

**Uso de frutoligosacarídeos na alimentação de cães e gatos com doença renal crônica**

**Use of Fructooligosaccharides in the nutrition of dogs and cats with chronic kidney disease**

**RESUMO**

Os frutoligosacarídeos (FOS) têm grande potencial de uso na indústria de alimentos para cães e gatos devido às suas propriedades funcionais. O FOS é um aditivo com propriedades prebióticas reconhecidas e apresenta características de fibra alimentar solúvel, de alta e rápida fermentação. Sua inclusão na dieta de cães e gatos com doença renal crônica (DRC) se justifica pelo seu papel na redução da absorção intestinal das toxinas urêmicas, minimizando os sinais clínicos e retardando a progressão da DRC.

**PALAVRAS-CHAVE:** prebiótico; nefropatia; microbiota

**ABSTRACT**

Fructooligosaccharides (FOS) have great potential for use in the pet food industry due to its functional characteristics. FOS is an additive with recognized prebiotic properties and is presented as a soluble fiber, highly and fast fermented. FOS inclusion in the diet of dogs and cats with chronic kidney disease (CKD) is justified by its role in reducing the intestinal absorption of uremic toxins, minimizing clinical signs and slowing the progression of CKD.

**KEY WORDS:** prebiotic; nephropathy; microbiota

## INTRODUÇÃO

O termo “alimentos funcionais” refere-se a aqueles alimentos que, em virtude de incluírem componentes fisiologicamente ativos, provêm benefícios adicionais aos da nutrição básica e podem reduzir os riscos de doenças ou promover saúde (ROBERFROID, 2002). Na atualidade, os alimentos e ingredientes indicados para promoção de saúde do trato gastrointestinal (TGI), que possuem efeito antioxidante ou modulam o sistema imunológico são os mais estudados para aplicação na nutrição de cães e gatos.

Dentre as substâncias reconhecidas como promotoras de saúde intestinal estão os prebióticos, que são compostos não digeridos pelo organismo animal, mas que são seletivamente fermentados pelos microrganismos benéficos presentes no TGI, favorecendo seu desenvolvimento e promovendo a saúde do hospedeiro (GIBSON; ROBERFROID, 1995).

O frutoligossacarídeo (FOS), é uma destas substâncias com reconhecida ação prebiótica e que possui grande potencial de uso na indústria de alimentos para cães e gatos devido as suas propriedades funcionais. O FOS é um oligossacarídeo encontrado naturalmente em diversos alimentos (grãos, frutas e vegetais), e que também pode ser produzido industrialmente a partir da inulina ou da sacarose. Este oligossacarídeo tem características de fibra alimentar solúvel, com alta e rápida fermentação (CALABRÓ et al., 2013), favorecendo o desenvolvimento da microbiota benéfica em detrimento de microrganismos patogênicos (SWANSON et al., 2002; MIDDELBOSS et al., 2007; WILLARD et al., 2000; BOUHNİK, et al., 1999; MITSUOKA, 1987). Também é relacionado ao consumo de prebióticos o aumento da absorção de cálcio (BEYNEN et al., 2002;

VAN DEN HEUVEL, et al., 1999), redução das concentrações séricas de lipídios (WILLIAMS, 1999) e dos níveis de amônia no sangue (RAO; KOO, 1992). Por outro lado, a ingestão excessiva de FOS pode aumentar a pressão osmótica intraluminal, resultando em aumento do trânsito intestinal, desconforto, flatulência e cólicas (TWOMEY et al., 2003).

Atualmente, tem-se investigado sobre o uso de ingredientes funcionais em situações clínicas, como em doenças gastroentéricas, endócrinas (dislipidemias, obesidade e diabetes) e, principalmente, naquelas enfermidades crônicas e, costumeiramente relacionadas ao envelhecimento, como doenças renais, cardíacas, câncer, entre outras, sendo a intervenção nutricional nestes animais de fundamental importância não só para prolongar a expectativa de vida com qualidade, mas também para retardar o aparecimento das disfunções e doenças.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **A DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES E GATOS**

Dentre as enfermidades relacionados ao envelhecimento a doença renal crônica é uma das mais prevalentes na população mundial de cães e gatos, sendo o termo utilizado para definir a presença de lesão renal persistente pelo período mínimo de três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou de ambos os rins, podendo-se observar redução da taxa de filtração glomerular (TFG) de até 50% em relação ao seu normal (WAKI et al., 2010; POLZIN et al., 2005) que, por sua vez, acarretam uma série de alterações metabólicas (POLZIN, 2009).

O rim é um órgão de múltiplas funções que buscam preservar a homeostase através da regulação dos volumes do líquido extracelular e sanguíneo, manutenção da pressão arterial sistêmica, produção de eritrócitos, excreção de catabólitos nitrogenados, equilíbrio eletrolítico e ácido-básico (POLZIN et al., 2005). Essas funções são possíveis devido à grande variedade de células que compõem os néfrons, com funções específicas e capazes de responder de acordo com as necessidades do organismo (VERLANDER, 2009).

O rim possui funcionalidade adaptativa, de modo que para preservar a homeostase, não é necessária a presença do número original de néfrons, mas sim o suficiente para manter as funções. Isto ocorre através do aumento do volume de filtração glomerular e do aporte sanguíneo dos néfrons remanescentes. Eventualmente, essas mudanças adaptativas tornam-se excessivas ou ineficientes, favorecendo a progressão da lesão deste órgão (POLZIN, et al., 2005; SHIMIZU, 2005). Existe dificuldade em determinar a causa da lesão renal inicial, pois os diferentes componentes do néfron são funcionalmente independentes. Cada vez que um néfron é perdido ocorre deterioração da função renal ocorrendo assim redução da TFG. Apesar disso os néfrons remanescentes conseguem suprir através da hiperfiltração, aumentando a TFG individualmente, porém a longo prazo esse processo favorece o avanço da doença renal (RODRIGUEZ, 2012).

A diminuição da TFG leva ao aumento das concentrações plasmáticas de substâncias que normalmente são eliminadas do organismo através da excreção renal, como aminoácidos, peptídeos, amônia, aminas alifáticas e aromáticas, creatinina, gastrina, renina, ureia, ácido úrico, glucagon, hormônio do crescimento, entre outras (GRAUER, 2009). De acordo com Grauer (2009) e

Rodriguez (2012), acredita-se que as concentrações plasmáticas crescentes destas substâncias são responsáveis, em parte, pelo conjunto de sinais clínicos denominados síndrome urêmica. Esta síndrome engloba desequilíbrio de água e sódio, anemia, intolerância a carboidratos, alterações neurológicas e do trato gastrointestinal, osteodistrofia, imunodeficiência e acidose metabólica.

O diagnóstico da DRC é feito pela anamnese, exame físico com clínica compatível aos achados laboratoriais (SANDERSON, 2009). Informações complementares podem ser obtidas por exame de imagem e/ou biópsia para avaliação da presença de lesões estruturais nos rins (POLZIN et al., 2005). Os exames complementares são de grande importância, pois além de auxiliar o diagnóstico, caracterizam o estágio de evolução da enfermidade e orientam as condutas terapêuticas a serem tomadas.

As alterações laboratoriais comumente encontradas consistem em aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina, hipercalemia, acidose metabólica, hipoalbuminemia, anemia arregenerativa e aumento sérico de amilase e lipase (POLZIN et al., 2005; MCGROTTY, 2008). Um achado precoce consiste na inabilidade renal em concentrar a urina (isostenúria). Outras variáveis incluem proteinúria, cilindrúria, hematúria renal, alterações do pH urinário e glicosúria renal (POLZIN et al., 2005).

A diferenciação entre os estágios da DRC é importante para se estabelecer condutas terapêuticas, a fim de melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença, aumentar a expectativa de vida e reduzir as complicações inerentes a sua evolução (LUND et al., 1999). Para a padronização de prognóstico e tratamentos adequados ao grau de severidade, a *International*

*Renal Interest Society* (IRIS) dividiu a DRC em quatro estágios apresentados no quadro 1.

Estágio	Creatinina Sérica		Comentários
	mg/dl		
	Cães	Gatos	
1	<1,4	<1,6	Ausência de Azotemia. Presença de alterações renais como, alteração da concentração urinária, alteração a palpação renal ou nos achados ultrassonográficos, proteinúria de origem renal, alteração na biopsia renal e aumento da concentração sérica de creatinina em amostras seriadas.
2	1,4 - 2,0	1,6 - 2,8	Leve azotemia (limite inferior, porém animais com valores de creatinina próximos do limite superior tendem a apresentar falha excretora). Sinais clínicos leve ou ausentes.
3	2,1 - 5,0	2,9 - 5,0	Azotemia moderada. Diversos sinais clínicos podem estar presentes.
4	>5,0	>5,0	Maior risco de sinais clínicos sistêmicos e crise urêmica.

Dentro da classificação proposta pela IRIS, há os subestágios que estão relacionados à proteinúria renal e hipertensão arterial sistêmica, estes são considerados independentes da progressão da DRC, mas capazes de interferir no prognóstico e requerem intervenção terapêutica específica quando presentes. É conhecido que pacientes com proteinúria e/ou hipertensão podem apresentar manifestações clínicas relacionadas a esses aspectos já nos estágios precoces da doença, assim como podem progredir rapidamente para maior perda de massa renal funcional (POLZIN, 2009).

A perda da função da barreira intestinal que ocorre em pacientes com DRC permite a translocação de endotoxinas e metabólitos produzidos pelas bactérias para a circulação sistêmica, o que contribui para a formação de toxinas urêmicas, inflamação, progressão da DRC e associação com doença cardiovascular (LIN et al., 2011; WU et al., 2011). Algumas intervenções foram propostas com o objetivo de recuperar a *eubiose* intestinal, neutralizar ou minimizar os danos causados pelas endotoxinas produzidas pelas bactérias, ou ainda reduzir a produção de toxinas urêmicas. O uso do FOS, neste contexto, tem o objetivo de manter o equilíbrio metabólico da microbiota intestinal e reduzir a progressão da DRC e complicações associadas a uremia.

## **USO CLÍNICO DE FOS EM PACIENTES COM DRC**

A perda da função renal leva a secreção de ureia para dentro do TGI. Conseqüentemente à hidrólise da ureia pela urease produzida por algumas bactérias intestinais, resulta na formação de grande quantidade de amônia, que pode afetar o crescimento das bactérias benéficas ou comensais (KANG, 1993).

A maior disponibilidade de proteínas no colón para fermentação bacteriana tem, de maneira geral, efeitos deletérios. Além de favorecer o crescimento de microrganismos patogênicos, como o *Clostridium perfringens* que contribuem para a degradação de aminoácidos e produção do odor fecal, os catabólitos desta fermentação proteolítica são prejudiciais ao epitélio intestinal, dentre estes cita-se a amônia, ácidos graxos de cadeia ramificada, indóis, fenóis e aminas biogênicas. Por exemplo, acredita-se que concentrações elevadas de amônia contribuam para

a carcinogênese do cólon (VISEK, 1978), enquanto que os fenóis têm sido positivamente associados com doença intestinal (RAMAKRISHNA et al., 1991).

Os carboidratos fermentáveis, incluindo o FOS, podem diminuir as concentrações de catabólicos proteicos do cólon por fornecer à microbiota intestinal um suprimento de energia adicional. No cólon, as bactérias utilizam proteínas não digeridas e os seus metabólitos na presença de energia para a sua própria síntese proteica (CUMMINGS et al., 1979). As bactérias utilizam amônia como fonte principal de N, e outras formas de proteína ou aminoácidos são desaminadas em amônia antes de serem usadas metabolicamente por estas. Assim, fornecendo energia suficiente sob a forma de carboidratos fermentáveis, as bactérias são capazes de utilizar os aminoácidos disponíveis para a sua própria síntese de proteínas em vez de os utilizarem para energia, em um processo que resulta na produção dos compostos putrefativos.

Em meta-análise de Swanson e Fahey Jr (2006), considerando 23 estudos experimentais com cães saudáveis, observou-se que em três deles o consumo de fontes prebióticas resultou em aumento da excreção de fezes na forma de nitrogênio (N) bacteriano. O aumento do uso de N no cólon para a síntese protéica bacteriana, resultou em maior N fecal e diminuição da digestibilidade do N total, que não deve ser interpretado como resultado negativo do consumo prebiótico. Como visto, estes resultados podem, de fato, revelar-se benéficos no que diz respeito à saúde geral do cólon, já que representam menor produção dos catabólitos proteicos.

Ainda nesta revisão sistemática (SWANSON; FAHEY JR, 2006) de sete estudos com cães saudáveis avaliando o efeito da suplementação de fontes



prebióticas nas concentrações de catabólitos de origem proteica nas fezes, os resultados foram inconsistentes quanto à concentração de amônia e ácidos graxos de cadeia ramificada. Porém, há evidência convincente relacionada aos efeitos dos prebióticos sobre as concentrações de fenol e indol, que foram substancialmente reduzidas em quatro dos sete estudos. Younes et al. (1995), verificaram que a adição de FOS na dieta de ratos foi capaz de reduzir em 20 e 30% o nível de ureia no sangue e a excreção de nitrogênio renal quando comparado aos animais controles, sem suplementação de FOS.

Em estudo com pacientes humanos em hemodiálise, observou-se que a suplementação oral de FOS reduziu significativamente a formação e concentração sérica do composto fenólico *p*-cresol desses pacientes (MEIJERS et al., 2010). O equilíbrio produzido na microbiota intestinal pelo consumo de FOS também promove outros benefícios no metabolismo humano, como a redução da pressão sanguínea em pessoas hipertensas, alteração do metabolismo de ácidos gástricos, redução da absorção de carboidratos e lipídeos, normalizando a pressão sanguínea e lipídeos séricos e melhorias no metabolismo de diabéticos (SPIEGEL et al., 1994; YAMASHITA et al., 1984).

Apesar do potencial benéfico do uso de FOS e outras substâncias prebióticas para cães e gatos saudáveis já terem sido investigadas e previamente apresentadas, não foram localizados estudos clínicos que comprovem esses efeitos para cães e gatos com DRC.

Ao avaliar o rótulo das cinco principais marcas de rações comerciais coadjuvantes para pacientes caninos e felinos com doença renal observa-se que

este apelo funcional já vem sendo adotado por algumas marcas que apresentam inclusão de aditivo prebiótico em sua fórmula (Quadro 2).

Alimento coadjuvante ao tratamento da DRC	Inclusão de prebiótico	
	Cão	Gato
Marca 1	Ausente	Ausente
Marca 2	FOS	FOS
Marca 3	Ausente	FOS
Marca 4	Ausente	Ausente
Marca 5	FOS	FOS

Quadro 2: Presença de aditivo prebiótico em alimentos comerciais extrusados coadjuvantes no tratamento da doença renal de cães e gatos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma estratégia para reduzir a absorção intestinal das toxinas urêmicas nos pacientes caninos e felinos com DRC seria através da inclusão de aditivos prebióticos, como o FOS, em sua dieta. O potencial efeito no auxílio ao tratamento da síndrome urêmica, reduzindo as toxinas envolvidas e minimizando os sinais clínicos, pode retardar a progressão da DRC, melhorando a qualidade de vida destes pacientes, porém mais estudos são necessários para comprovação de seus efeitos, melhor compreensão das doses e possíveis efeitos adversos advindos da suplementação em excesso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEYNEN, A.C. Nutraceuticals: Claims vs. evidence In: PRODUCTION SYMPOSIUM TRADE SHOW – PET FOOD FORUM. 2003. **Anais...** Chicago: Illinois, p.169 a 175, 2003.

BOUHNICK, Y.; VAHEDI, K.; ACHOUR, L. et al. Short-chain fructo-oligosaccharide administration dose-dependently increases fecal bifidobacteria in healthy humans. **Journal of Nutrition**, n.129, p. 113-116, 1999.

CALABRÓ, S.; CARCIOFI, A. C.; MUSCO, TUDISCO, R.; GOMES, M. .O. S.; CUTRIGNELLI, M; Fermentation Characteristics of Several Carbohydrate Sources for Dog Diets Using the *In Vitro* Gas Production Technique. **Ital J Anim Sci.** v.12:e4, p.21-27, 2013.

CUMMINGS, J. H.; HILL, M. J.; BONES, E. S.; BRANCH, W. J.; JENKINS, D. J. A. The effect of meat protein and dietary fiber on colonic function and metabolism. II. Bacterial metabolites in feces and urine. **Am. J. Clin. Nutr.** v.32, p. 2094–2101, 1979.

GIBSON, G. R.; ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401, 1995.

GRAUER, G. F. Urinary tract disorders. In: R. W. Nelson & C. G. Couto, **Small Animal Internal Medicine**, St. Louis: Elsevier, Mosby, 4<sup>th</sup> ed., p. 607-659, 2009.

IRIS. International Renal Interest Society. Staging Chronic Kidney Disease (CKD).

KANG, J. Y. The gastrointestinal tract in uremia. **Digestive Disease and Sciences**, v. 38, p 257–268, 1993.

LIN, C. J.; CHEN, H. H.; PAN, C. F., et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 25, p. 191–197, 2011.

LUND E. M, ARMSTRONG P. J, KIRK C. A, et al. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the

United States. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 214, p. 1336-1341, 1999.

McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, v.30, p.502-507, 2008.

MEIJERS, B. K.; DE PRETER, V.; VERBEJE, K., et al. p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 25, p. 219–224, 2010.

MIDDELBOS, I.S.; GODOY, M.R.; FASTINGER, N.D.; FAHEY, G.C.Jr. A dose-response evaluation of spray-dried yeast cell wall supplementation of diets fed to adult dogs: Effects on nutrient digestibility, immune indices, and fecal microbial populations. **Journal of Animal Science**, v.85, p.3022–3032, 2007.

MITSUOKA, T.; HIDAKA, H; EIDA, T. Effect of fructo-oligo- saccharides on intestinal flora. **Die Nahrung**, v. 31:427-436, 1987.

POLZIN, D. J. Staged management of chronic kidney disease in dogs and cats. In: **2009 Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress**. São Paulo, Brazil.

POLZIN, D.J. et al. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, p.1756-1785, 2005.

RAMAKRISHNA, B. S., ROBERTS-THOMAS, I. C., PANNALL, P. R.; ROEDIGER, W. E. W. Impaired sulphation of phenol by the colonic mucosa in quiescent and active colitis. **Gut**. v. 32, p.46–49, 1991.

RAO, A. V.; KOO, M. M. Effect of oral administration of bifidobacteria and

neoesugar on plasma ammonia concentration in CF1 mice. **International Journal of Food Science and Nutrition**, v. 43, p. 9-17, 1992.

ROBERFROID, M. Functional food concept and its application to prebiotics. **Digestive and Liver Disease**, v.34,supl.2, p.105-110, 2002.

RODRIGUEZ, O.C. **Manual de nefrologia e urologia clínica canina e felina**. 1ª ed. São Paulo: MedVet; 2012. 246. Capítulo 15, Estadiamento e tratamento da doença renal crônica; 161-178.

SANDERSON, S.L. Measuring glomerular filtration rate: practical use of clearance tests. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk's current veterinary Therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, p 872-879, 2009.

SHIMIZU, M.H.M. **A N-acetilcisteína atenua a progressão da doença renal crônica**. Tese (Doutorado em medicina), Faculdade de Medicina Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 105f, 2005.

SPIEGEL, J.E. et al. Safety and benefits of fructooligosaccharides as food ingredients. **Food Techn**, Boston, v.48, p.85-89, 1994.

SWANSON, K.S.; FAHEY JR., G.C. **Prebiotic Impacts on Companion Animals**. In: GIBSON, G. R.; RASTALL, R.A. Prebiotics: Development & application. Hoboken: John Wiley & Sons Inc. 2006, pp. 213-236.

SWANSON, K.S.; GRIESHOP, C.M.; FLICKINGER, E.A.; BAUER, L.L.; HEALY, H.P.; DAWSON, K.A.; MERCHEN, N.R.; FAHEY, G.C.Jr. Supplemental fructooligosaccharides and mannanoligosaccharides influence immune function, ileal and total tract nutrient digestibilities, microbial populations and concentrations of protein catabolites in the large bowel of dogs. **Journal of Nutrition**, v.132, p.980-989, 2002.

TWOMEY, L.N. et al. The effects, of added fructooligosaccharide (Raftilose®P95) and inulinase on faecal quality and digestibility in dogs. **Animal Feed Science and Technology**. v.108, p.83–93, 2003.

VAN DEN HEUVEL E. G. H. M.; MUYS, T.; VAN KOKKUM, W., et al. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, p. 544-548, 1999.

VERLANDER, J.W. Fisiologia renal. In: J.G. Cunningham, **Fisiologia Veterinária**, Barcelona: Guanabara Koogan, 4ª ed., p. 409-442, 2009.

WISEK, W. J. Diet and cell growth modulation by ammonia. **Am. J. Clin. Nutr.** V. 31 (Suppl. 1), p.S216–S220, 1978.

WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R.; MOSKO, P. E.; KOGIKA, M. M. **Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. Ciência Rural**, v. 40, n. 10, p. 2226-2234, 2010.

WILLARD M. D.; SIMPSON, R. B.; COHEN, N.D., et al. Effects of dietary fructooligosaccharides on selected populations in feces of dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, p. 820–825, 2000.

WILLIAMS, C. M. Effects of inulin on lipid parameters in humans. **Journal of Nutrition**, v. 129, p. 471-1473, 1999.

WU, I. W.; HSU, K. H.; LEE, C. C., et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 26, p. 938–947, 2011.

YAMASHITA, K.; KAWAI, K.; ITAKAMURA, M. Effects of fructooligosaccharids on blood-glucose and serum lipids in diabetic subjects. **Nutrition Research**, Fukuoka, v.4, p.961-966, 1984.

YOUNES, H. et al. Fermentable fibers or oligosaccharides reduce urinary nitrogen excretion by increasing urea disposal in the rat cecum. **J Nutr**, v.125, n.4, p.1010.1016, 1995.