

**1º PRÊMIO
PESQUISA
PREMIER PET**



PremieR
NUTRIÇÃO CLÍNICA

**TRABALHOS
VENCEDORES
DO 1º PRÊMIO
DE PESQUISA
PREMIER PET**



2º PRÊMIO PESQUISA PREMIER PET



REALIZAÇÃO:

PremieR®
NUTRIÇÃO CLÍNICA

troféu PREMIAÇÃO

1º LUGAR

Autor e orientador, serão contemplados com uma viagem para participar do **ACVIM Forum - The American College of Veterinary Internal Medicine** de 8 a 11 de junho de 2016.

(Inscrição, viagem, hospedagem, transporte e alimentação)

2º LUGAR

**37º Congresso Brasileiro
da Anclivepa - Goiânia**

(inscrição, viagem, hospedagem, transporte e alimentação)

3º LUGAR

Mini iPad 3

caneta INSCRIÇÕES

até as 24h do dia 06 março de 2016

arquivo REGULAMENTO

www.premierpet.com.br/premio

2 1 3 RESULTADO

divulgado no site da PremieR pet em 04 de abril de 2016



IMPLICAÇÕES DA ALIMENTAÇÃO COM SONDA OROGÁSTRICA INTERMITENTE SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE UM CÃO FILHOTE COM FENDA PALATINA

IMPLICATIONS OF INTERMITTENT OROGASTRIC TUBE FEEDING OVER THE DEVELOPMENT OF A PUPPY WITH CLEFT PALATE

Autores:

Vivian Pedrinelli - Médica Veterinária, Residente em Nutrição e Nutrição Clínica de Cães e Gatos Hospital Veterinário FCAV/Unesp - Campus de Jaboticabal

Aulus Cavalieri Carciofi - Médico Veterinário, Mestrado e Doutorado pela FMVZ/USP. Professor livre docente da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho FCAV/UNESP.

RESUMO

A fenda palatina é uma fístula oronasal do palato secundário que resulta do fechamento incompleto dos palatos duro e mole, devido à fusão inadequada das prateleiras palatinas. Tal deformidade é consequência de diversos fatores: genético, viral, teratogênico e nutricional. A fenda palatina tem impacto negativo sobre o desenvolvimento do animal, pois o alimento oferecido geralmente passa para a cavidade nasal levando a pneumonia aspirativa e até mesmo ao óbito. Por isso, via adequada de alimentação e alimento adequado são essenciais para o sucesso da abordagem do paciente. O presente relato de caso apresenta a abordagem nutricional adotada para um filhote de Pug macho com fenda palatina, 35 dias de vida no primeiro atendimento, atendido pelo Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – campus Jaboticabal. Pela orientação nutricional, empregando dieta adequada com reajustes frequentes e sondagem orogástrica intermitente, além do acompanhamento do crescimento por curva de crescimento individualizada, foi possível observar o crescimento e desenvolvimento do paciente, com melhora do quadro geral, possibilitando que o animal se desenvolvesse o suficiente para poder realizar procedimento cirúrgico para correção da fenda palatina. Palavras-chave: fenda palatina; sonda orogástrica; crescimento; Pug.

ABSTRACT

The cleft palate is an oronasal fistula of the secondary palate resulting in incomplete closure of the hard and soft palate, due to the inadequate fusion of the palate shelves. Such deformity is consequence to several factors: genetic, viral, teratogenic and nutritional. The cleft palate has negative impact over

the animal's development, because the food offered usually goes to the nasal cavity leading to aspiration pneumonia and even death. Therefore, an adequate feeding way and a proper food are essential to the success of the patient's assessment. The current study presents the nutritional approach applied to a male Pug puppy with cleft palate, 35 days old on the first assessment, at the Veterinary Hospital "Governador Laudo Natel" of the Veterinarian and Agrarian Sciences School of the São Paulo State University (UNESP) – Jaboticabal. Through nutritional guidance using an adequate diet with frequent readjustments and intermittent orogastric tube, besides the growth accompanying by a personalized growth chart, it was possible to observe its growth and development and overall improvement, allowing the animal to develop itself enough to be eligible to undergo surgical procedure to correct the cleft palate. Keywords: cleft palate; orogastric tube; growth; Pug.

INTRODUÇÃO

Tem-se como definição de fenda palatina, por Fossum (2014) "uma comunicação anômala entre as cavidades oral e nasal envolvendo palato mole, palato duro, pré-maxila e/ou lábio". A fenda palatina pode ser classificada em primária e secundária, e ocorre durante a formação fetal por não fusão das prateleiras palatinas, sendo o momento mais crítico para esta malformação entre o 25º e o 28º dia de gestação. O acometimento primário consiste no fechamento incompleto do palato primário, que engloba lábio e pré-maxila. A fenda secundária é caracterizada pelo fechamento incompleto do palato secundário, que consiste de palato duro e mole. A fenda primária sozinha é rara, mas a fenda palatina secundária pode ocorrer sozinha ou acompanhada da fenda primária (Fossum, 2014). Há relatos de incidência de 8,7% de fenda palatina em animais acometidos por disfunções oronasais (Meler, Dunn e Lecuyer, 2008).

As causas para esta malformação são diversas. Em seres humanos, há evidências de que elevado consumo de drogas teratogênicas como fenitoína pode levar à fenda palatina (Murray, 2002). Fendas palatinas são descritas em diversas raças, como Beagles (Natsume et al., 1994), Labradores (Davidson, Gregory e Dedrick, 2014) e Spaniel Bretão (Richtsmeier et al., 1994). Mas raças braquicefálicas apresentam ser mais afetadas (Hennet, 1997; Fossum, 2014). Além disso, existe fator nutricional (Fossum, 2014). Em estudo desenvolvido por Elwood e Colquhoun (2011) foi observado que houve diminuição de incidência em fenda palatina (de 17,6% para 4,2%) em ninhadas de Boston Terriers cujas mães foram suplementadas com 5mg por dia, por via oral, de ácido fólico desde o acasalamento até a terceira semana de idade dos

filhotes. Outro estudo (Guilloteau et al., 2006) indicou 48,5% de redução na ocorrência de fenda palatina em ninhadas de fêmeas de Buldogue Francês, que foram suplementadas com a mesma quantidade de ácido fólico, mas desde 15 dias antes do acasalamento até o fim da gestação.

Além do ácido fólico como importante fator nutricional para a formação ou não da fenda palatina, podemos considerar também a vitamina A. É sabido que tanto a falta de vitamina A como seu excesso alimentar podem induzir a mau formações fetais, devido à importante ação deste nutriente sobre o metabolismo e diferenciação celular. Estudo de Davies (2011) mostrou que gatas e cadelas com ingestão de vitamina A maior do que o recomendado pelo NRC (2006) durante a gestação tiveram aumento de incidência de filhotes com fenda palatina. Gatas gestantes que consumiram 306.000 UI e 606.000 UI de vitamina A antes e durante a gestação tiveram maior incidência de defeitos congênitos em seus filhotes, incluindo a fenda palatina (Freytag et al., 2003). Prováveis causas de excesso de consumo de vitamina A durante a gestação são suplementação com complexos vitamínicos e fornecimento de alimentos ricos em vitamina A além da ração, como fígado ou óleo de fígado de bacalhau. Outros nutrientes envolvidos em mau formações fetais são ainda a vitamina E, riboflavina, ácido pantotênico e iodo, dentre outros.

Em seres humanos, a fenda palatina pode estar acompanhada de outras anomalias congênitas em 20 a 30% dos casos (Gorlin, 1993). Em cães, não há estudos para corroborar esta informação, porém caso haja o uso de drogas ou desnutrição durante a gestação é possível que ocorram outras alterações concomitantes (Fossum, 2014).

Seu diagnóstico se baseia na presença de fenda palatina no momento do nascimento, através de inspeção da cavidade oral (Fossum, 2014). O animal pode apresentar dificuldade de aleitamento, regurgitação nasal, descarga nasal e déficit de desenvolvimento. Devido à comunicação entre cavidade oral e cavidade nasal, o alimento pode passar para o trato respiratório e causar pneumonia por aspiração e rinite. A radiografia não é essencial para o diagnóstico, porém pode detectar presença de pneumonia aspirativa (Davidson, Gregory e Dedrick, 2014).

O tratamento com mais sucesso ainda é a cirurgia, mas muitos animais morrem por pneumonia aspirativa ou são eutanasiados antes que a fenda palatina possa ser corrigida (Hawkins, 2001). A correção cirúrgica é indicada entre a 8^a e a 12^a semana de vida, quando os filhotes atingem idade

e tamanho nos quais o risco anestésico é menor do que no recém-nascido. Antes de apresentar idade para a cirurgia, é fundamental o suporte nutricional adequado para o filhote (Fossum, 2014). Mesmo que a cirurgia seja realizada, seu sucesso não é certo. Muitos animais precisam de mais de um procedimento cirúrgico, que não tem as mesmas chances de sucesso do que o primeiro (Hale, 2005; Lee et al., 2006). Ainda, podem ser feitas próteses de palato ou até mesmo bicos de mamadeira feitos sob molde específico do palato do animal para evitar complicações (Lee et al., 2006; Martínez-Sanz et al., 2011). Além desses métodos, é possível alimentar o filhote com sonda orogástrica intermitente (Davidson, Gregory e Dedrick, 2014).

MATERIAL E MÉTODOS

Animal

Para o presente relato de caso foi avaliado um cão macho, da raça Pug, com 385 gramas de peso corporal e 35 dias de idade no primeiro dia de atendimento no Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP – campus Jaboticabal. A fenda palatina foi diagnosticada no momento do nascimento, e não houve histórico de exposição da mãe a substâncias teratogênicas durante o período de gestação, nem de desnutrição, suplementação nutricional desnecessária ou doenças concomitantes. O proprietário relatou que alimentava o animal com mamadeira, com sucedâneo comercial para cães, seguindo a indicação do rótulo para o peso corporal do animal. O animal frequentemente aspirava conteúdo alimentar para as vias aéreas, e após quase todas as refeições apresentava conteúdo alimentar nas narinas.

No primeiro dia de atendimento (Dia 1) foi confirmada a fenda palatina (Figura 1). Porém, além da fenda, o animal também apresentou à radiografia padrão alveolar intersticial com dilatação de brônquios, sugestivo de pneumonia por aspiração. Além disso, não foi possível observar as circunvoluçãoes cerebrais e foram observadas áreas com radiodensidade água, sugestivo de hidrocefalia, e redução generalizada de radiopacidade de trabeculações ósseas, caracterizado osteopenia por desnutrição (Figura 2). A associação da presença de fenda palatina com hidrocefalia sugere no animal presença de alteração generalizada durante desenvolvimento fetal, na qual a fenda palatina foi o sintoma mais evidente. O diagnóstico de pneumonia por aspiração foi reafirmado pela presença de leucocitose (contagem de 25.000 leucócitos, limite máximo 18.000/ μ L) no leucograma realizado no mesmo dia.



Figura 1 – Fenda de palato duro e mole do animal do presente relato.



Figura 2 – Radiografia realizada no Dia 1 de atendimento, com indícios de osteopenia, hidrocefalia e fenda palatina. Legenda: seta vermelha: fenda palatina; seta azul: alterações consistentes com hidrocefalia.

O tratamento para pneumonia foi instituído no mesmo dia, com uso de amoxicilina com clavulanato de potássio (dose de 22mg/kg BID) e cloridrato de ranitidina (dose de 2mg/kg BID). A duração proposta do tratamento foi de 21 dias.

No Dia 33 o animal retornou para realização de exames laboratoriais. Não foi observada leucocitose, e à radiografia o animal não apresentou mais padrão alveolar consistente com broncopneumonia (Figura 3).

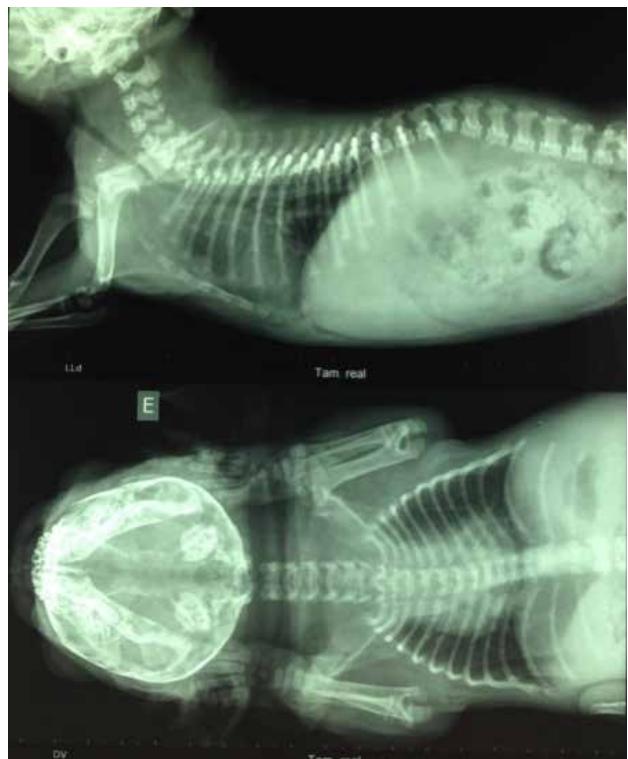


Figura 3 – Radiografia realizada no Dia 33 de atendimento.

Alimentação

No Dia 1 o proprietário relatou que alimentava o animal com sucedâneo comercial para cães e gatos, seguindo as recomendações do fabricante indicadas no rótulo do produto. Como o animal apresentou osteopenia à radiografia, foi feita comparação entre a composição do produto e a necessidade nutricional por quilograma de peso metabólico do animal, tomando-se por base o que este ingeriria caso o leite materno fosse seu alimento principal (Tabela 1). Pode-se observar que a dieta fornecida ao animal apresentava deficiência de cálcio, fósforo, arginina e potássio.

	Ingerido	Recomendado ¹¹
Energia metabolizável (kcal/d)	125	96,25
Proteína bruta (g)	8,23	4,93
Arginina (mg)	25,72	276,89
Extrato etéreo (g)	8,00	6,27
Cálcio (mg)	155,04	158,23
Fósforo (mg)	100,79	118,65
Potássio (mg)	9,57	79,11
Cobre (mg)	0,28	0,23
Ferro (mg)	1,98	0,46

¹¹Com base na composição do leite de cadela (Hand et al., 2010).

Tabela 1 – Comparação entre nutrientes ingeridos pelo sucedâneo comercial fornecido e as necessidades recomendadas (para o peso corporal do animal).

Considerando as deficiências apresentadas e a necessidade de mudança no método da alimentação para evitar pneumonias por aspiração recorrentes, optou-se pela alimentação via sondagem orogástrica intermitente até que a cirurgia de correção fosse realizada. O material utilizado para a sondagem orogástrica foi uma sonda uretral 12 frenches, medida do lábio até a última costela e marcada para saber o comprimento a ser introduzido (Figura 4).

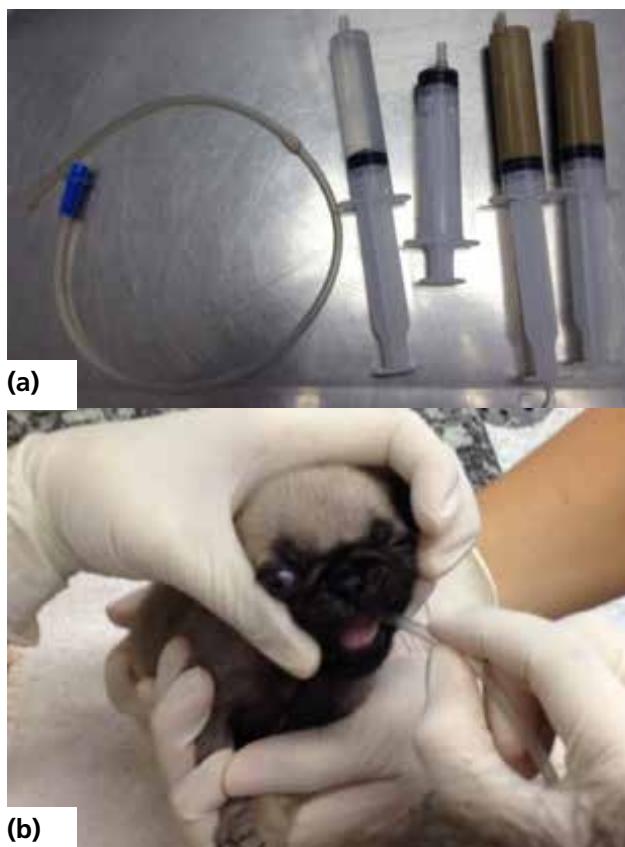


Figura 4 – material necessário para a primeira alimentação via sondagem orogástrica (a). Sonda orogástrica sendo introduzida pela boca do animal (b).

Pela idade do animal, o alimento foi escolhido com base nas necessidades nutricionais de filhotes após o desmame propostas pelo Nutrient Requirements of Dogs and Cats (NRC, 2006). Assim sendo, foi escolhida uma ração de alta energia e alta proteína destinada à filhotes, fácil de hidratar para que passasse na sonda com facilidade, cujos níveis de garantia se encontram na Tabela 2. A frequência inicial de alimentação escolhida foi de seis refeições ao dia, devido ao volume total da alimentação diária após a hidratação do alimento com água. Cada refeição foi feita considerando capacidade gástrica do paciente, considerada 50ml/kg de peso corporal por refeição (Brunetto et al., 2009).

Foi ensinado o procedimento de alimentação para a proprietária realizar o manejo em

casa, pois ela não poderia vir todos os dias para o hospital veterinário. Primeiro a proprietária observou por alguns dias a alimentação sendo feita, depois fazia alimentação supervisionada e então passou a fazer sozinha.

	Níveis de garantia	Ingestão (por kg0,75)	
		Real	Recomendada ¹
Proteína bruta	29%	24,16g	15,7 g
Extrato etéreo	19%	15,83g	5,9 g
Cálcio (mín./máx.)	0,9%/1,5%	0,75g/1,25g	0,56g/0,68g
Fósforo	0,8%	0,66g	0,68g
Sódio	0,2%	130mg	100mg
Potássio	0,5%	0,41g	0,3g
Ferro	88mg/kg	7,33mg	2,92mg
Vitamina D3	1600UI/kg	64UI	18,4UI
Vitamina B12	220ug/kg	18,33ug	1,15ug

¹Para filhotes após o desmame de acordo com Nutrient Requirements of Dogs and Cats (NRC, 2006).

Tabela 2 – Níveis de garantia da dieta escolhida e necessidade recomendada comparada à ingestão por kg0,75 no primeiro atendimento.

Além da prescrição do novo alimento, foi instituída troca gradual de alimentos, com duração de sete dias (Tabela 3), para que houvesse adaptação do trato gastrointestinal do animal à nova dieta, evitando assim alterações gastrointestinais como fezes amolecidas, gases ou até mesmo diarreia. A quantidade fornecida de alimento foi reajustada em média a cada semana, com base na fórmula para cães filhotes proposta pelo NRC (2006).

	Sucedâneo (%)	Ração (%)
Dia 1	85	15
Dia 2	70	30
Dia 3	55	45
Dia 4	40	60
Dia 5	25	75
Dia 6	10	90
A partir do dia 7	0	100

Tabela 3 – Gradação realizada em porcentagem da quantidade em kcal/d adotadas.

A cada reajuste de alimento era feito um novo cálculo utilizando a fórmula para cães filhotes proposta pelo NRC (2006), considerando o peso atual do determinado atendimento e o peso adulto estimado de seis quilos. As quantidades prescritas de alimento podem ser visualizadas na Tabela 4.

	Necessidade energética/dia (kcal/dia)	Quantidade de alimento/dia (gramas/dia)
Dia 1	172	41
Dia 8	210	50
Dia 15	236	56
Dia 18	249	59
Dia 26	287	68
Dia 33	336	80
Dia 40	361	86
Dia 47	410	97
Dia 54	422	100

Tabela 4 – Reajustes realizados de alimento, em necessidade energética e gramas por dia.

Acompanhamento de Crescimento

Desde o primeiro dia de atendimento o peso do animal foi acompanhado. Foi utilizada uma balança eletrônica de até um quilo para pesá-lo até atingir o peso limite e depois foi utilizada uma balança de até cem quilos para pesá-lo. Foi estipulada uma curva de crescimento com base nos dados do Nutrient Requirements of Dogs and Cats (NRC, 2006), nos dados do padrão da raça do Federation Cynologique Internationale (FCI), cujos padrões são seguidos pelo Kennel Clube do Brasil, e com a fórmula baixo de acordo com Hawthorne e colaboradores (2004).

α =idade em semanas

α_0 =idade em que atinge metade do peso adulto estimado

$1/b$ =taxa de crescimento exponencial

Para as variáveis da fórmula acima, foram usados os dados de Hawthorne e colaboradores (2004) da raça Cairn Terrier, que tem peso adulto aproximado com o do Pug. Para α_0 foi usado o valor de 15,5 semanas e para $1/b$ foi usado o valor de 16,9.

O peso adulto estimado para o animal foi de 6 kg, abaixo do padrão de raça do FCI (de 6,3 a 8,1 kg quando adulto), pois o animal provavelmente não se desenvolverá da mesma maneira que um filhote sem alterações congênitas. Para isso, foi levado em conta o peso da mãe e o peso estimado do pai (que não era conhecido), assim como o peso comparado dos outros filhotes da ninhada (Figura 5). O desenvolvimento geral também foi acompanhado através de fotos com régua presente.



Figura 5 – Animal (direita) comparado a outro filhote da ninhada (esquerda), aos 52 dias de idade.

RESULTADOS

Após a instituição de alimentação adequada via sondagem orogástrica o desenvolvimento do animal se normalizou. O crescimento foi acompanhado através da pesagem do animal e comparado com a curva de crescimento criada exclusivamente para este animal (Gráfico 2). No entanto, apesar de ter crescido e se desenvolvido, o animal não conseguiu se equiparar à curva de crescimento estabelecida para ele.

Além disso, o animal foi acompanhado com fotografias com régua presente para que fosse comparado aos atendimentos anteriores (Figura 6). O desenvolvimento pode ser observado através do aumento no tamanho do animal e melhora da qualidade do pelo, que mudou de coloração após início da nova alimentação, ficando mais próximo do restante da ninhada.

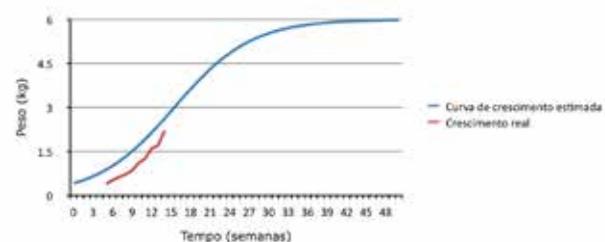


Gráfico 2 – Comparação da curva de crescimento estimada para o animal com o crescimento real.

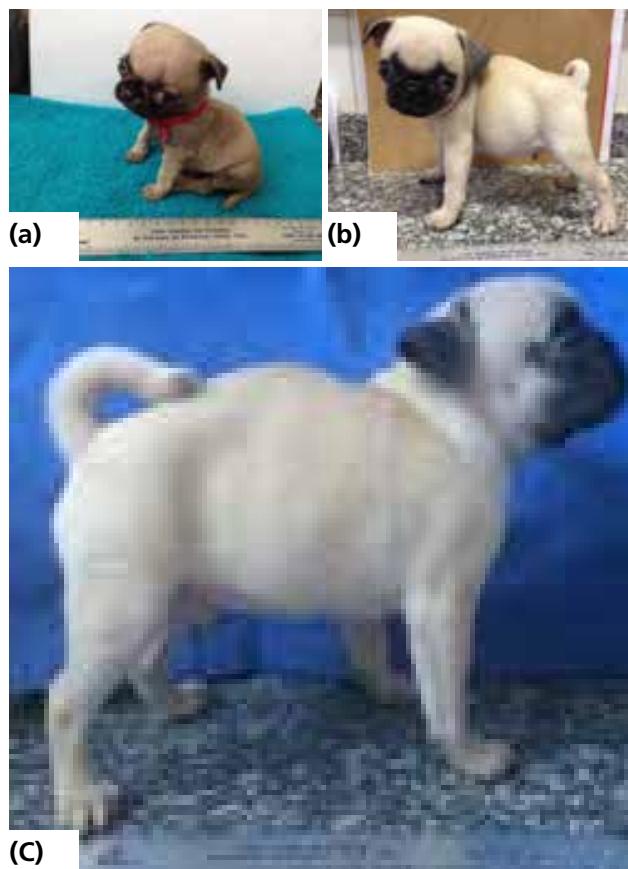


Figura 6 – Animal aos 40 dias de idade (a), aos 68 dias (b) e aos 101 dias (c).

Observa-se que com a alimentação instituída o animal não apresentou mais osteopenia no Dia 33, quando a radiografia foi feita novamente (Figura 3), se comparado à primeira radiografia do Dia 1 (Figura 2).

A fenda palatina do animal teve melhora parcial, diminuindo sua extensão se comparado com a mesma no dia 1 (Figura 7). Houve também melhora no comportamento geral do animal, antes apático e agora ativo e com atividade normal para a faixa etária.



Figura 7 – Fenda palatina no Dia 1 (a); Fenda palatina no Dia 67 (b).

DISCUSSÃO

Neste caso, não foi possível delimitar a causa da fenda palatina no animal. A maior predisposição genética por ser braquicefálico provavelmente influenciou o desenvolvimento da fenda, mas é necessário sempre se atentar à alimentação da fêmea gestante, evitando suplementação desnecessária e excessos ou deficiências nutricionais, para tentar ao máximo excluir o fator nutricional no desenvolvimento de alterações durante a embriogênese.

Quanto ao crescimento do animal, o fato de não ter atingido a taxa proposta pode ter sido pelo início tardio de suporte nutricional adequado. Além disso, ter sido alimentado anteriormente com sucedâneo comercial para cães, que provou não suprir suas necessidades nutricionais de cálcio, fósforo, potássio e arginina, também pode ter sido um fator. Muito provavelmente o animal possa apresentar um crescimento compensatório devido à mudança para uma alimentação adequada e balanceada e, conforme sua idade avance, possa conseguir crescimento adequado.

Uma dificuldade encontrada no manejo alimentar foi o volume total diário da alimentação hidratada, em consistência que passasse pela sonda uretral 12 frenches. Como foi respeitada a capacidade gástrica de 50ml/kg/refeição proposta por Brunetto e colaboradores (2009), no início foram necessárias seis refeições diárias, gerando um estresse no animal pela manipulação em tantas refeições. Conforme o animal foi crescendo, tornou-se possível a alimentação em cinco refeições diárias, mas o animal ainda se mantinha muito estressado durante a manipulação. Por este motivo, acredita-se que é necessária a existência de um produto no mercado que seja completo e balanceado de acordo com o Nutrient Requirements of Dogs and Cats (NRC, 2006), que consiga suprir as necessidades de animais que necessitam do uso de sondas alimentares, não somente orogástrica, e que tenha alta energia para que o volume fornecido seja o menor possível. Dessa maneira, seria possível diminuir o número de refeições necessárias, que no caso da sondagem orogástrica diminuiria o estresse de manipulação e assim diminuiria também a possibilidade de alimentação em falsa via.

CONCLUSÃO

A intervenção alimentar adequada provou-se importante para garantir o desenvolvimento do animal, ainda que numa taxa menor do que os parâmetros propostos pela curva de crescimento desenvolvida. A alimentação adequada auxiliou na correção das alterações ósseas que o animal

apresentou, assim como forneceu o suporte necessário para que o tratamento da pneumonia por aspiração fosse eficaz.

O desenvolvimento do animal nesse caso foi essencial para atingir o tamanho e peso recomendados para realização do procedimento cirúrgico. Sem o suporte alimentar por via adequada, como a sonda alimentar orogástrica, muito provavelmente o animal apresentaria baixo crescimento, pneumonias recorrentes e até mesmo óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRUNETTO, M. A.; GOMES, M. O. S.; NOGUEIRA, S. P.; CARCIOFI, A. C. Suporte nutricional enteral no paciente crítico. *Clinica Veterinária*, n. 78, p. 40-50, 2009.
- DAVIDSON, A. P.; GREGORY, C.; DEDRICK, P. Successful management permitting delayed operative revision of cleft palate in a Labrador Retriever. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 44, p. 325-329, 2014.
- DAVIES, M. Excess vitamin A intake during pregnancy as a possible cause of congenital cleft palate in puppies and kittens. *Veterinary Records*, v. 169, i. 4, p. 107, 2011.
- ELWOOD, J. M.; COLQUHOUN, T. A. Observations on the prevention of cleft palate in dogs by folic acid and potential relevance to humans. *New Zealand Veterinary Journal*, v. 45, i. 6, p. 254-256, 2011.
- FOSSUM, T. W. *Cirurgia de pequenos animais*. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier, 4 ed., 1619 p., 2014.
- FREYTAG, T. L.; LIU, S. M.; ROGERS, Q. R.; MORRIS, J. G. Teratogenic effects of chronic ingestion of high levels of vitamin A in cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, v. 87, i. 1-2, p. 42-51, 2003.
- GORLIN, R. J. Developmental and genetic aspects of the cleft lip and palate. *Cleft palate: interdisciplinary issues and treatment*. Texas, EUA: Pro-Ed Publishers, p. 25-48, 1993.
- GUILLOTEAU, A.; SERVET, E.; BIOURGE, V.; ECOCHARD, C. Folic acid and cleft palate in brachycephalic dogs. *Waltham Focus*, v. 16, n. 2, 2006.
- HALE, F. A. Juvenile Veterinary Dentistry. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 35, p. 789-817, 2005.
- HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; RODEBUSH, P.; NOVOTNY, B. J. *Small Animal Clinical Nutrition*. 5. ed. Texas, EUA: Mark Morris Institute, 2010. 745 p.
- HAWKINS, B. J. Dental disease and care. Em: Hoskin, J. D., *Veterinary Pediatrics*. Filadélfia, EUA: Saunders, 3 ed., p. 135-146, 2001.
- HAWTHORNE, A. J.; BOOLES, D.; NUGENT, P. A.; GETTINBY, G.; WILKINSON, J. Body-weight changes during growth in puppies of different breeds. *Journal of Nutrition*, v. 134, n. 8, p. 2027S-2030S, 2004.
- HENNET, P. Anomalies du développement du palais et des lèvres. *Point Vétérinaire*, v. 28, p. 79-83, 1997.
- LEE, J.; KIM, Y.; KIM, M.; LEE, J.; CHOI, J.; YEOM, D.; PARK, J. HONG, S. Application of a temporary palatal prosthesis in a puppy suffering from cleft palate. *Journal of Veterinary Science*, v. 7, i. 1, p. 93-95, 2006.
- MELER, E.; DUNN, M.; LECUYER, M. A retrospective study of canine persistent nasal disease: 80 cases (1998-2003). *Canadian Veterinary Journal*, v. 49, i. 1, p. 71-76, 2008.
- MURRAY, J. C. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clinical Genetics*, v. 61, i. 4, p. 248-256, 2002.
- NATSUME, N.; MIYAJIMA, K.; KINOSHITA, H.; KAWAI, T. Incidence of cleft lip and palate in beagles. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 93, i. 2, p. 439, 1994.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (Washington DC, EUA). *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*. Washington DC, EUA, 2006. 398 p.
- RICHTSMEIER, J. T.; SACK JR., G. H.; GRAUSZ, H.; CORK, L.C. Cleft palate autosomal recessive transmission in Brittany Spaniels. *Cleft-Palate Craniofacial Journal*, v. 31, n.5, p. 364-371, 1994.
- www.fci.be/en/nomenclature/PUG-253.html - Acesso em 25/03/2015.

O USO DOS ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS ÔMEGA- 3, NOS CÃES CARDIOPATAS: QUAIS SÃO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS?

USE OF POLYUNSATURATED FATTY ACID OMEGA-3, IN DOGS WITH HEART DISEASE: WHAT IS THE SCIENTIFIC EVIDENCE?

Autores:

Caio Nogueira Duarte - Médico Veterinário, Mestrando no Programa de Pós-graduação em Clínica Veterinária na FMVZ/USP

Jaqueleine Ribeiro de Castro - Médica Veterinária, Mestre, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Clínica Veterinária na FMVZ/USP

RESUMO

No âmbito das considerações nutricionais nas cardiopatias de cães objetivou-se identificar se cães cardiopatas se beneficiariam com a utilização dos ácidos graxos poli-insaturados (AGPs) ômega-3, por meio de um estudo fundamentado em medicina veterinária baseada em evidências. Para a busca da melhor evidência acessaram-se as bases de dados PubMed, CAB Abstracts e Google Scholar. Após uma rigorosa avaliação foram selecionados quatro artigos, sendo três estudos clínicos duplos cegos randomizados (grau de recomendação B e nível evidência 2B) e um retrospectivo com a observação de resultados terapêuticos com grau de recomendação B e nível evidência 2C, de acordo com o Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo (Oxford Centre for Evidence-based Medicine). Concluiu-se que cães cardiopatas suplementados com AGPs ômega-3 (EPA e DHA) se beneficiam no tratamento coadjuvante de arritmias, na prevenção e tratamento da caquexia e no aumento na sobrevida, determinando uma base confiável para a tomada de decisão na prática nutrológica veterinária.

Palavras-chave: nutrição; óleo de peixe; caquexia; insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Within the nutritional aspects of dog with heart disease, the aim of this review was evaluate if the use of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) omega-3 can be beneficial in dogs with heart diseases, through an evidence-based veterinary medicine study. PubMed, CAB Abstracts and Google Scholar bases data were used to search the best evidence. There were selected four articles with three double-blind randomized clinical trials (grade B of recommendation and level 2B of evidence) and a retrospective with the observation of therapeutic results with grade B of recommendation and

level 2C of evidence, according to the Scientific Evidence Level of Study Type (Oxford Centre for Evidence-based Medicine). In conclusion, the supplementation of PUFAs omega-3 (EPA and DHA) in dogs is beneficial in support of the treatment of ventricular arrhythmia, in prevention and treatment of cachexia and in the increase of survival, thus a reliable basis to decisions in veterinary nutrition practice.

Keywords: nutrition; fish oil; cachexia; heart failure.

INTRODUÇÃO

As doenças cardíacas são afecções comumente encontradas em animais de companhia e podem resultar na síndrome da insuficiência cardíaca (IC), via final comum que une os desfechos das cardiopatias atualmente conhecidas e estudadas. A doença valvar degenerativa crônica mitral (DVDCM) é uma das principais cardiopatias que acomete cães na clínica médica de pequenos animais, principalmente cães idosos e de pequeno porte, sendo aproximadamente 1,5 vezes mais comum em machos (ATKINS et al., 2009), seguida pela cardiomiopatia dilatada (CMD) que ocorre principalmente cães de raças gigantes, como o Dogue Alemão, São Bernardo e Terra Nova (FREEMAN; RUSH, 2007).

A nutrição torna-se relevante no tratamento médico convencional dos animais com doença cardíaca. Metas nutricionais para animais cardiopatas incluem: manter a condição corporal ideal, evitar deficiências e excessos nutricionais, além de otimizar a terapia padrão (FREEMAN, 2010). A condição corporal de um paciente cardiopata é muito variável, vai desde a obesidade à caquexia, condição crônica que geralmente está associada à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sendo denominada de caquexia cardíaca (FREEMAN et al., 1998).

A caquexia cardíaca é uma síndrome caracterizada pela perda de massa magra, anorexia, possível aumento do gasto energético e aumento da produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) (FREEMAN; ROUBENOFF, 1994; FREEMAN et al., 1998). Esta síndrome pode se desenvolver em decorrência da ICC, independente da cardiopatia envolvida (por exemplo: CMD, DVDCM e cardiopatias congênitas), sendo mais comum em cães com CMD, particularmente naqueles com ICC direita (FREEMAN; RUSH, 2006), sendo que mais de 50% de cães com CMD apresentam algum grau de caquexia (FREEMAN et al., 1998).

Os AGPs ômega-6 e ômega-3 são considerados ácidos graxos essenciais por serem advindos da dieta e não poderem ser sintetizados por mamíferos (AD HOC COMMITTEE ON DOG AND CAT NUTRITION, 2006). A ingestão de um não exclui a necessidade do outro, pois o ômega-6 não pode ser convertido em ômega-3, e vice-versa. Os ácidos α -linolênico (ALA), eicosapentaenoíco (EPA) e docosahexaenoíco (DHA) são os principais AGPs da família ômega-3, sendo o EPA e o DHA os responsáveis pelos efeitos terapêuticos no sistema cardiovascular. O ALA, encontrado em grandes concentrações no óleo de linhaça, é o precursor do EPA e do DHA, porém, cães e humanos apresentam baixa taxa de conversão do ALA em EPA e DHA (<5-10%) (BRENNAN, 2002; BAUER, 2007). Portanto, o uso do óleo de linhaça para fornecer EPA e DHA não é recomendado em cães (FREEMAN, 2010). A suplementação dietética de EPA e DHA pode ser realizada por meio do óleo de peixe, que é a principal fonte desses ácidos graxos.

A IC é atualmente conhecida por ser uma doença inflamatória associada à produção elevada de eicosanoides e outros mediadores inflamatórios (VON HAEHLING et al., 2009). Um dos principais efeitos benéficos do EPA é que seus derivados eicosanoides são menos inflamatórios do que os derivados do ácido araquidônico, além de que, o EPA e o DHA reduzem a produção dos mediadores inflamatórios, que se apresentam elevados na IC, como, as citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), o fator de transcrição κ B (NF- κ B), e as espécies reativas do oxigênio (ENDRES et al., 1989; CAUGHEY et al., 1996; BAUER, 2007; LE BLANC et al., 2008; VON HAEHLING et al., 2009).

A maior parte dos benefícios da suplementação com o ômega-3 ocorre somente após alcançar o pico das concentrações plasmática e tecidual, as quais aumentam significativamente após uma semana do início da suplementação, no entanto, são necessárias cerca de quatro a seis semanas para que o pico plasmático seja atingido (HANSEN et al., 1998; HALL et al., 2006). A dose ideal de AGPs ômega-3 ainda não é conhecida para as pessoas, cães ou gatos. A dose diária recomenda atualmente para cães e gatos com doença cardíaca é de 40 mg/kg de EPA e 25 mg/kg de DHA (FREEMAN, 2010).

A medicina baseada em evidências (MBE) é um processo sistemático que seleciona, analisa e aplica resultados válidos de publicações científicas como base na tomada de decisões clínica, sendo um elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica (LOPES, 2000; ATALLAH, 2004). Por se tratar de uma revisão sistemática, busca arbitrariamente os últimos trabalhos publicados na área de interesse (HOLMES; RAMEY, 2007; SCHMIDT, 2007). A medicina veterinária baseada em evidências (MVBE) pode ser considerada uma subespecialidade da MBE, uma vez que, incorporou os princípios desta (HOLMES; RAMEY, 2007).

Ao se identificar a questão a ser estudada, de acordo com o "Evidence Based Medicine Working Group" 1992, a MBE é composta por quatro etapas: formulação da questão clínica em quatro partes, delineamento e busca de evidências em banco de dados, avaliação crítica da evidência e aplicação da evidência na prática clínica (BERWANGER et al., 2005; HOLMES; RAMEY, 2007; SCHMIDT, 2007).

Após uma crescente expansão das publicações relacionadas à MBE, criou-se em 1997 um vocabulário controlado de termos biomédicos denominado MeSH terms (Medical Subject Headings term), compostos por termos indexados utilizados para descrever o objeto de estudo nos artigos de diferentes jornais (SCHMIDT, 2007). Após a formulação da pergunta estruturada, realiza-se então a escolha dos MeSH terms adequados para uma busca eficaz.

As evidências devem ser avaliadas de maneira individual para determinar seu potencial de significância na decisão clínica. As fontes de evidências, de acordo com o delineamento experimental, devem ser hierarquizadas conforme o grau de evidência atribuída ao estudo analisado (CASTIEL; PÓVOA, 2002; HOLMES, 2007), demonstrado abaixo na "Pirâmide da evidência" (Figura 1).

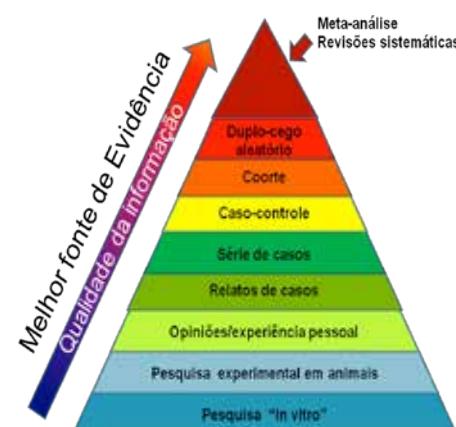


Figura 1- "Pirâmide da evidência" utilizada para ranquear de forma crítica os artigos pré-selecionados na prática MVBE. No topo da pirâmide representam os níveis de forte evidência, enquanto que, na base da pirâmide encontram-se os delineamentos de menor evidência clínica (Adaptado de Holmes, 2007).

Conforme o delineamento experimental do estudo atribui-se um grau de evidência. Existem várias tabelas que categorizam os estudos conforme os desenhos experimentais, sendo que, a utilizada na presente revisão foi a de categorização de "Oxford Centre for Evidence-based Medicine" (Quadro 1), a qual estratifica o grau de recomendação de A a D e os níveis de evidência de 1 a 5.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo – “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Conflamação Estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda <20%. Critério Prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de Coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de Casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%	Série de Casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível 2b
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Estudo de coorte histórica. Seguimento de pacientes não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte Exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcome research) Estudo Ecológico	Observação de Evoluções Clínicas (outcome research)		Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controle		Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível ≥ 3B	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível ≥ 3B
C	3B	Estudo Caso-Controle		Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controle de menor qualidade)	Série de Casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de Casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Quadro 1- Nível de evidência científica por tipo de estudo: “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”

Schaw (2001) afirmou que, em medicina veterinária, as decisões baseadas em estudos de alta qualidade são escassas, devido ensaios clínicos randomizados placebo controlado duplo cego serem estudos caros e de complexa execução. No entanto, o médico veterinário deverá usar a melhor informação disponível em concordância com seu grau de evidência.

Devido à importância da nutrição no tratamento dos animais cardiopatas, buscou-se empregar a MVBE na nutrologia veterinária em busca de evidências que possam fundamentar a tomada de decisão em casos comumente atendidos na rotina. Deste modo, o presente estudo objetivou-se identificar se cães cardiopatas se beneficiariam com a utilização dos AGP ômega-3, por meio de um estudo fundamentado em medicina veterinária baseada em evidências.

DESENVOLVIMENTO

Problema

Cães cardiopatas com IC podem desenvolver a síndrome caquexia cardíaca, a qual se relaciona com o aumento da morbimortalidade. A suplementação com AGP ômega-3 poderia reduzir a produção de citocinas inflamatórias, e assim, melhorar a ingestão de alimentos minimizando a perda de massa magra nesses pacientes, reduzindo o grau de caquexia e arritmias, aumentando assim, a sobrevida desses pacientes?

Para tanto, aventou-se a hipótese de que pacientes caninos cardiopatas poderiam se beneficiar com a utilização do AGP ômega-3 (EPA e DHA).

Formulação da Questão Clínica

Um modelo comumente utilizado por diversos autores (NOBRE et al., 2003; CRUZ; PIMENTA, 2005; HOLMES; RAMEY, 2007; SANTOS et al., 2007; SCHMIDT, 2007) para formular a pergunta estruturada é a utilização do acrônimo “PICO”, adotado na presente revisão.

Fundamentada nesta questão clínica, segue a questão clínica estrutura em quatro partes tipo “PICO”: P = Paciente = cães cardiopatas; I = Intervenção = AGP ômega-3 (EPA e DHA); C = Comparação; O = Outcome (desfecho) = benefício esperado: aumento de sobrevida/redução da mortalidade (desfecho primário) e/ou redução número de arritmias e/ou melhora do grau de caquexia (desfechos substitutos).

Questão Clínica

Cães cardiopatas se beneficiam com a utilização do AGP ômega-3 (EPA e DHA)?

Estratégia de Busca da Evidência

Os investigadores realizaram uma pesquisa de documentos usando as bases de dados Pubmed, CAB Abstracts e Google Scholar.

A base de dados PubMed foi pesquisada no dia 01/03/15. Foram realizadas duas pesquisas. O uso dos descritores (dogs) AND (heart failure OR heart diseases) recuperaram 30.402 citações. Os termos (dogs) AND (Fatty Acids, Omega-3 OR Fish oil) pesquisados resultaram em 233 citações. Ambas as pesquisas foram relacionadas pela ferramenta “advanced search builder” e resultaram em 57 citações.

Destas, foram selecionadas **46** citações potencialmente relevantes e relacionadas com o tema da pesquisa. Em seguida, foram avaliados os resumos e excluídas mais **18** referências por não contemplarem a espécie em estudo e **3** foram excluídas por não tratarem da questão clínica levantada. Foram excluídas no levantamento **4** revisões em veterinária (FREEMAN 1998; BAUER 2007; DEVI; JANI, 2009; FREEMAN 2010), por não tratarem de revisões sistemáticas, apenas levantamento bibliográfico com opinião do especialista em questão, portanto, essas não foram avaliadas e buscou-se sedimentar os conhecimentos discutidos com os artigos originais. Dessa forma, **21** artigos foram obtidos em sua forma original para avaliação mais detalhada.

A fim de identificar outros estudos e para confirmar a efetividade da presente revisão, foram também utilizadas no dia 23/03/15 as bases de dados CAB Abstracts (830 artigos, sendo 8 apenas relacionados ao tema de pesquisa) e Google Scholar no (2390 artigos, sendo 38 potencialmente relevantes). Terminologia semelhante foi utilizada ([“heart failure” OR “heart diseases”] AND [“Fatty Acids, Omega-3” OR “Fish oil”] AND [“Dogs”]). Foram recuperados 46 artigos relevantes, no entanto, apenas 9 artigos se diferiram dos artigos levantados no Pubmed e destes foi selecionado 1 artigo conforme os critérios de inclusão do presente levantamento.

O número final de artigos selecionados foi **22**, os quais encontram-se detalhados a seguir:

- **18** pesquisas experimentais com induções de arritmias em cães saudáveis (11 de fibrilação atrial e 7 de fibrilação ventricular) com baixo nível de evidência (grau de recomendação D e nível de evidência 5, conforme o quadro1), portanto, estes excluídos por se distanciarem da realidade clínica;

- **3** estudos clínicos duplos cegos randomizados com grau de recomendação B e nível evidência 2B, sendo 1 estudo relacionado ao uso de EPA e DHA no tratamento de arritmia ventricular (SMITH et al., 2007) 2 estudos que avaliaram sobrevida e melhora do grau da caquexia (FREEMAN et al., 1998; FREEMAN; RUSH; MARKWELLEFFECTS, 2006)

- **1** estudo clínico retrospectivo com a observação de resultados terapêuticos (SLUPE; FREEMAN; RUSH, 2008) com o grau de recomendação B e nível evidência 2C.

Desta forma, foram utilizados quatro estudos clínicos baseado na força de evidência para a tomada da decisão.

Revisão da Evidência, Discussão e Decisão Clínica

Os cães com IC têm deficiência plasmática relativa de EPA e DHA em comparação com animais normais (FREEMAN et al., 1998). A suplementação por via oral de óleo de peixe em cães promove aumento plasmático de EPA, DHA e de AGPs da família ômega-3 em geral, e diminuição de ácido araquidônico, AGPs da família ômega-6 e da relação ômega-6:ômega-3 (SMITH et al., 2007).

Um estudo clínico duplo cego randomizado (FREEMAN et al., 1998) com grau de recomendação B e nível evidência 2B, em cães com IC secundária à CMD demonstrou que oito semanas de suplementação com óleo de peixe (25 mg/kg de EPA e 18 mg/kg de DHA) normaliza essa deficiência plasmática de AGP ômega-3, reduz significativamente a produção de IL-1 e prostaglandina E2 e melhora o escore de caquexia, em comparação com o grupo placebo. Este estudo não conseguiu demonstrar diferença significativa na sobrevida e no ganho de massa magra entre os dois grupos. Isso pode ser explicado pela dose utilizada de EPA e DHA, que foi relativamente baixa comparada as doses utilizadas em outros estudos e a dose recomendada atualmente para cães cardiopatas (FREEMAN, 2010). Além disso, para avaliação da massa magra foram excluídos 10 cães, reduzindo quase pela metade o número amostral, o que pode ter contribuído para uma redução do poder do teste estatístico utilizado.

Estudos em humanos tem avaliado o efeito do ômega-3 sob as arritmias ventriculares, mas publicações recentes também têm demonstrado benefícios do ômega-3 na fibrilação atrial (FA), no entanto estas pesquisas (RAMADEEN et al., 2010; ZHANG et al., 2011), apesar de utilizarem o modelo canino apresentam baixo nível de evidência (grau de recomendação D e nível de evidência 5 (Quadro 1), por se tratarem de estudos experimentais, não suportando decisões clínicas.

O único estudo clínico randomizado duplo cego que avaliou a suplementação dos AGPs ômega-3 em cães com arritmias (SMITH et al., 2007) foi realizado com Boxers com Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito (CAVD), suplementados com óleo de peixe ou óleo de linhaça ou óleo de girassol (grupo controle). Apenas o grupo que recebeu óleo de peixe teve redução significativa do número de complexos ventriculares prematuros (VPCs). Esse estudo demonstrou que a administração de óleo de peixe, provendo 780 mg/dia de EPA e 497 mg/dia de DHA, diminui as arritmias ventriculares em Boxers com CAVD, e a suplementação de ALA (óleo de linhaça) não leva a mudança estatística significativa no número de VPCs nestes cães (SMITH et al., 2007).

Um dos critérios de avaliação do efeito de agentes antiarrítmicos é a sua capacidade de reduzir em mais de 85% a frequência de uma arritmia (MEURS et al., 2002). Apenas 1 cão apresentou redução maior que 85% do número de VPCs. Esse estudo fornece um alto nível de evidência para a recomendação do uso do EPA e do DHA no tratamento coadjuvante das arritmias ventriculares, podendo ser útil na redução das doses dos fármacos antiarrítmicos e, consequentemente, reduzindo os seus efeitos colaterais.

Grande número de estudos clínicos tem demonstrado que a síndrome caquexia está relacionada com o aumento da morbidade e da mortalidade, independentemente da gravidade da doença (ANKER et al., 1997). Tendo em vista este e outros fatores, desde 2011, a World Small Animal Veterinary Association (WSAVA), considera a avaliação nutricional como o quinto sinal vital, e ressalta a importância da identificação precoce de perda de massa muscular para a intervenção nutricional bem sucedida (FREEMAN et al., 2011).

A caquexia cardíaca geralmente não ocorre antes do desenvolvimento da ICC (FREEMAN; RUSH, 2006). Um ponto importante a ser ressaltado é que a intervençõesobre a caquexia nos seus estágios iniciais trazem maiores chances de sucesso no tratamento desta síndrome (FREEMAN; ROUBENOFF, 1994). O manejo nutricional de cães e gatos com caquexia cardíaca consiste primariamente em prover níveis dietéticos adequados de proteína e energia, e modular a produção de citocinas (FREEMAN; RUSH, 2007). A suplementação de AGPs ômega-3 diminui a produção de citocinas inflamatórias, e assim, pode melhorar a ingestão de alimentos que ajudar a minimizar a perda de massa magra em animais com IC, reduzindo o grau de caquexia (FREEMAN et al., 1998). A redução de IL-1 está correlacionada com melhora da sobrevida em cães com CMD e ICC (FREEMAN et al., 1998).

Os ácidos graxos ômega-3 têm sido associados com aumento da sobrevida em alguns estudos com pacientes humanos (TAVAZZI et al., 2008) e com cães (SLUPE; FREEMAN; RUSH, 2008) com IC. Em um estudo retrospectivo com grau de recomendação B e nível evidência 2C (SLUPE; FREEMAN; RUSH, 2008), avaliaram 108 cães com IC secundária a DVDCM ou CMD e demonstraram um efeito positivo significativo do óleo de peixe (EPA e DHA) na sobrevida desses animais. Essa melhora na sobrevida pode ser relacionada com os efeitos anti-inflamatórios, a prevenção da caquexia, melhora do apetite ou efeitos antiarrítmicos (FREEMAN, 2010).

Cogita-se que o ômega-3 possa ter benefícios também em estágios iniciais das doenças cardíacas devido aos seus inúmeros efeitos positivos sobre o

sistema cardiovascular, no entanto, são necessários mais estudos (FREEMAN, 2010).

Considerou-se que, mesmo apresentando alguns vieses, estudos clínicos duplos cegos randomizados (FREEMAN et al., 1998; SMITH et al., 2007; FREEMAN; RUSH; MARKWELLEFFECTS, 2006) e o estudo clínico retrospectivo com a observação de resultados terapêuticos (SLUPE; FREEMAN; RUSH, 2008) obtiveram resultados importantes, com poder estatístico razoável que apresentam-se como a melhor evidência clínica disponível no momento, determinando uma base confiável para a tomada de decisão na prática veterinária.

CONCLUSÃO

Analizando criticamente a literatura, fundamentado em medicina veterinária baseada em evidências conclui-se que cães cardiopatas suplementados com AGPs ômega-3 (EPA e DHA) se beneficiam no tratamento coadjuvante de arritmias (sendo que nas arritmias ventriculares possui um alto grau de evidência e no tratamento da fibrilação atrial, um baixo grau de evidência por se tratar de estudos experimentais); na prevenção e tratamento da caquexia (melhora do escore de caquexia, redução na produção de citocinas e concentração plasmática de ácido araquidônico e aumento concentração plasmática de EPA e DHA) e aumento na sobrevida. No entanto, fazem-se necessários maiores estudos prospectivos com amostras representativas e período de acompanhamento mais longo, bem como a utilização de maiores doses de EPA e DHA, para se comprovem efetivamente a ação desses em relação à sobrevida de cães cardiopatas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AD HOC COMMITTEE ON DOG AND CAT NUTRITION, NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Fats and fatty acids. In: *Nutrient Requirements of Dogs And Cats*. The National Academies Press, Washington, D.C. p. 81-110, 2006.

ANKER, S. D.; PONIKOWSKI, P.; VARNEY, S.; CHUA, T. P.; CLARK, A. L.; WEBB-PEPLOE, K. M.; HARRINGTON, D.; KOX, W. J.; POOLE-WILSON, P. A.; COATS, A. J. S. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *The Lancet*, v. 349, p. 1050-1053, 1997.

ATALLAH, A.N. A incerteza, a ciência e a evidência. *Diagnóstico e tratamento*, São Paulo v.9, n.1, p. 27-28, 2004.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, B.; STEPIEN, R. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.23, n.6, p.1142-1150, 2009.

BAUER, J.E. Responses of dogs to dietary omega-3 fatty acids. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.231, n.11, p.1657-1661, 2007.

BERWANGER, O.; GUIMARÃES, H.P.; AVEZUM, A.; PIEGAS, L.S. Medicina intensiva baseada em evidências. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, Rio de Janeiro, v.17, n.1, p. 44-47, Jan./Mar. 2005.

BRENNA, J. T. Efficiency of conversion of alpha-linolenic acid to long chain n-3 fatty acids in man. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 5, p. 127-132, 2002.

CASTIEL, L.D.; PÓVOA, E. C. Medicina baseada em evidências: "Novo paradigma assistencial e pedagógico". *Interface: Comunicação, Saúde e Educação*, Botucatu, v.6, n.11, p.117-132, Aug. 2002.

CAUGHEY, G. E.; MANTZIORIS, E.; GIBSON, R. A.; CLELAND, L. G.; JAMES, M. J. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 63, p. 116-122, 1996.

CRUZ, D.A.L.M; PIMENTA, C.A.M. Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. *Revista Latino americana de enfermagem*, Ribeirão Preto, v.13, n.3, p.415-422, May/Jun. 2005.

DEVI, S.; JANI, R.G. Review on Nutritional Management of Cardiac Disorders in Canines. *Veterinary World*, v.2, n.12, p.482-485, 2009.

ENDRES, S.; GHORBANI, R.; KELLEY, V. E.; GEORGILIS, K.; LONNEMANN, G.; VAN DER MEER, J. W.; CANNON, J. G.; ROGERS, T. S.; KLEMPNER, M. S.; WEBER, P. C. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *New England Journal of Medicine*, v. 320, p. 265-271, 1989.

FREEMAN, L. M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, v. 51, p. 462-470, 2010.

FREEMAN, L.; BECVAROVA, I.; CAVE, N.; MACKAY, C.; NGUYEN, P.; RAMA, B.; TAKASHIMA, G.; TIFFIN, R.; TSJIMOTO, H.; VAN BEUKELN, P. WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *Journal of Small Animal Practice*, v. 52, p. 385-396, 2011.

FREEMAN, L. M.; ROUBENOFF, R. Nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutrition Reviews*, v. 52, p. 340-347, 1994.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Cardiovascular diseases: nutritional modulation. In: PIBOT, P.; BIORGE, V.; ELLIOTT, D. *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition*. Royal Canin, 4 ed., p. 335-367, 2006.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; MARKWELLEFFECTS, J. P. Effects of Dietary Modification in Dogs with Early Chronic Valvular Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.20, p.1116-1126, 2006.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Nutrition and Cardiomyopathy: Lessons from Spontaneous Animal Models. *Current Heart Failure Reports*, v. 4, p. 84-90, 2007.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; KEHAYIAS, J. J.; ROSS JR., J. N.; MEYDANI, S. N.; BROWN, D. J.; DOLNIKOWSKI, G. G.; MARMOR, B. N.; WHITE, M. E.; DINARELLO, C. A.; ROUBENOFF, R. 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.

HALL, J. A.; PICTON, R. A.; SKINNER, M. M.; JEWELL, D. E.; WANDER, R. C. The (n-3) fatty acid dose, independent of the (n-6) to (n-3) fatty acid ratio, affects the plasma fatty acid profile of normal dogs. *Journal of Nutrition*, v. 136, p. 2338-2344, 2006.

HANSEN, R. A.; OGILVIE, G. K.; DAVENPORT, D. J.; GROSS, K. L.; WALTON, J. A.; RICHARDSON, K. L.; MALLINCKRODT, C. H.; HAND, M. S.; FETTMAN, M. J. Duration of effects of dietary fish oil supplementation on serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid concentrations in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 59, p. 864-868, 1998.

HOLMES, M.A.; RAMEY, D.W. An introduction to evidence-based veterinary medicine. *The Veterinary clinics of North America: Equine practice*, Philadelphia, v.23, n.2, p.191-200, Aug. 2007.

LE BLANC, C. J.; HOROHOV, D. W.; BAUER, J. E.; HOSGOOD, G.; MAULDIN, G. E. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, p. 486-493, 2008.

LOPES, A. A. Medicina baseada em evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Revista da Associação da Medicina Brasileira*, São Carlos do Pinhal, v.46, n.3, p.285-288, Jul./Sep. 2000.

MEURS, K. M.; FOX, P. R.; MILLER, M. W.; KAPADIA, S.; MANN, D. L. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha in cats with congestive heart failure. *American Journal of Veterinary Research*, v. 63, p. 640-642, 2002.

NOBRE, M.R.C.; BERNARDO, W.M.; JATENE, F.B. A prática clínica baseada em evidências. Parte1: Questões clínicas bem construídas. *Revista da Associação da Medicina Brasileira*, São Carlos do Pinhal, v.49, n.4, p.445-449, Oct./Dez. 2003.

RAMADEEN, A.; LAURENT, G.; DOS SANTOS, C.C.; HU, X.; CONNELLY, K.A.; HOLUB, B.J.; MANGAT, I.; DORIAN, P. N3 Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, v.7, n.4, p.520-528, 2010.

SANTOS, C.M.C.; PIMENTA, C.A.M.; NOBRE, M.R.C. A estratégia PICO par a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidência. *Revista Latino americana de enfermagem*, Ribeirão Preto, v.15, n.3, p.508-511, Mai./Jun., 2007.

SCHIMIDT, P.L. Evidence-Based Veterinary Medicine: Evolution, Revolution, or Repackaging of Veterinary Practice? *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia, v.37, n.3, 409-417, May. 2007.

SHAW, D. Veterinary medicine is science-based- An absolute or option? *Canadian Veterinary Journal*, Ottawa, v.42, n.5, p.333-334, May. 2001.

SLUPE, J. L.; FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Association of body weight and body condition with survival in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, p. 561-565, 2008.

SMITH, C. E.; FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; CUNNINGHAM, S. M.; BIORGE, V. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 21, p. 265-273, 2007.

TAVAZZI, L.; MAGGIONI, A. P.; MARCHIOLI, R.; BARLERA, S.; FRANZOSI, M. G.; LATINI, R.; LUCCI, D.; NICOLOSI, G. L.; PORCU, M.; TOGNONI, G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, v. 372, p. 1223-1230, 2008.

VON HAEHLING, S.; LAINSCAK, M.; SPRINGER, J.; ANKER, S. D. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 121, p. 227-252, 2009.

ZHANG, Z.; ZHANG, C.; WANG, H.; ZHAO, J.; LIU, L.; LEE, J.; HE, Y.; ZHENG, Q. N-3 polyunsaturated fatty acids prevents atrial fibrillation by inhibiting inflammation in a canine sterile pericarditis model. *International Journal of Cardiology*, v.153, n.1, p.14-20, 2011.

NOVA ABORDAGEM NO MANEJO DA OBESIDADE CANINA: POLIFENÓIS DIETÉTICOS

NEW APPROACH IN THE MANAGEMENT OF CANINE OBESITY: DIETARY POLYPHENOLS

Autores:

Jéssica Santana dos Reis - Médica Veterinária, Mestre, Doutorando em Nutrição de Cães e Gatos/UFLA

Flávia Maria de Oliveira Borges Saad - Médica Veterinária, Mestre, Doutora pela Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Professora Adjunta da Universidade Federal de Lavras-UFLA.

RESUMO

A obesidade em animais de companhia é considerada atualmente o distúrbio nutricional mais comum em animais de estimação, estimando uma prevalência em cães superior a 50%. A alta incidência da obesidade e seus efeitos prejudiciais à saúde e qualidade de vida fazem do programa de manutenção do peso corporal ideal um importante desafio para o médico veterinário e para os fabricantes de alimentos. Embora a restrição energética e o aumento de atividade física sejam estratégias importantes, alternativas nutricionais desempenham papel fundamental na eficácia da perda de peso, bem como também na prevenção do acúmulo de gordura. Uma dessas alternativas é o uso de polifenóis dietéticos. Os polifenóis correspondem à classe de fitoquímicos mais conhecida por seu alto potencial antioxidante e na prevenção de doenças crônicas como câncer, doença cardivascular e neurodegenerativas. Nos últimos anos, seu uso tem despertado o interesse do público e de comunidades científicas com relação ao seu papel na prevenção à obesidade e auxílio nos programas de emagrecimento. Dentre os polifenóis mais estudados com efeitos na obesidade destacam-se as resveratrol, flavanois, isoflavonas e antocianinas, os quais, de forma geral, agem regulando a via lipídica por meio de mecanismos genéticos e epigenéticos. Desse modo, com a presente revisão, objetiva-se relatar os mecanismos básicos pelos quais os polifenóis acima citados auxiliam na prevenção e tratamento da obesidade e suas doenças associadas, bem como as estratégias tecnológicas disponíveis que permitem o uso desses compostos na fabricação de alimentos pet.

Palavras chave: Cães; Extrusão; Fitoquímicos; Tecido adiposo.

ABSTRACT

Obesity in pets is currently considered the most common nutritional disorder in pets, estimating the prevalence in dogs higher than 50%. The

high incidence of obesity and its harmful effects on health and quality of life make the ideal body weight maintenance program an important challenge for the veterinarian and food manufacturers. Although energy restriction and increased physical activity are important strategies, nutritional alternatives play a key role in the effectiveness of weight loss, and also to prevent the accumulation of fat. One of these alternatives is the use of dietary polyphenols. Polyphenols correspond to class of phytochemicals more known for its high antioxidant potential and prevention of chronic diseases like cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases. In recent years, its use has aroused the interest of the public and scientific communities with respect to its role in preventing obesity and aid in weight loss programs. Among the polyphenols most studied with effects in obesity there are the resveratrol, flavanols, isoflavones and anthocyanins, which generally act regulating lipid route through genetic and epigenetic mechanisms. Therefore, the present review aims to report the basic mechanisms by which polyphenols mentioned above help in the prevention and treatment of obesity and its associated diseases, as well as the available technology strategies that enable the use of these compounds in the manufacture of pet food.

Keywords: Adipose Tissue; Dogs; Extrusion; Phytochemicals.

INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser definida como o acúmulo excessivo de tecido adiposo no corpo, geralmente resultado da alta ingestão ou utilização inadequada de energia, provocando um balanço energético positivo. Em cães, o sobrepeso é considerado quando o peso corporal é 15% superior ao ideal, e a obesidade quando o peso é 30% superior ao ideal. A definição da condição corporal correta tem relevância clínica, pois a ocorrência de sobrepeso e a obesidade podem prejudicar a saúde (Toll et al., 2010). O excesso de peso corporal está associado a uma variedade de distúrbios, como por exemplo, diabetes mellitus, doença cardiovascular e músculo-esquelética, diminuição da função imune, dentre outros que levam ao encurtamento do tempo de vida (Toll et al., 2010).

Durante décadas a relação entre alterações específicas que ocorrem no tecido adiposo durante a obesidade e doenças associadas foram estudadas. Evidências recentes levaram a compreender que o tecido adiposo é capaz de produzir uma variedade de proteínas sinalizadoras denominadas adipocitocinas ou adipocinas, que resultam em efeitos específicos na diferenciação celular,

metabolismo energético, remodelação de tecido, resposta imune ou inflamatória (Balistreri et al., 2010). A leptina e adiponectina, por exemplo, são adipocitocinas consideradas elo entre a obesidade e doenças inflamatórias relacionadas, entretanto, outros produtos como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) também estão presentes (Tilg & Moschen, 2006).

A leptina desempenha função na modulação do peso corporal, ingestão alimentar e armazenamento de gordura. Na obesidade, sua secreção está aumentada, porém seu alto nível não suprime o apetite devido à resistência ao nível de receptor. A adiponectina, de forma geral, aumenta a sensibilidade à insulina e estimula o gasto de energia. Na obesidade, seus níveis são reduzidos e levam a resistência à insulina (Laflamme, 2012). O TNF-, IL-1 e IL-6 foram caracterizados por causar efeitos pró-inflamatórios local e sistêmico (Bulló et al., 2003) e tem sido relacionados com desenvolvimento de resistência à insulina. O TNF- também inibe lipase lipoproteica e estimula lipólise em adipócitos, o que resulta na maior circulação de ácidos graxos (AG) não esterificados, contribuindo para resistência à insulina (Godoy & Swanson, 2013).

Ainda que a prevenção seja a melhor opção para garantir a saúde e a longevidade do animal, quando já instalada a obesidade, o uso de uma dieta adequada para a perda de peso é fundamental para o sucesso dessa abordagem. Na nutrição humana, a ingestão de dietas com alta proteína e baixo carboidrato, associadas a baixa ingestão calórica tornaram-se popular em alguns programas de redução de peso. Em cães, essa estratégia passou a ser eficaz na redução de peso corporal. Dessa forma, nas dietas terapêuticas para cães obesos pode-se observar: (1) restrição de gordura, que reduz a densidade calórica da dieta, ajudando consequentemente na redução da ingestão calórica; (2) alto teor de proteína, uma vez que esse nutriente induz um gasto energético metabólico pós-prandial aumentado e mantém a massa corporal magra; e (3) alto teor de fibra, no intuito de diluir ou reduzir a densidade calórica do alimento e dar efeito de saciedade no animal, causando redução voluntária no consumo total de calorias (Laflamme, 2006).

Atualmente, esse cenário tradicional da nutrição animal vem sofrendo mudanças com os avanços científicos na identificação de novos ingredientes e funcionalidades nutracêuticas de vários alimentos. Sendo assim, a indústria pet, visando prevenir e minimizar os principais problemas que acometem determinadas raças de cães, vem disponibilizando nos alimentos específicos ingredientes nobres e de alta tecnologia, dentre os quais destacam-se os polifenóis. Esses, de forma geral, por meio

de mecanismos genéticos e epigenéticos, podem regular a ingestão alimentar, assim como modular o ciclo de vida dos adipócitos e o metabolismo lipídico, prevenindo e diminuindo a incidência da obesidade (Lai et al., 2015). Desse modo, com a presente revisão objetiva-se relatar os mecanismos básicos pelos quais alguns polifenóis auxiliam na prevenção e tratamento da obesidade e suas doenças associadas, bem como as estratégias tecnológicas disponíveis que permitem o uso desses compostos na fabricação de alimentos pet.

POLIFENÓIS

Ao longo dos últimos anos, substâncias derivadas de plantas conhecidas como "fitoquímicos" ganharam importância para nutricionistas, médicos, médicos veterinários, pesquisadores, consumidores humanos e, mais recentemente, o interesse da indústria pet, devido ao seu papel na prevenção de doenças e manutenção da saúde. As principais razões do grande interesse por esses compostos se deve ao reconhecimento das suas propriedades antioxidantes, presença em muitos ingredientes dietéticos e seu papel na prevenção de doenças associadas ao estresse oxidativo tais como câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (Manach et al., 2004).

Além disso, os polifenóis também atuam na atividade de enzimas e receptores celulares, o que faz com que esses compostos além de terem propriedades antioxidantes, desempenhem outras ações biológicas específicas que ainda são pouco compreendidas (Middleton et al., 2000).

Algumas classes de polifenóis são descritas como moduladoras de vias fisiológicas e moleculares envolvidas no metabolismo de energia, na adiposidade e na obesidade, tais como resveratrol, flavanois, isoflavonas e antocianinas. Os efeitos benéficos desses polifenóis sobre adiposidade, obesidade e regulação do gasto energético foram avaliados em culturas de células de ratos e humanos, em modelos animais obesos e em estudos clínicos e epidemiológicos em humanos (Meydani & Hasan, 2010), contudo, na medicina veterinária, estudos clínicos em cães obesos ainda são limitados.

RESVERATROL

O resveratrol é encontrado principalmente em uva vermelha, maçã, mirtilo (blueberries) e cranberries. Relevante à obesidade, em estudos in vitro com essa substância já foram observadas inibição da lipogênese, da diferenciação de adipócitos e da proliferação de pré adipócitos; indução da apoptose de pré-adipócitos e adipócitos; aumento da captação de glicose estimulada pela insulina; e

redução da expressão de RNAm e secreção de IL-6 e IL-8 (Fischer-Posovszky et al., 2010; Chen et al., 2012; Chen et al., 2015). In vivo, o resveratrol mostrou reduzir o ganho de peso, AG livres, glicose, peso do tecido adiposo visceral, níveis de triglicerídeos e colesterol total no sangue, concentração sérica de leptina e de TNF- α , assim como a expressão proteica de IL-6 (Kim et al., 2011; Zorita et al., 2013; Zhang et al., 2015).

Não há relatos de pesquisas do resveratrol na obesidade canina. No entanto, em um estudo de toxicidade e farmacocinética da substância em Beagles, foi relatado que a dose de até 1000mg/kg de peso corporal não causou efeitos clínico-patológicos nos animais (Crowell et al., 2007). Estudos relacionados ao efeito na obesidade canina não foram encontrados.

FLAVANOIS

Um dos flavanois mais estudados quanto à sua função no auxílio à obesidade é a catequina, encontrada principalmente no chá-verde (*Camellia sinensis*). Acredita-se que esse chá tem efeitos benéficos na prevenção e tratamento de muitas doenças, inclusive na obesidade. Embora o chá verde seja composto por outras catequinas, a epigalocatequina-3-galato (EGCG) é a mais abundante, representando 50-75% do conteúdo total de catequinas, e a principal responsável pelos efeitos anti-obesidade (Bose et al., 2008; Chen et al., 2011).

Estudos revelam que o EGCG reduziu o ganho de peso, resistência a insulina, glicose sanguínea, acúmulo de lipídeos em hepatócitos, colesterol e triglicerídeos plasmáticos, AG livres, níveis de RNAm de adipocitocinas como leptina, resistina e adiponectina no tecido adiposo, o percentual de gordura corporal e o peso de gordura visceral; atenuou a concentração de IL-6 no plasma; inibiu a proliferação de pré adipócitos e previu sua diferenciação a adipócitos maduros (Lee & Kim, 2007; Bose et al., 2008; Chen et al., 2011).

Em cães, Swezey et al. (2003), ao fornecerem 25mg/kg de EGCG, relataram fácil absorção do composto, que é então amplamente distribuído a uma variedade de tecidos epiteliais. Mata-Bilbao et al. (2008), fornecendo catequinas do chá-verde para Beagles (12,35mg/kg de peso corporal), relataram que o tempo de residência delas é alto o suficiente para exercer potencialmente efeitos benéficos. Em cães obesos, o fornecimento de extrato de chá verde (80mg/kg de peso corporal/dia) melhorou a sensibilidade à insulina, o perfil lipídico e alterou a expressão de genes envolvidos na homeostase da glicose e de lipídeos (Sarisier et al., 2008), podendo

assim auxiliar no tratamento da obesidade e de distúrbios relacionados em cães.

ISOFLAVONAS

A soja é a principal fonte de isoflavonas, que são compostas por três moléculas principais: genisteína, daidizeína e gliciteína, geralmente na concentração 1:1:0,2 (Manach et al., 2004). A farinha de gérmen de soja contém naturalmente altos níveis de daidizeína e gliciteína, as isoflavonas responsáveis pelo manejo do peso de forma saudável em cães (Pan, 2006). O nível de isoflavonas na farinha de gérmen de soja é, aproximadamente, quatro vezes o nível encontrado na farinha de soja (USDA, 1999).

A soja é um alimento valioso do ponto de vista nutricional por sua proteína de alto valor biológico, lipídeos poliinsaturados em alta quantidade, fibras e carboidratos, vitaminas e minerais e vários fitoquímicos (Monteros & Escobedo, 2011). Em alimento para cães, a soja é largamente utilizada, uma vez que a digestibilidade proteica é comparável ou superior a proteínas de origem animal (Huber et al., 1994).

Isoflavonas da soja mostraram-se eficazes na redução do peso corporal, peso de tecido adiposo, do colesterol total, triglicerídeos plasmáticos e leptina; indução de apoptose de pré adipócitos e adipócitos maduros; e supressão da adipogênese (Ali et al., 2004; Kim et al., 2010; Yao et al., 2010)

Para a determinação da toxicidade pré clínica de isoflavonas em cães, um teste com produtos purificados de soja contendo genisteína foi realizado durante noventa dias e não houve sinais clínicos ou histológicos de toxicidade (NCI, 1996). Cães castrados, alimentados com isoflavonas da soja (gérmen) e 25% a mais da necessidade energética de manutenção comparados ao grupo controle, ganharam duas vezes menos peso corporal (Pan, 2006), reduziram o acúmulo de gordura corporal e a substância não afetou a contagem de células brancas, perfil de hormônios tireoidianos e outros parâmetros bioquímicos (Pan, 2007).

ANTOCIANINAS

Outra sub classe dos flavonóides com potencial efeito relacionado a obesidade é a antocianina, que exibe uma variedade de propriedades farmacológicas, tais como antioxidantes e anti-resistência insulínica (Wei et al., 2011). No que concerne à obesidade, tem-se demonstrado ter uma potente atividade anti-inflamatória em tecido adiposo de animal obeso. Os berries ou frutas vermelhas, tais como mirtilo, amora americana (blackberries), morango e outras frutas

como maçã e uva roxa, são ricas fontes desse polifenol. As seis antocianinas mais encontradas nas partes comestíveis das plantas são cianidina (50%), pelargonidina (12%), peonidina (12%), delphinidina (12%), petunidina (7%) e malvidina (7%) (Castejón & Casado, 2011). Destarte, talvez pela maior concentração nessas fontes, a cianidina (ou cianidina-3-glicosideo, ou C3G), talvez por sua predominância, vem sendo estudadas *in vivo* e *in vitro*, onde tem demonstrado propriedades anti-inflamatórias e anti-obesidade.

Por ser um polifenol de estudo recente, até o presente momento, foi observado a eficácia da cianidina-3-glicosideo no controle da obesidade e seus sintomas associados ao diminuir o peso corporal, peso do tecido adiposo visceral, triglicerídeo plasmático e hepático, níveis de glicose e insulina sérica em jejum, a concentração sérica e a expressão de RNAm de citocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6) em tecido adiposo; bem como na melhora da sensibilidade à insulina (Wei et al., 2011; Guo et al., 2012).

Em cães não há estudos avaliando o efeito desse composto bioativo na obesidade, porém há relato da eficácia do fornecimento de 2% de mirtilo a partir do peso da dieta (aproximadamente 20g) para cães em exercício na proteção contra danos oxidativos (Dunlap et al., 2006).

EFEITOS SINÉRGICOS DOS POLIFENÓIS NA OBESIDADE

A combinação de compostos bioativos com diferentes ações em alvos moleculares no ciclo de vida dos adipócitos pode oferecer vantagens em relação a quando fornecidos individualmente. Huang et al. (2009), ao avaliarem o efeito de extrato de casca de laranja (rico em polimetoxiflavona), extrato de chá preto (rico em EGCG) e cafeína individualmente e nas suas diferentes combinações para ratos, observaram que a combinação dos três compostos foi mais efetiva nos efeitos anti-obesidade por suprimir o ganho de peso corporal e a formação de tecido adiposo.

Da mesma forma, foi realizado um estudo avaliando o efeito combinado de genisteína, quercetina (polifenol presente frutas e vegetais) e resveratrol em adipócitos de ratos e humanos (Park et al., 2008). Nesse trabalho, nas células adiposas de humanos, mesmo na menor concentração da combinação dos compostos, a supressão do acúmulo de lipídeos foi muito superior quando comparado ao efeito de cada composto individualmente em maior concentração. O tratamento combinado induziu apoptose e diminuiu a viabilidade das células em todas as fases de maturação; em contraste, nenhum composto isoladamente

induziu apoptose. Em células adiposas de ratos, a combinação também diminuiu o acúmulo de lipídeos e aumentou apoptose de forma mais efetiva que quando os compostos foram avaliados individualmente (Park et al., 2008).

EFEITOS DO PROCESSAMENTO SOBRE OS POLIFENÓIS

Embora os extratos, frutas, grãos ou compostos purificados contenham elevada quantidade de substâncias bioativas, como os polifenóis, uma preocupação que limita seu potencial de aplicação nas indústrias é a sensibilidade deles às condições ambientais como luz, temperatura, pH, umidade e oxigênio e às reações de degradação durante o processamento e posteriormente no armazenamento do produto (Fang & Bhandari, 2011). Processamento térmico; não térmico, como alta pressão e radiação; doméstico, como lavagem, descascamento e corte; e processamento industrial, como conservação e secagem, são relatados por degradar fitoquímicos (Manach et al., 2004). Para a produção de alimentos pet, utiliza-se o processo de extrusão, o qual não deixa de ser um processo agressor aos polifenóis.

A quantidade de compostos bioativos em produtos extrusados é influenciado por variáveis durante o processamento, tais como o cisalhamento, temperatura, tempo e quantidade de água, assim como pela própria estrutura alimentar (Brennan et al., 2011). Delgado-Lincon et al. (2009) observaram redução de compostos bioativos e da atividade antioxidante conforme a condição do processo em mistura de feijão/milho. El-Hady & Habiba (2003) variando a temperatura do canhão e a umidade adicionada observaram que uma redução na quantidade de fenol total no produto extrusado. Mahungu et al. (1999) observaram que o perfil de isoflavonas da mistura milho/soja foi influenciado pela temperatura do canhão, seguido do teor de umidade, com pequenas mudanças no conteúdo de isoflavona.

Hirth et al. (2014) observaram degradação termomecânica de antocianinas, onde maior temperatura e menor umidade reduziu a retenção desse polifenol no produto final. A literatura indica que certos ácidos orgânicos, como ácido cítrico e ácido ascórbico, podem aumentar a retenção de pigmento por proporcionar um efeito protetor. Tal efeito não foi observado por Chaovanalikit et al. (2003) em que a adição de ácido ascórbico não protegeu as antocianinas e não contribuiu para a inibição de reações de escurecimento. Portanto, esse resultado não descarta a possibilidade de sucesso com outros ácidos, ou até mesmo desse ácido em outros polifenóis.

Devido a essa baixa estabilidade ao processamento, técnicas que visam aumentar essa estabilidade e que tornem mais fácil a manipulação e aplicação estão sendo desenvolvidas, denominadas técnicas de encapsulamento. Na indústria alimentar, o encapsulamento tem sido vastamente utilizado para proteger os ingredientes contra a deterioração, perdas de matérias voláteis, ou interação prematura com outros ingredientes (Shahidi & Han, 1993). O uso dessa técnica tem sido feito nas indústrias de alimentos, farmacêuticas e de cosméticos, em produtos agrícolas, na medicina veterinária e produtos químicos industriais (Munin & Lévy, 2011).

Para polifenóis, algumas das técnicas de encapsulamento são spray drying, coacervação, aprisionamento em lipossoma, inclusão por complexação, co-cristalização, nano encapsulação, secagem por congelamento, encapsulação em levedura e emulsão (Fang & Bhandari, 2010). Entre estas, spray drying é a mais utilizada por ser um processo contínuo, de baixo custo, que produz partículas secas de boa qualidade, que requer maquinaria facilmente disponível e é muito útil no encapsulamento de ingredientes alimentares sensíveis ao calor (Fang & Bhandari, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de polifenóis dietéticos é uma potente alternativa nutricional na prevenção e tratamento da obesidade. Para que seus efeitos sejam potencializados, preconiza-se o uso dos polifenóis purificados e eles de forma combinada, permitindo assim efeito sinérgico. Embora sejam sensíveis a fatores no processamento, técnicas de encapsulamento dos polifenóis melhoram sua estabilidade. Sendo assim, cabe à indústria pet identificar os melhores meios de incluí-los nas dietas, sejam elas visando a prevenção da obesidade em alimentos específicos para determinadas raças, como a terapia em rações terapêuticas para cães obesos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, A. A. et al. Effects of soybean isoflavones, probiotics, and their interactions on lipid metabolism and endocrine system in an animal model of obesity and diabetes. *Journal of Nutrition Biochemistry*, v. 15, p. 583-590, 2004.
- BALISTRERI, C. R.; CARUSO, C.; CANDORE, G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation*, v. 2010, p. 1-19, 2010.
- BOSE, M. et al. The major green tea polyphenol, (-)-Epigallocatechin-3-gallate, inhibits obesity, metabolic syndrome, and fatty liver disease in high-fat-fed mice. *The Journal of Nutrition*, v. 138, p. 1677-1683, 2008.
- BREENAN, C. et al. Effects of extrusion on the polyphenols, vitamins and antioxidant activity of foods. *Trends in Food Science & Technology*, v. 22, p. 570-575, 2011.
- BULLÓ, M. et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Research*, v. 11, p.525-531, 2003.
- CASTEJÓN, M. G.; CASADO, A. R. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacological Research*, v. 64, p. 438-455, 2011
- CHAOVANALIKIT, A. et al. Ascorbic acid fortification reduces anthocyanins in extruded blueberry-corn cereals. *Journal of Food Science*, v.68, p.2136-2140, 2003.
- CHEN, S. et al. Resveratrol induces Sirte-dependent apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes by activating AMPK and suppressing AKT activity and surviving expression. *Journal of Nutrition Biochemistry*, v. 23, p. 1100-1112, 2012.
- CHEN, S. et al. Resveratrol induces cell apoptosis in adipocytes via AMPK activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 457, p. 608-613, 2015.
- CHEN, Y. K. et al. Effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western-Style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 59, p. 11862-11871, 2011.
- CROWELL, J. et al. Toxicokinetics of resveratrol in dogs. *Toxicology Letters*, v. 172S, p. S1-S240, 2007.
- DELGADO-LICON, E. et al. Influence of extrusion on the bioactive compounds and the antioxidant capacity of the bean/corn mixtures. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v.60, p. 522-532, 2009.
- DUNLAP, K. L.; REYNOLDS, A. J.; DUFFY, L. K. Total antioxidant power in sled dogs supplemented with blueberries and the comparison of blood parameters associated with exercise. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part A*, v. 143, p. 429-434, 2006.
- EL-HADY, E. A. A.; HABIBA, R. A. Effect of soaking and extrusion conditions on antinutrients and protein digestibility of legume seeds. *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*, v. 36, p.285-293, 2003.
- FANG, Z.; BHANDARI, B. Effect of spraying and storage on the stability of bayberry polyphenols. *Food Chemistry*, v. 129, p. 1139-1147, 2011.
- FANG, Z.; BHANDARI, B. Encapsulation of polyphenols – a review. *Trends in Food Science & Technology*, v. 21, p. 510-523, 2010.
- FISCHER-POSOVSZKY, P. et al.. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt-1 dependent manner. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 92, p. 5-15, 2010.
- GODOY, M. R. C.; SWANSON, K. S. Nutrigenomics: Using gene expression and molecular biology data to understand pet obesity. *Journal of Animal Science*, v. 91, p. 2949-2964, 2013.
- GUO, H. et al. Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet fed and dB/dB mice via the transcription factor FoxO1. *Journal of Nutrition Biochemistry*, v. 23, p. 349-360, 2012.
- HIRT, M. et al. Effect of extrusion cooking process parameters on the retention of bilberry anthocyanins in starch based food. *Journal of Food Engineering*, v. 125, p. 139-146, 2014.

- HUANG, Y. W. et al. Anti-obesity effects of epigallocatechin-3-gallate, orange peel extract, black tea extract, caffeine and their combinations in a mouse model. *Journal of Functional Foods* 1, p. 304-310, 2009.
- HUBER, T. L. et al. Nutrient digestibility of dry dog foods containing plant and animal proteins. *Canine Practice*. v. 19, p. 11, 1994.
- KIM, M. H. et al. Genistein and daidzein repress adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells via Wnt/β-catenin signaling or lipolysis. *Cell Proliferation*, v. 43, p. 594-605, 2010.
- KIM, S. et al. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochemical Pharmacology*, v. 81, p. 1343-1351, 2011.
- LAFLAMME, D. P. Obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat? *Journal of Animal Science*, v. 90, p. 1653-1662, 2012.
- LAFLAMME, D. P. Understanding and managing obesity in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v. 36, p. 1283-1295, 2006.
- LAI, C. S.; WU, J. C.; PAN, M. H.; Molecular mechanism on functional food bioactives for anti-obesity. *Current Opinion in Food Science*, v. 2, p. 9-13, 2015.
- LEE, M. S.; KIM, Y. Anti-obesity effect of EGCG on lipid metabolism and adipokines gene expression. *The FASEB Journal*, v. 21, p. 830.15, 2007
- MAHUNGU, S. M. et al. Stability of isoflavones during extraction processing of soy/corn mixture. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 47, p. 279-284, 1999.
- MANACH, C. et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 79, p. 727-747, 2004.
- MATA-BILBAO, M. L. et al. Absorption and pharmacokinetics of green tea catechins in beagles. *British Journal of Nutrition*, v. 100, p. 496-502, 2008.
- MEYDANI, M.; HASAN, S. Dietary Polyphenols and obesity. *Nutrients*, v. 2, p. 737-751, 2010.
- MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, v. 52, p. 673-751, 2000.
- MONTEROS, L. A. G. E.; ESCOBEDO, M. C. R. R. M. Soybean and obesity. In: NG, T. B. Soybean-Biochemistry, chemistry and physiology. Editora InTech, 2011, p. 555-576. Available from: <http://www.intechopen.com/books/soybean-biochemistry-chemistry-and-physiology/soybean-and-obesity>.
- MUNÍN, A.; LÉVY, F. E. Encapsulation of natural polyphenolic compounds: A review. *Pharmaceutics*, v. 3, p. 793-829, 2011.
- NCI. Clinical Development Plan: Genistein. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 265, p. 114-126, 1996.
- PAN, Y. L. Effects of isoflavones on body fat accumulation in neutered male and female dogs. *The FASEB Journal*, v. 21, p. 551.20, 2007.
- PAN, Y. Use of soy isoflavones for weight management in spayed/neutered dogs. *The FASEB Journal*, v. 20, p. A854-A855, 2006 (Abstr).
- PARK, H. J. et al. Combined effects of genistein, quercetin, and resveratrol in human and 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Medicinal Food*, v. 11, p. 773-783, 2008.
- SERISIER, S. et al. Effects of green tea on insulin sensitivity, lipid profile and expression of PPAR α and PPAR γ and their target genes in obese dogs. *British Journal of Nutrition*, v. 99, p. 1208-1216, 2008.
- SHAHIDI, F.; HAN, X. Q. Encapsulation of food ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 33, p. 501-547, 1993.
- SWEZEY, R. R. et al. Absorption, tissue distribution and elimination of 4-[3H]-Epigallocatechin Gallate in beagle dogs. *International Journal of Toxicology*, v. 22, p. 187-193, 2003.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Review*, v. 6, p. 772 - 783, 2006.
- TOLL, P. W. et al. Obesity. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSH, P.; NOVOTNY, B. J. (Eds). *Small Animal Clinical Nutrition*. Kansas: Mark Morris Institute, 2010. p. 501-542.
- USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods - 1999.
- WEI, X. et al. Cyanidin-3-o-β-glucoside improves obesity and triglyceride metabolism in KK-Ay mice by regulating lipoprotein lipase activity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 91, p. 1006-1013, 2011.
- ZHANG, C. et al. Effects of resveratrol on lipid metabolism in muscle and adipose tissues: a reevaluation in a pig model. *Journal of Functional Foods*, v. 14, p. 1-6, 2015.
- ZORITA, S. G. et al. Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. *Nutrition*, v. 29, p. 1374-1380, 2013.
- YAO, Y. et al. Anti-obesity effect of an isoflavone fatty acid ester on obese mice induced by fat diet and its potential mechanism. *Lipids in health and disease*, v. 9, p. 1-12, 2010.

Pren

NUTRIÇÃO

Após anos de pesquisa, a **PremieR pet** desenvolveu a linha Pr
utiliza uma tecnologia de alta performance, oferecendo o má



NUTRIÇÃO CLÍNICA PARA CÃES





PremieR Nutrição Clínica. Formulada por médicos veterinários, é o próximo em suporte nutricional para cães e gatos em tratamento.



NUTRIÇÃO CLÍNICA PARA GATOS



PremieR Pet®
ALIMENTOS DE ALTA QUALIDADE



Quem Somos

Fundada por um grupo de pessoas apaixonadas por animais de estimação, a PremieR pet nasceu com a missão de oferecer o que há de melhor e mais sofisticado em nutrição para cães e gatos. Somos pioneiros no desenvolvimento e produção de alimentos Super Premium no Brasil.

Para nós a qualidade de vida de seu pet vem em primeiro lugar, assim, todos os nossos alimentos são preparados com os mais nobres ingredientes, cuidadosamente selecionados e produzidos sob rigoroso controle de qualidade. Nossos alimentos atendem completamente às necessidades nutricionais de seu pet e são elaborados de acordo com o estilo de vida de vocês. Nós nos orgulhamos em poder contribuir para que seu pet seja mais feliz e saudável.

Nosso compromisso

A PremieR pet produz exclusivamente alimentos de alta qualidade para cães e gatos. Nosso maior compromisso é que você e seu pet estejam completamente satisfeitos. Caso isso não aconteça, nós devolveremos o valor pago pelo produto mais 10% ou substituiremos o mesmo por produto equivalente.*



*Procedimento realizado exclusivamente pela PremieR pet desde que haja, no mínimo, metade do peso total do pacote em sua embalagem original. A troca por produto equivalente ou dinheiro fica limitada a 2 embalagens de qualquer item da linha PremieR, podendo ser requisitada apenas 2 vezes por consumidor a cada 6 meses (apuração ocorrerá através do cruzamento das informações de nome, endereço e CPF). As devoluções em dinheiro serão feitas através de depósito bancário mediante apresentação da nota fiscal de compra. Para ter acesso ao regulamento completo acesse www.premierpet.com.br ou ligue para 0800 55 66 66.

