

## Artigo de Revisão

### **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?**

**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  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 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  $\alpha$ -linolênico (ALA), eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (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- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), o fator de transcrição  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ 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).

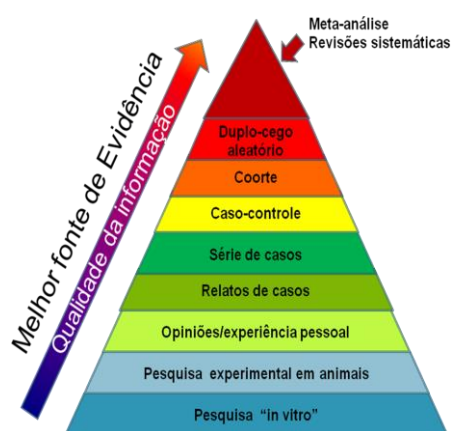
A maior parte dos benefícios da suplementação com o ômega-3 ocorre somente após alcançar o pico das concentrações plasmática e tecidual, as quais aumentam significativamente após uma semana do início da suplementação, no entanto, são necessárias cerca de quatro a seis semanas para que o pico plasmático 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 (BERWARNGER 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.

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

**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
<b>A</b>	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 Confiança 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>B</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 $\geq$ 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 ( <i>outcomes research</i> ) Estudo Ecológico	Observação de Evoluções Clínicas ( <i>outcomes research</i> )		Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle		Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível $\geq$ 3B	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível $\geq$ 3B
	3B	Estudo Caso-Controlle		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
<b>C</b>	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Série de Casos ( e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controlle; ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de Casos, ou padrão de referência superado
<b>D</b>	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

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 oitos semanas de suplementação com óleo de peixe (25 mg/kg de EPA e 18 mg/kg de DHA) normaliza essas 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 sobrevivência 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, conseqüentemente, 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 intervenção sobre 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

Analisando 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 algal 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 BEUKELEN, 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.; BOURGE, 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.; BOURGE, V. Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic 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.