêutica seguir<sup>6</sup>.

Ainda, na classificação proposta por IRIS<sup>35</sup>, há os sub-estágios e esses estão relacionados à proteinúria renal e à hipertensão arterial sistêmica, considerados como fatores independentes de progressão da DRC<sup>36, 28, 37</sup> e que interferem no prognóstico e requerem intervenção terapêutica específica<sup>38</sup>. Constata-se que pacientes com proteinúria e/ou hipertensão podem apresentar manifestações clínicas relacionadas a esses aspectos já nos estágios precoces da doença, assim como podem progredir rapidamente para maior perda de massa renal funcional<sup>38,15</sup>.

### **1.2.7. Prebióticos e DRC**

Os estudos sobre os prebióticos são antigos, na década de 50, a descoberta de que o leite humano possui composto que atuam como inibidores de adesão de bactérias patogênicas na superfície epitelial e potencializam o crescimento das populações de bifidobactérias e lactobacilos, aliviando os sintomas de encefalopatia hepática em bebês<sup>39, 40</sup>, incentivou outras explorações sobre o efeito do consumo de compostos não digestíveis na microbiota intestinal<sup>41, 42</sup>.

Os prebióticos são componentes alimentares com a capacidade de selecionar as espécies bacterianas benéficas para os animais. O sucesso dos prebióticos depende da sua não hidrolização pelas enzimas digestivas, que permitem chegar intactos ao intestino grosso onde são fermentados pela microbiota intestinal promotora da saúde, como os lactobacilos e as bifidobactérias<sup>43</sup>.

O conceito de prebióticos chama muita atenção por estimular o interesse não só científico como também industrial. Esses componentes alimentares, especialmente oligossacarídeos e polissacarídeos são considerados como tendo atividade prebiótica, porém sem a devida consideração dos critérios necessários

para esta classificação, pois nem todos os carboidratos dietéticos são prebióticos e alguns critérios precisam ser estabelecidos. Os critérios foram definidos por<sup>44</sup> da seguinte maneira: fermentação pela microbiota intestinal; resistência a acidez gástrica, a hidrólise por enzimas dos mamíferos e absorção intestinal; estimulação seletiva do crescimento e atividade metabólica das bactérias intestinais que contribuem a saúde e bem estar.

A forma de ação mais comum dos prebióticos é sobre a modulação benéfica da microbiota nativa presente no hospedeiro estimulando o crescimento e/ou ativando o metabolismo de algum grupo de bactérias do trato intestinal<sup>45</sup>.

A diversidade e a colonização das populações de microorganismos presentes no TGI são influenciadas por vários fatores, sendo a disponibilidade de nutrientes, o pH luminal, a presença de substâncias antibacterianas naturais e o estímulo do sistema imune. A especificidade da fermentação do probiótico estimula o crescimento e a estabilidade das populações microbianas produtoras de ácidos orgânicos, em especial o lático e acético, em detrimento aos demais, estes reduzem o pH luminal e juntamente com outras substâncias antibacterianas e enzimas produzidas por esta mesma microbiota, inibem a proliferação dos microorganismos nocivos, tais como *Escherichia coli*, *Clostridium sp.* e *Salmonella*<sup>46</sup>.

Segundo VANHOLDER et al<sup>47</sup>, parte dos solutos de retenção urêmica são gerados no intestino, desempenhando papel ativo na lesão vascular. Intervenções terapêuticas intestinais que poderiam ajudar nesta retenção são: restrição alimentar, mas, no entanto aumenta o risco de desnutrição, mudança de itinerário do metabolismo intestinal pela administração de prebióticos ou probióticos.

Estudos com animais e humanos realizado por<sup>48</sup>, sugerem que os prebióticos e probióticos podem ter papéis terapêuticos para manutenção de uma microbiota intestinal metabolicamente equilibrada e reduzir a progressão de pacientes com DRC com complicações associadas a uremia.

### 1.2.7.1. Frutoligossacarídeos (FOS)

Os Frutoligossacarídeos (FOS) são oligossacarídeos de ocorrência natural principalmente de produtos de origem vegetal, segundo Hartemink et al<sup>49</sup>. São chamados açúcares não convencionais e têm tido impacto na indústria do açúcar devido às suas excelentes características funcionais em alimentos, além de seus aspectos fisiológicos e físicos<sup>50</sup>.

Esses açúcares não convencionais foram classificados como “assistentes da flora amigável” do trato intestinal. A incorporação de FOS na dieta ou uma suplementação intensificam a viabilidade e adesão de bactérias benéficas no trato gastrointestinal, mudando a composição de sua microbiota. Eles podem ser encontrados naturalmente em alguns alimentos e hortaliças os mais comum inclui: banana, alho, cebola, trigo, tomate, mel, alface maça, cerveja, chicória, aveia,etc.; e industrialmente podem ser encontrados em adoçantes<sup>3</sup>.

A adição de FOS em dietas de felinos não alterou a microbiota duodenal, mas aumentou o número de lactobacilos e reduziu o número de *E. coli* na micobiota fecal em gatos saudáveis<sup>51</sup>.

Evidências científicas demonstram que o FOS e a inulina possuem compostos bioativos capazes de atenuar no organismo produzindo efeitos metabólicos e fisiológicos benéficos à saúde humana<sup>3</sup>.

Os FOS podem diminuir os níveis de triglicerídeos séricos e aumentar a produção de ácidos graxos voláteis<sup>52</sup>. Estudos demonstraram que a absorção de minerais (cálcio, magnésio e fósforo) aumenta com a ingestão de FOS. Também há redução de inflamação decorrente da deficiência de magnésio<sup>53</sup>.

Segundo Younes et al.<sup>54</sup>, a adição de FOS na dieta de ratos foi capaz de reduzir em 20 a 30% o nível de uréia no sangue e nos rins, e na excreção de nitrogênio renal (comparado aos animais controles, sem FOS), indicando a potencialidade em terapias de doenças renais crônicas.

O equilíbrio produzido na microbiota gastrointestinal pelo consumo de FOS estimula outros benefícios no metabolismo humano, como a redução da pressão sanguínea em pessoas hipertensas, alteração do metabolismo de ácidos gástricos, redução da absorção de carboidratos e lipídeos, normalizando a pressão sanguínea e lipídeos séricos e melhorias no metabolismo de diabéticos<sup>55, 50</sup>.

### **1.3. Hipótese**

A microbiota intestinal representa um novo alvo terapêutico na DRC, em virtude do crescente reconhecimento do seu papel sobre os distúrbios metabólicos associados a doença. O estado de disbiose intestinal, que notadamente ocorre nestes pacientes, contribui para o acúmulo de toxinas urêmicas produzidas à partir da fermentação dos compostos nitrogenados em detrimento dos carboidratos não digeríveis.

Além da restrição protéica já estabelecida como terapia adjuvante ao tratamento clínico convencional dos animais utilizados, outra abordagem dietética como o uso de prebióticos (FOS) podem representar formas de intervenção promissoras por agirem na modulação da microbiota intestinal, tentando reduzir assim a progressão do DRC associado a uremia.

### **1.4. Objetivo Geral e Objetivos Específicos**

O objetivo do estudo foi avaliar a suplementação de frutoligossacarídeos para gatos com doença renal crônica sobre os parâmetros sanguíneos e digestibilidade da dieta após 30 dias de suplementação.

As características avaliadas foram: eritroleucométricos e palquetários; concentrações séricas de uréia, creatinina e UPC; variáveis fecais e urinárias; consumo de nutrientes, coeficientes de digestibilidade aparente da matéria seca e proteína bruta de dieta coadjuvante e balanço nitrogenado.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

O experimento foi conduzido, no período de setembro a outubro 2013 e maio a junho de 2014, na Clínica Veterinária Ani+ Ltda em Descalvado - SP, no Laboratório de Nutrição Animal do Departamento de Zootecnia, da Universidade de São Paulo - Campus Pirassununga e no Laboratório do gatil não comercial. As análises dos parâmetros eritroleucométricos, plaquetários e concentrações séricas de uréia e creatinina foram realizadas na Clínica Veterinária Ani+; as variáveis fecais e urinárias foram realizadas no Laboratório do gatil não comercial e o consumo de nutrientes, coeficientes de digestibilidade aparente da matéria seca e proteína bruta de dieta coadjuvante e balanço nitrogenado foram realizados no Laboratório da FZEA/USP, Pirassununga-SP. No estudo realizado a dose de FOS foi utilizada 500mg por animal / dia por 30 dias seguidos, por kg de animal o Pedro foi suplementado 79,36mg FOS/Kg, Nina 200 mg FOS/Kg, Mileidy 204mg FOS/Kg, Amosis 213,67 mg FOS/Kg.

O procedimento experimental foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNICASTELO) sob o Protocolo n° XXXX (aguardando o parecer).

### 2.1. Animais

Foram utilizados quatro gatos, machos e fêmeas, castrados, com peso médio de  $3,39 \pm 1,67$  Kg e idade média de  $7,27 \pm 3,74$  anos, procedentes do gatil de uma empresa não comercial do município de Descalvado-SP conforme Tabela 1. O estado de saúde dos animais foi previamente diagnosticado com DRC, e confirmados ao início do experimento por meio de exames físico, sanguíneo e urinário.

**Tabela 1.** Divisão das duplas experimentais, identificação, sexo, raça, peso, idade e estágio da DRC.

Grupos	Nome	Sexo	Raça	Peso (Kg)	Idade (anos)	Estágio da DRC*
1	Pedrinho	Macho	Ragdoll	6,300	5,9	II
	Nina	Fêmea	Britsh	2,500	10,1	II
2	Mileidy	Fêmea	Norueguês da floresta	2,450	2,6	II
	Amosis	Macho	Siamês	2,340	10,5	II

\*Estágio II: caracteriza-se pela presença de discreta azotemia em avaliações seriadas, ausência de sinais clínicos evidentes de uremia, exceto poliúria e polidipsia e creatinina sérica entre 1,6 e 2,8 mg/dL para gatos

## 2.2. Delineamento e período experimental

O experimento seguiu delineamento *cross-over* onde cada período teve duração de 30 dias e o período *wash-out* foi de 180 dias. Os animais foram divididos em dois grupos, cada grupo foi composto por dois animais, sendo uma fêmea e um macho, ambos castrados e previamente vermifugados e avaliados nos tempos: T0 (basal) e após 30 dias (T30). Totalizando quatro repetições por tratamento em cada tempo.

Nos dias experimentais (1 a 23) os animais permaneceram das 16:00 horas as 8:00 da manhã do dia seguinte em gaiolas de metabolismo individuais (80x90x90cm). No restante do dia, permaneceram em gatil coletivo. Nos dias experimentais (24 a 30), os gatos permaneceram exclusivamente nas gaiolas de metabolismo individuais em aço inoxidável com aparato para coleta separada de fezes e urina.

Neste período dos dias experimentais (24 a 30) foi realizada coleta de fezes e urina para determinação do coeficiente de digestibilidade da matéria seca e proteína bruta, pH, produção e qualidade de fezes.

Na urina foi determinado volume, pH e densidade urinária e teor de proteína bruta. No 30º dia experimental, de cada período, foi coletada amostra de sangue por punção jugular para realização de hemograma e determinação das concentrações séricas de uréia e creatinina.

Para determinação dos parâmetros basais (tempo 0) procedeu-se coleta de fezes, urina e sangue nos sete dias que antecederam o início do período experimental.

### **2.3. Dieta e suplementação de frutoligossacarídeo**

Todos os animais receberam alimento coadjuvante extrusado seco para o suporte nutricional de gatos com doença renal crônica (Royal Canin Veterinary Diet Renal Feline, Royal Canin, Descalvado, Brasil).

O alimento foi a base de milho, arroz e proteína isolada de soja e a composição química declarada encontra-se apresentada na Tabela 2. A quantidade de alimento foi individualmente calculada (NRC, 2006), sendo oferecida às 16:00 da tarde e retirada às 8:00 da manhã do dia seguinte, período em que os animais permaneciam em gaiolas de metabolismo individuais (80x90x90cm). No restante do dia, permaneciam em gatil coletivo sem acesso ao alimento. As sobras de alimento eram recolhidas e pesadas, sendo a ingestão mensurada diariamente ao longo de todo o estudo. Água foi oferecida à vontade. Os animais foram pesados semanalmente e tinham a quantidade de alimento reajustada de forma a assegurar a manutenção do peso inicial.

Os grupos experimentais denominados: controle e FOS, foram assim constituídos:

Grupo controle – composto por 4 gatos portadores de DRC, recebendo exclusivamente alimento extrusado seco coadjuvante ao suporte de gatos com DRC;

Grupo FOS – composto por 4 gatos portadores de DRC, recebendo alimento extrusado seco coadjuvante ao suporte de gatos com DRC e cápsula de 500mg/dia de Frutoligossacarídeo.

**Tabela 2.** Composição química declarada do alimento coadjuvante Royal Canin Veterinary Diet Renal Feline

<b>Item</b>	<b>Quantidade</b>
Umidade (máx)	80 g/kg
Proteína bruta (mín)	240 g/kg
Extrato etéreo (mín)	150 g/kg
Matéria fibrosa (máx)	55 g/kg
Matéria mineral (máx)	68 g/kg
Cálcio (mín)	5000 mg/kg
Cálcio (máx)	7400 mg/kg
Fósforo (mín)	3900 mg/kg
Sódio (mín)	2400 mg/kg
Cloro (mín)	5700 mg/kg
Potássio (mín)	7200 mg/kg
Magnésio (mín)	600 mg/kg
Metionina (mín)	8820 mg/kg
Taurina (mín)	1800 mg/kg
Lisina (mín)	8460 mg/kg
Arginina (mín)	15,12 g/kg
Triptofano (mín)	1620 mg/kg
Omega 3 (mín)	7500 mg/kg
Omega 6 (mín)	38,4 g/kg
EPA (mín)	854 mg/kg
DHA (mín)	3416 mg/kg

## **2.4. Parâmetros avaliados**

### **2.4.1. Hemograma e determinações bioquímicas**

Os animais foram submetidos à venipunção jugular de onde foram colhidos cinco mililitros de sangue. Em ato contínuo, a amostra foi dividida em duas alíquotas, uma de quatro ml sem anticoagulante (EDTA) e outra, um ml com EDTA.

A determinação do eritrograma, contagem total de leucócitos e plaquetas foi realizada manualmente em câmara de Neubauer. Foi realizada a determinação do percentual de hematócrito em microcentrífuga CentriBio 80-2B. A contagem diferencial dos leucócitos foi obtida utilizando-se de esfregaços sanguíneos corados com uma mistura de Metanol – May Grunwald – Giemsa (MGG) e avaliados a microscopia óptica. A fórmula leucocitária absoluta foi obtida a partir das contagens global e diferencial das células leucocitárias, por uma regra de três direta. As determinações dos níveis séricos de creatinina e uréia foram conduzidas com auxílio de conjuntos de reagentes específicos para cada parâmetro, sendo as leituras realizadas em aparelho analisador bioquímico semi-automático (modelo BioPlus, Bio 200).

#### **2.4.2 Avaliação da urina**

A determinação do pH, densidade e volume da urina foi realizada em todas os períodos experimentais. Para isso, a urina foi coletada em garrafas de plástico com adição de 100 mg de timol (Sinthy, LabSinthy, Diadema, São Paulo, Brasil). A coleta foi feita três vezes ao dia e a urina de cada gato, filtrada e armazenada em garrafas plásticas identificadas e mantidas refrigeradas (4°C). A urina produzida no período de 24 horas foi então, aferidos seu volume, densidade em refratômetro (Atago, CO T2-NE, Japão) e pH em pH-metro digital (Digimed DM20 Digicrom Analítica Limitada, São Paulo, Brasil).

A determinação da relação proteína: creatinina urinária (UPC) foi determinada através da divisão da proteína total urinária (mg/dL) pela concentração da creatinina urinária (mg/dL). A divisão pela creatinina urinária será utilizada com a finalidade de corrigir possíveis erros causados pela diluição ou concentração da amostra.

$$P/C U = \frac{\text{Proteína total (mg/dL)}}{\text{Creatinina (mg/dL)}}$$

### 2.4.3 Digestibilidade aparente da matéria seca e proteína bruta

O ensaio de digestibilidade foi conduzido pelo método de coleta total de fezes e urina, considerando-se as recomendações da AAFCO (2014). O alimento foi oferecido por um período de adaptação de 24 dias, seguidos de seis dias de coleta, obtendo-se um conjunto de fezes e urina de cada animal.

O consumo alimentar foi registrado diariamente, pesando-se as quantidades oferecidas e recusadas de alimento a cada refeição. As fezes foram colhidas integralmente duas vezes ao dia, as 08:00hs e 17:00hs, pesadas e acondicionadas em sacos plásticos individuais, previamente identificados, fechados e armazenados em freezer (-15°C) para posterior análise. A urina foi recolhida duas vezes ao dia, em recipientes plásticos colocados sob o funil coletor da gaiola, contendo um mililitro de ácido sulfúrico 1N para evitar perdas de nitrogênio e proliferação de bactérias. Logo após a colheita foi mensurado o volume de urina produzida sendo esta, então, armazenada em garrafa plástica identificada e mantida em freezer (-15°C) até realização das análises laboratoriais.

Ao final do período de coleta, as fezes foram descongeladas e homogeneizadas, compondo-se uma amostra única por animal e período, pesadas e secas em estufa de ventilação forçada (320-SE, FANEM, São Paulo) a 55 °C durante 72 horas. As fezes pré-secas e as rações foram, então, moídas em moinho de facas (MOD 340, ART LAB, São Paulo) com peneira de 1mm, para proceder-se às análises laboratoriais.

Nas fezes e rações foram determinados, segundo a metodologia descrita pela Association of the Official Analytical Chemists (AOAC,1995), os teores de matéria seca (MS) e proteína bruta (PB).

Com base nos resultados laboratoriais obtidos, foram calculados os coeficientes de digestibilidade aparente da matéria seca e proteína bruta do alimento. Estes cálculos foram realizados com a seguinte fórmula:

$$\text{CDAN (\%)} = \frac{\text{nutriente ingerido (g)} - \text{nutriente excretado (g)}}{\text{nutriente ingerido (g)}} \times 100$$

#### 2.4.4. Produção e qualidade das fezes

Foram avaliadas a produção e qualidade das fezes. A matéria seca das fezes foi determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{MS fecal} = \frac{1^{\text{a}} \text{MS} \times 100}{2^{\text{a}} \text{MS}}$$

Onde:

1<sup>a</sup> MS = matéria seca a 55°C das fezes *in natura*

2<sup>a</sup> MS = matéria seca a 105°C das fezes pré-secas a 55°C.

Foi determinada, ainda, a produção de fezes na MS por gato por dia e a produção de fezes na MS por quilograma de peso vivo e peso metabólico por dia.

A qualidade das fezes dos gatos foi avaliada, empregando-se sistema de escore fecal<sup>56</sup> com notas de 0 a 5, sendo: [0] para fezes líquidas; [1] para fezes pastosas e sem forma; [2] para fezes macias, mal formadas e que assumem o formato do recipiente de colheita; [3] para fezes macias, formadas e úmidas, que marcam o piso; [4] para fezes bem formadas e consistentes, que não marcam o piso; e [5] para aquelas também bem formadas, mas duras e secas. Consideram-se normais os valores entre 3 e 4.

#### 2.4.5 pH fecal

Para a determinação do pH das fezes, cinco gramas de amostra fresca foram diluídas (1:3 w/w) em água miliq e o pH medido com pH-metro de precisão 0,01 pH (modelo DM20, Digicrom Analítica Ltda, São Paulo, Brasil). Este procedimento foi repetido por três dias consecutivos, empregando-se a média das três aferições obtidas.

#### **2.4.6 Balanço de nitrogênio**

Amostras de fezes, urina e alimento foram conduzidas ao Laboratório de Nutrição Animal do Departamento de Zootecnia da FZEA/USP – Pirassununga, onde se procedeu à quantificação de nitrogênio pelo método Kjeldhal (AOAC, 1996). O balanço de nitrogênio (BN) foi calculado pela diferença entre o nitrogênio ingerido (N ingerido) e excretado nas fezes (N fecal) e urina (N urinário), pela seguinte fórmula:

$$\text{BN} = \text{N ingerido} - (\text{N fecal} + \text{N urinário}).$$

#### **2.5. Análise estatística**

Os dados obtidos foram analisados por meio de procedimentos de software Statistical Analysis System (SAS, versão 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Estes foram submetidos à análise de variância pelo procedimento GLM (General Linear Models) do SAS. Quando diferenças significativas foram detectadas pelo teste F da ANOVA, comparações múltiplas foram conduzidas pelo Teste de Tukey. Procedeu-se, também, análise por contrastes ortogonais para se avaliar o efeito da suplementação de FOS versus o grupo controle apenas e, somando-se as médias obtidas para as variáveis dos grupos controle e FOS no momento basal e controle após 30 dias de alimentação versus o grupo FOS após 30 dias de suplementação. Todas as variáveis foram inicialmente testadas para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e apresentaram distribuição normal. Adotou-se como significante  $p < 0,05$ .

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os parâmetros eritroleucométricos e plaquetários dos gatos suplementados ou não com FOS estão apresentados na Tabela 3. Os níveis permaneceram dentro dos intervalos de referência quando comparados aqueles reportados por FELDMAN et al<sup>57</sup>. Os achados hematológicos fornecem uma visão do momento atual e específico, fornecendo assim uma visão geral sobre o estado do paciente<sup>58</sup>. Sendo assim a ausência de alterações significativas neste estudo indica que o suplemento foi usado em doses seguras nos períodos avaliados.

**Tabela 3.** Parâmetros eritroleucométricos e plquetários de gatos com doença renal crônica após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeos (FOS). Valores absolutos médios.

Item	Basal (n=7)	Controle (n=3)	FOS (n=4)	EPM <sup>1</sup>	CV (%)	Valor de P
Hemácias, céls x10 <sup>6</sup> /μL	8,02	8,50	7,67	0,22	10,37	0,4382
Hemoglobina, g/dL	12,43	13,40	11,80	0,37	11,02	0,3162
Hematócrito, %	40,14	43,33	38,00	1,22	11,38	0,3106
Leucócitos, céls x10 <sup>3</sup> /μL	10,87	9,47	7,92	0,71	27,33	0,9889
Neutrófilos bastonetes, céls/μL	0	60,67	45,50	17,66	254,19	0,3434
Neutrófilos segmentados, céls x 10 <sup>3</sup> /μL	7722,71	6672,67	5998,00	524,92	28,04	0,4115
Eosinófilos, céls/μL	598,57	477,00	353,75	43,55	35,62	0,3118
Linfócitos, céls x10 <sup>3</sup> /μL	2,34	1,98	1,39	272,93	51,19	0,2681
Monócitos, céls/μL	209,57	291,33	137,75	34,32	62,16	0,3115
Basófilos, céls/μL	0	0	0	0	-	-
Plaquetas, céls x 10 <sup>3</sup> /μL	231,14	208,67	241,50	8,46	13,81	0,4865

<sup>1</sup> Erro padrão da média; CV= Coeficiente de variação; n= número de animais.

Para as concentrações séricas de creatinina e uréia não houve alterações significativas entre os tratamentos conforme Tabela 4. Estudos realizados por PALMQUIST <sup>12</sup>, onde avaliou uma mistura de bactérias probióticas com prébióticas em ratos com insuficiência renal induzida cirurgicamente, observou redução níveis séricos de uréia e creatinina, ocorrendo um aumento nas taxas de sobrevivência de 66% e 83% nos grupos tratados em comparação a taxa de sobrevivência de (33% de sobrevivência).

**Tabela 4.** Concentrações séricas de uréia, creatinina e UPC de gatos com doença renal crônica após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo (FOS).

Item	Basal (n=7)	Controle (n=3)	FOS (n=4)	EPM <sup>1</sup>	CV (%)	Valor P
Creatinina (mg/dL)	1,83	1,70	1,90	0,05	10,54	0,3035
Uréia (mg/dL)	128,50	109,33	137,00	11,09	32,73	0,6450
UPC <sup>2</sup>	0,37	0,33	0,38	0,01	1,87	0,3607

<sup>1</sup> Erro padrão da média; <sup>2</sup> UPC ; CV= Coeficiente de variação

Nas variáveis fecais e urinárias não se observaram modificações conforme apresentado na tabela 5. Igualmente ao estudo Feliciano et al. <sup>59</sup>, avaliaram a suplementação de dois tipos de probióticos (Bifidobacterium e Lactobacillus) em cães filhotes, que receberam dois tipos de dieta (de alta e de baixa qualidade nutricional), sobre a digestibilidade dos nutrientes, escore fecal e parâmetros sanguíneos. O experimento foi dividido em duas fases. Verificaram-se que os valores médios do coeficiente de metabolizabilidade da energia bruta (CMEB) na fase 1, caracterizada pela troca da dieta Super Premium para a dieta Standard, apresentaram resultados significativos ( $p < 0,05$ ), sendo os melhores resultados obtidos nos animais que receberam o probiótico à base de Lactobacillus. Não houve diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) para o escore fecal e para as análises hematológicas entre os tratamentos avaliados.

**Tabela 5.** Variáveis fecais e urinárias em gatos com doença renal crônica após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo (FOS).

Item	Basal (n=7)	Controle (n=3)	FOS (n=4)	EPM <sup>1</sup>	CV (%)	Valor P
pH fecal	4,94	4,60	5,14	0,16	12,07	0,5977
Escore fecal	3,28	3,42	3,5	0,16	17,96	0,6671
MS fecal (%)	37,06	37,91	37,09	1,02	10,27	0,9560
g fezes MS/gato/dia	13,63	14,39	13,10	0,70	19,22	0,7640
g fezes MS/kg/dia	4,68	4,55	4,50	0,32	26,45	0,9759
g fezes MS/PM/dia	6,57	6,55	6,32	0,32	18,50	0,9409
PB fezes	21,95	22,40	22,55	0,69	23,00	0,9411
mL urina gato/dia	137,40	155,53	133,00	16,89	45,13	0,8890
mL urina/kg/dia	27,07	31,11	26,60	3,31	44,53	0,8730
mL urina/kg PM/dia	60,77	66,90	61,43	2,68	16,13	0,6862
% PB urina	14,74	15,47	8,95	1,86	52,67	0,3053
g PB excr U/kg/dia	4,55	5,38	5,66	1,00	89,81	0,6073
g PB excr U/PM/dia	9,40	10,68	5,66	1,49	65,02	0,4202
Volume urinário	38,43	35,67	35,00	2,35	23,84	0,8357
pH da urina	5,84	6,00	5,89	0,100	6,50	0,8391
Densidade urinária	1029,00	1030,67	1025,50	1,58	0,58	0,4127

<sup>1</sup> Erro padrão da média. CV= Coeficiente de variação; g= gramas; MS= Matéria seca; PM= Peso metabólico; PB= Proteína bruta; mL= mililitro; U= urina

No consumo de nutrientes e coeficientes de digestibilidade não foi também observados alterações significativas de acordo com a Tabela 6. O mesmo ocorreu em um estudo realizado por KANAKUPT et al.<sup>60</sup>, não foram encontradas diferenças na digestibilidade aparente total da MS, MO, EEHA e energia metabolizável em gatos, recebendo uma mistura de 0,5% de FOS e 0,5% de GOS incluídos na dieta antes da extrusão.

**Tabela 6.** Consumo de nutrientes, coeficientes de digestibilidade aparente da matéria seca e proteína bruta de dieta coadjuvante a doença renal crônica em felinos após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo.

Item	Tratamentos			EPM <sup>1</sup>	CV (%)	Valor de P
	Basal (n=7)	Controle (n=3)	FOS (n=4)			
Peso corporal dos gatos (kg)	3,25	3,42	3,11	0,37	42,89	0,9554
<b>Ingestão de nutrientes (g/animal/dia)</b>						
Matéria seca	44,52	43,86	48,37	4,17	34,33	0,9549
Proteína bruta	11,68	11,50	12,69	1,09	34,33	0,9548
<b>Coeficiente de digestibilidade (%)</b>						
Matéria seca	69,45	67,14	72,36	1,64	8,78	0,6189
Proteína bruta	74,42	71,80	76,16	1,66	8,36	0,7270

<sup>1</sup> erro padrão da média.

No estudo não foi observado alterações significativas em relação ao balanço de nitrogênio nos gatos suplementados com FOS conforme Tabela 7. Por outro lado, Budino et al.<sup>61</sup> dois níveis de frutoligossacarídeo (0,0% e 0,3% de FOS) combinado com níveis de feno de alfafa (0,0; 5,0 e 10,0%) sobre o desempenho e digestibilidade em leitões desmamados, com peso inicial médio de  $5,95 \pm 0,73$  kg, observaram maior consumo de ração para o grupo alimentado com 0,3% de FOS em relação ao grupo controle (isento de FOS), conseqüentemente, melhor conversão alimentar para os animais do grupo controle. Em relação ao ensaio de digestibilidade dos nutrientes, a adição do feno de alfafa reduziu os coeficientes de digestibilidade dos nutrientes com exceção do extrato etéreo, porém não influenciou o balanço do nitrogênio.

**Tabela 7.** Balanço nitrogenado em gatos com doença renal crônica após 30 dias de suplementação com frutoligossacarídeo (FOS).

Item	Basal	Controle	FOS	EPM <sup>1</sup>	CV (%)	Valor P

<sup>1</sup> Erro padrão da média ; CV= coeficiente de variação; PB= Proteína bruta; PM= Peso metabólico

Os resultados obtidos neste estudo não apresentaram efeito significativo do FOS sobre os parâmetros avaliados em gatos com DRC, podendo ser em função do

número reduzido de animais utilizados, bem como ao período e a dosagem do suplemento avaliado.

## **4. CONCLUSÃO**

Concluiu se com o estudo que a avaliação do suplemento com frutoligossacarídeo para gatos com doença renal crônica sobre os parâmetros sanguíneos e de digestibilidade da dieta após 30 dias de suplementação não obteve alterações que contribuíssem para melhoria e ou estabilização de gatos com DRC.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABINPET. 18 Jun faturamento do setor crescerá 7,4% e fechará em R\$17,9 bilhões em 2015. Disponível em: <http://abinpet.org.br/site/faturamento-do-setor-crescera-74-e-fechara-em-r-179-bilhoes-em-2015/Acesso: 09 março 2015>.
2. HÁFEZ, S. Mercado e tendências do pet food no Brasil. In.: SIMPÓSIO SOBRE NUTRIÇÃO DE ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO, 2<sup>o</sup>, 2002, Campinas. Anais... Campinas: CBNA, 2002. p.1-2.
3. FORTES, R.C, MUNIZ, L. B. Efeitos da suplementação dietética com frutooligosacarídeos e inulina no organismo humano: estudo baseado em evidências. 2009; 20 (3): 241-252.
4. CORREA, V. Em 30 anos, cães e gatos dobraram sua expectativa de vida; idade avançada requer mais cuidados com o animal e traz novas doenças. 2014. Disponível em: < <http://www1.folha.uol.com.br/revista/saopaulo/2014/07/06/1480830-vida-longa.shtml>>. Acesso em: jan 2016.
5. Polzin, D.J. (2009). Staged management of chronic kidney disease in dogs and cats. In *2009 Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brazil. Acedido em 10 de Mar de 2015, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/5.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/5.pdf)
6. RODRIGUEZ, O.C. MANUAL DE NEFROLOGIA E UROLOGIA CLÍNICA CANINA E FELINA. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: MedVet; 2012. 246. Capítulo 15, Estadiamento e tratamento da doença renal crônica; 161-178.
7. POLZIN, D.J. et al. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. p.1756-1785.
8. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Sobre Insuficiência Renal Crônica. Guia para pacientes e familiares. Disponível em:<[http://www.kidney.org/atoz/pdf/international/portuguese/11-50-1201\\_KAI\\_PatBro\\_AboutCKD\\_Pharmantet\\_Portuguese\\_Nov08.pdf](http://www.kidney.org/atoz/pdf/international/portuguese/11-50-1201_KAI_PatBro_AboutCKD_Pharmantet_Portuguese_Nov08.pdf)>. Acesso em 02 dez 2015.
9. VERLANDER, J.W. (2009). Fisiología renal. In J.G. Cunningham, *Fisiología veterinaria*. (4<sup>a</sup> ed.). (pp. 409-442). Barcelona: Guanabara Koogan.
10. SHIMIZU, M.H.M. **A N-acetilcisteína atenua a progressão da doença renal crônica**. 2005, 105f..Tese (Doutorado em medicina), Faculdade de Medicina Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
11. LOPEZ, J.T. MANUAL DE NEFROLOGIA E UROLOGIA CLÍNICA CANINA E FELINA. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: MedVet; 2012. 246. Capítulo 4, Síndrome Urêmica; 35-46

12. PALMQUIST, R. A Preliminary Clinical Evaluation of Kibow Biotics, <sup>®</sup> a Probiotic Agent, on Feline Azotemia;(2004). Centinela Animal Hospital, Inc., 721 Centinela Avenue, Inglewood.
13. ROUDEBUSH, P., POLZIN, D. J., ROSS, S. J., TOWELL, T. L., ADAMS, L. G. & FORRESTER S.D. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence?. *J Feline Med Surg*, 11(3), 195-210.
14. POLZIN, D.J., OSBORNE, C.A., ROSS, S., JACOB, F. (2000). Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed?. *J Feline Med Surg*, 2, 75–82.
15. POLZIN, D.J. et al. Calcitriol In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009. p.892-895.
16. JACOB, F. Clinical evolution of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** n.220, p.1163-1170, 2002.
17. BROWN, S.A. (1998). Management of feline chronic renal failure. *Waltham Focus*, 8(3), 27-31
18. BARBER, P.J. (2004) The kidney. In E.A. Chandler, C.J. Gaskell & R.M. Gaskell (Eds.), *Feline medicine and therapeutics*. (3rd ed.). (pp. 281-303). Oxford: Blackwell Publishing.
19. LUND E. M, ARMSTRONG P. J, KIRK C. A, *et al*. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc*1999; **214**: 1336-1341.
20. WATSON A. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. *Austral Vet Pract*2001; **31**: 54-58.
21. POLZIN, D.J. What is different about chronic kidney disease in cats? In: NESTLÉ PURINA NUTRITIONAL FORUM, 2007, St Louis. **Proceedings...** St Louis, 2007.p.49-53. (Nutrition Forum Focus on Felines ).
22. POLZIN, D.J, OSBORNE, C. A, ROSS, S. Chronic kidney disease. In: Ettinger SJ and Feldman EC (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. St Louis, Elsevier-Saunders 2004, pp.1756-1785.
23. LEES, G.E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.34, p.867-885, 2004.
24. FRANCEY, T., SCHWEIGHAUSER, A. (2008). Clinical epidemiology of kidney diseases in the cat. *Veterinary Focus*, 18(2), 2-7.
25. ROSS, S.J., POLZIN, D.J. & OSBORNE, C.A. (2006) Clinical progression of early chronic renal failure and implications management. In J.R. August, Consultations in feline internal medicine. (5th ed.). (pp. 389-397). Missouri: Elsevier.

26. PALACIO, M.J. (2010). Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. de IRIS (International Renal Interest Society). Disponível em: <[www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml](http://www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml)>. Acesso em : out. 2015.
27. IRIS. (2004). IRIS epidemiological project. Descriptive analysis of population characteristics of dogs and cats with suspected chronic renal insufficiency, de IRIS (International Renal Interest Society). Disponível em: <[www.iris-kidney.com/pdf/Epidemiological%20Project.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/Epidemiological%20Project.pdf)>. Acesso em: out. 2015.
28. GRAUER, G.F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminúria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.37, p.283-295, 2007. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195-5616\(06\)00138-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195-5616(06)00138-0)>. Acesso em: 30 ago. 2015.
29. GRAUER, G.F, ATKINS, C.E. (2007). Feline chronic kidney disease and systemic hypertension In *2007 Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*. Barcelona, Spain. Disponível em: <[www.ivis.org/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp](http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp)>. Acesso em: 20 nov. 2015.
30. RAND, J. (2006). The cat with polyuria and polydipsia. In *Problem-based feline medicine*. (pp. 235-236). Londres: Elsevier Saunders.
31. GALVÃO, A.L.B. (2009). Oxidative stress in end-stage chronic kidney disease in small animals. *Archives of Veterinary Science*, 14(3), 178-186.
32. SANDERSON, S.L. Measuring glomerular filtration rate: practical use of clearance tests. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. Kirk's current veterinary therapy XIV. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009. p 872-879.
33. McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, v.30, p.502-507, 2008.
34. IRIS. International Renal Interest Society. Staging Chronic Kidney Disease (CKD). Disponível na Internet: <<http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS%20A4%20Poster.pdf>> . Acesso em: Nov 2015.
35. IRIS. (2009). *Staging of CKD*. Staging of CKD, 2009. Disponível em: [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009\\_Staging\\_CKD.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf). Acesso em: 07 nov. 2015.
36. LEES, G.E. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, n.3, p.377-385, 2005.
37. BACIC, A. et al. Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology**, p.1-7 Published Online: 4 Jan 2010 (Article in advance of print). Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123232492/PDFSTART>>. Acesso em: 15 nov. 2015. doi:10.1111/j.1939-165X.2009.00207.x.

- 38 POLZIN, D.J. Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats, 2008. Disponível em:<[www.chicagovma.org/pdfs/cprograms/CVMA%20Notes.pdf](http://www.chicagovma.org/pdfs/cprograms/CVMA%20Notes.pdf)>. Acesso em: jan 2015.
39. WALKER, W. A.; DUFFY, L. C. Diet and bacterial colonization: Role of probiotics and prebiotics. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 9, n. 2, p. 668-675, 1998.
40. NICOLI, J. R.; VIEIRA, L. Q. Probióticos, prebióticos e simbióticos – Moduladores do ecossistema digestivo. **CiênciaHoje**, v. 28, n. 163, p. 34-38, 2000.
41. KULLEN, M.J. et al. Carbohydrate source and bifidobacteria influence the growth of *Clostridium perfringens* in vivo and in vitro. **Nutr Res**, Oxford, v.18, n.11, p.1889-1897, 1998.
42. SHEEHY, P. J. A.; MORRISSEY, P. A. Functional foods: prospects and perspectives. In: HRNRY, C. J. A.; HEPPELL, N. J. Nutritional aspects of food processing and ingredients. Gaithersburg: Aspen, 1998. p. 45-65.
43. BRITO, J. M ; FERREIRA, A.H.C.; SANTANA JÚNIOR, H.A. et al. Probióticos, prebióticos e simbióticos na alimentação de não-ruminantes – Revisão. REVISTA ELETRÔNICA NUTRITIME – ISSN 1983-9006. Artigo 205 - Volume 10 - Número 04 – p. 2525 – 2545 – Julho-Agosto/2013.
44. RUBERFROID, M. Prebiotics: The concept revisited. *Journal of Nutrition*, v.137, p.830S-837S, 2007.
45. MACARI, M; MAIORKA, A. Função gastrointestinal e seu impacto no rendimento avícola. In: CONFERÊNCIA APINCO 2000 DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA AVÍCOLAS, 2000, Campinas. Anais... Campinas: FACTA, 2000. p.161-174.
- 46.FLEMMING, J.S. Utilização de leveduras, probióticos e mannanoligossacarídeos (MOS) na alimentação de frango de corte. 2005. 109f. Tese (Doutorado em tecnologia de alimentos) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1884/2344>. Acesso em: nov 2015.
47. VANHOLDER, R.; LAECKE, S.V. What is new in uremic toxicity?. *Pediatr. Nephrol.* n.23, p.1211-1221, 2008.
48. RAMEZANI, A., RAJI, D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted intervention. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 657-670.
- 49.HARTEMINK, R.; VANLAERE, K.M.J.; ROMBOUTS, F.M. Growth of enterobacteria on fructo-oligosaccharides.*Journal of Applied Microbiology*, Wageningen, v.383, p.367-374, 1997.
50. SPIEGEL, J.E. et al. Safety and benefits of fructooligosaccharides as food ingredients. **Food Techn**, Boston, v.48, p.85-89, 1994.
51. SPARKES A. H., PAPASOULIOTIS K., et al. Bacterial flora in the duodenum of healthy cats, and effect of dietary supplementation with fructooligo-saccharides. *Am J Vet Res* 1998; 59: 431-435.

52. HIDAKA, H. et al. Effects of fructooligosaccharids on intestinal flora and human health. *Bifidobacterium Microflora*, Toio, v.5, p.37-50, 1986.
53. OHTA, A. et al. Effects of fructooligosaccharides on the absorption of iron, calcium and magnesium in iron-deficient anemic rats. *J of NutrSci and Vitam*, Sakado Shi Saitama, v.41, p.281.291, 1995b.
54. YOUNES, H. et al. Fermentable fibers or oligosaccharides reduce urinary nitrogen excretion by increasing urea disposal in the rat cecum. *J Nutr*, St-Genes Champanelle, v.125, n.4, p.1010.1016, 1995.
55. YAMASHITA, K.; KAWAI, K.; ITAKAMURA, M. Effects of fructooligosaccharids on blood-glucose and serum lipids in diabetic subjects. **Nutrition Research**, Fukuoka, v.4, p.961-966, 1984.
56. CARCIOFI, A. C.; TAKAKURA, F. S.; DE-OLIVEIRA, L. D.; JEREMIAS, J. T.; BRUNETTO, M. A.; PRADA, F. Effects of six carbohydrate sources on dog diet digestibility and post-prandial glucose and insulin response. *Journal of Animal Physiology Animal Nutrition*, v.92, p.326-336, 2008.
57. FELDMAN, B. F; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. *Schalm's veterinary hematology*. 6ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Cap37.
58. REBAR, A. H.; MACWILLIAMS, P.S.; FELDMAN, B.F.; METZGER, F.L.; ROCHE, J. *Guia de hematologia para cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2003. 291p.
59. FELICIANO, M. A. R. et al. Efeitos de probióticos sobre a digestibilidade, escore fecal e características hematológicas em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, v. 61, n. 6, p. 1268-1274, 2009. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/28660>>. Acesso em: 08 de março 2016.
60. KANAKUPT, K. Effects of short-chain fructooligosaccharides and galactooligosaccharides, individually and in combination, on nutrient digestibility, fecal fermentative metabolite concentrations, and large bowel microbial ecology of healthy adults cats. *J ANIM SCI*, v. 89, p. 376-1384, 2011.
61. BUDIÑO, F.E.L.; PREZZI, J.A.; RODRIGUES, D.J.; MONFERDINI, R.P.; OUTSUK, I.P. Desempenho e digestibilidade de leitões alimentados com rações contendo feno de alfafa e frutoligosacarídeos na fase inicial. *Ver. Bras. Saúde Prod. Anim.*, v.16, n.4, p.796-810, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbspa/v16n4/1519-9940-rbspa-16-4-0796.pdf>> . Acesso em: 03 mar 2016.

## ANEXO A. Termo de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Uso Animal

O presente projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Uso Animal (CEUA) da UNICASTELO e está no aguardo do seu parecer.

## RESENHA BIBLIOGRÁFICA DO AUTOR

**MAÍRA CAMILO TREVISAN** – Nascida em 28 de Novembro de 1982, em Jaboticabal, estado de São Paulo, filha de Flaviano Fernando Camilo e Eliana Aparecida Zocollaro Camilo, tornou-se graduada em Medicina Veterinária, em Janeiro de 2007, pela Universidade Camilo Castelo Branco – Unicastelo Campus Descalvado, SP. Atua como médica veterinária desde 2009 na clínica veterinária Ani+, trabalha como médica veterinária responsável do Canil & Gatil Royal Canin desde 2009 e trabalha no Canil da APAD desde 2013. Ingressou no Mestrado profissional de Pós graduação da UNICASTELO em 2013, sob orientação da Profa. Dr<sup>a</sup>. Marcia Izumi Sakamoto. Submeteu-se a defesa de dissertação em 24 de março de 2016, intitulada: “Suplementação de frutoligossacarídeo para gatos com doença renal crônica”.