



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

NUTRIÇÃO DO INTESTINO, IMUNIDADE INTESTINAL E
RESISTÊNCIA A PARASITAS DO INTESTINO EM CÃES

NUNO EMANUEL DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DA SILVA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Pedro da Costa Cardoso
de Lemos

Doutora Isabel Maria Soares
Pereira da Fonseca

Doutor José Augusto Farraia e Silva
Meireles

Doutor Aulus Cavalieri Carciofi

ORIENTADOR

Doutor Aulus Cavalieri Carciofi

CO-ORIENTADORA

Doutora Isabel Maria Soares
Pereira da Fonseca

2009

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

NUTRIÇÃO DO INTESTINO, IMUNIDADE INTESTINAL E
RESISTÊNCIA A PARASITAS DO INTESTINO EM CÃES

NUNO EMANUEL DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Pedro da Costa Cardoso
de Lemos

Doutora Isabel Maria Soares
Pereira da Fonseca

Doutor José Augusto Farraia e Silva
Meireles

Doutor Aulus Cavalieri Carciofi

ORIENTADOR

Doutor Aulus Cavalieri Carciofi

CO-ORIENTADORA

Doutora Isabel Maria Soares
Pereira da Fonseca

2009

LISBOA

Agradecimentos

A Deus e a Jesus por me conceder mais esta oportunidade de estar na Terra.

Aos meus Pais, pela Vida, pela sua formação, pela educação, renúncia, paciência e testemunhos, essenciais para Ser Médico Veterinário e Ser Humano.

À D. Benilde e à Prof^a Doutora Maria Lucília Ferreira por terem acreditado em mim.

Aos companheiros e amigos do Centro Espírita Perdão e Caridade em Lisboa por todo o apoio prestado e por tudo o que aprendo diariamente.

À Dra Gláucia Lima pelos seus conselhos regulares.

À Dra Irvênia Prada, pela Amizade, pela transmissão do profundo respeito pela vida animal, pela oportunidade para uma experiência humana inesquecível.

Ao meu orientador, Prof Doutor Aulus Carciofi, por toda a aprendizagem em termos humanos e profissionais, pelo seu bom senso e humildade. Pelas portas abertas na Faculdade e várias janelas no Brasil. A toda a sua família, que me fez sentir em casa desde o primeiro dia.

À minha co-orientadora, Prof^a Doutora Isabel Pereira da Fonseca, pela sua disponibilidade, sensibilidade, exigência e transmissão de conhecimentos.

À Michele e à Letícia, residentes da Nutrição Clínica, pela ajuda.

A todos os amigos e colegas do Serviço de Nutrição Clínica e do Laboratório de Pesquisa em Nutrição e Doenças Nutricionais de Cães e Gatos “Prof. Dr. Flávio Prada”, pelo espírito de equipa e pela companheirismo vivido.

Aos amigos da União Espírita Nosso Lar em Jaboticabal pela oportunidade de trabalho e aprendizagem numa realidade social tão diferente.

Aos companheiros das residências universitárias pela sua hospitalidade.

Às Prof^{as} Doutoras Mirela Costa e Rosangela Machado, pela oportunidade de realizar os estágios nas áreas solicitadas, possibilitando a minha melhoria pessoal e profissional.

A toda a equipa do Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (Jaboticabal/São Paulo), incluindo Médicos Veterinários, Colegas Estagiários, Enfermeiros e Funcionários, pela aprendizagem proporcionada e por me terem ajudado a constatar que todos são igualmente importantes. Pelos vários testemunhos de Amor e dedicação aos animais.

Aos proprietários e aos seus animais, por me reforçarem a convicção de que a Medicina Veterinária deve ser exercida por vocação e com sensibilidade humana para quem procura a nossa ajuda profissional e pessoal. Aos Colegas Veterinários pela colaboração no inquérito realizado.

Aos familiares e amigos, pelo apoio e incentivo demonstrados durante o período de estágio e execução desta dissertação.

*"Que seu remédio seja seu alimento,
e que seu alimento seja seu remédio".
Hipócrates (460 a.C. - 377 a.C.)*

NUTRIÇÃO DO INTESTINO, IMUNIDADE INTESTINAL E RESISTÊNCIA A PARASITAS DO INTESTINO EM CÃES

Resumo

A presente dissertação é o resultado do estágio realizado na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil. É composta por uma descrição resumida das actividades desenvolvidas durante o estágio, exposição breve da casuística acompanhada, seguida de uma revisão bibliográfica do tema proposto. Esta revisão incide sobre as funções do intestino na nutrição do animal e destaca o papel essencial da dieta na nutrição do intestino. Estuda-se a importância do intestino na imunidade, relacionando os mecanismos de resistência a parasitas intestinais (endo e extracelulares) em cães.

No âmbito do tema escolhido, são referidos os efeitos específicos das deficiências de nutrientes a nível molecular ou de produção de citocinas específicas. Há muitas pesquisas que demonstram que a má nutrição e a infecção ocorrem em conjunto. Não podem ser feitas generalizações sobre os efeitos de diversos nutrientes sobre os vários componentes da resposta imune, e a falta de compreensão da base de imunidade funcional contra nemátodes, torna difícil identificar as deficiências nutricionais que deveriam ser de maior preocupação. Neste estudo, o foco é centrado no intestino, que é o local da digestão e absorção de nutrientes e de permanência da maioria dos parasitas. Como complemento do tema, procede-se ao estudo dos aspectos nutricionais de sete casos clínicos acompanhados pelo autor com a respectiva discussão. Por fim, salientam-se as conclusões obtidas.

Em Portugal, o autor realizou um inquérito a Médicos Veterinários sobre Nutrição Clínica, demonstrando-se que é uma área subvalorizada no nosso país. É abordada a importância de profissionais nesta área e de cursos de Nutrição Clínica para os veterinários. O tecido linfóide associado ao intestino é o maior componente do sistema imunitário do organismo. Há uma relação dinâmica entre nutrição, imunidade e doença e esta área interdisciplinar de investigação necessita de uma maior cooperação entre veterinários, parasitologistas, nutricionistas, imunologistas, biólogos moleculares e profissionais de saúde pública.

Palavras-chave: intestino, dieta, imunidade, infecção, parasitas, cão

GUT NUTRITION, INTESTINAL IMMUNITY AND RESISTANCE TO INTESTINAL PARASITES OF DOGS

Abstract

This thesis is the result of the training held at the Faculty of Agriculture and Veterinary Sciences, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal Campus, São Paulo, Brazil. The description of the activities undertaken during the training, brief overview of the casuistic, followed by a literature review of the proposed theme are presented. This review focuses on the functions of the gut in animal nutrition and highlights the essential role of diet in the nutrition of the intestine. The importance of gut immunity and the relationship between mechanisms of resistance to intestinal parasites (endo and extracellular) in dogs are mentioned. As a complement of the subject, a study of nutritional aspects of seven clinical cases are referred and followed by discussion and conclusions.

Considering the aim of the present work the specific effects of nutrient deficiencies at the molecular level or production of specific cytokines are highlighted. There are many studies showing that malnutrition and infection occur together. No generalizations can be made on the effects of various nutrients on the various components of the immune response. The knowledge of functional immunity basis against nematode is needed to clear identify nutritional deficiencies. In this study, the focus is centred in the intestine, an organ where absorption and digestion of nutrients as well as localization of a large number of parasites do occur.

In Portugal, the author conducted a questionnaire to Veterinarians about Clinic Nutrition. The results allowed to conclude that this area is undervalued in our country and it must be taken into account the need of experts and training courses in clinical nutrition for veterinarians.

The lymphoid tissue associated with the intestine is the major component of the body's immune system. There is a dynamic relationship between nutrition, immunity and disease, and this interdisciplinary research requires greater cooperation between veterinarians, parasitologists, nutritionists, immunologists, molecular biologists and public health professionals.

Keywords: gut, diet, nutrition, immunity, infection, parasites, dog

ÍNDICE GERAL

	Pág.
Agradecimentos.....	i
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Índice de figuras	xii
Índice de gráficos.....	xii
Índice de tabelas.....	xiii
Índice de abreviaturas, símbolos e siglas.....	xiv
I. INTRODUÇÃO	1
1. Actividades desenvolvidas durante o estágio.....	1
1.1 Nutrição Clínica de Cães e Gatos.....	1
1.2 Nutrição de Cães e Gatos.....	5
1.3 Clínica Médica de Pequenos Animais.....	7
1.4 Técnicas laboratoriais de Imunoparasitologia.....	7
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA - NUTRIÇÃO DO INTESTINO, IMUNIDADE	
INTESTINAL E RESISTÊNCIA A PARASITAS DO INTESTINO EM CÃES	9
1. A FUNÇÃO DO INTESTINO NA NUTRIÇÃO DO ANIMAL.....	9
1.1 Fisiologia do tracto gastrointestinal.....	9
1.1.1 Intestino delgado (ID).....	10
1.1.1.1 Digestão e absorção do alimento.....	12
1.1.1.1.1 Digestão proteica.....	13
1.1.1.1.2 Digestão de carboidratos.....	14
1.1.1.1.3 Digestão de gorduras.....	14
1.1.1.2 Microbiologia do ID.....	16
1.1.2 Intestino Grosso	17
1.1.2.1 Fermentação no IG.....	18
1.1.2.2 Microbiologia do IG.....	19
2. O PAPEL DA DIETA NA NUTRIÇÃO DO INTESTINO.....	21
2.1 Nutrição trófica e citoprotectora para o intestino.....	22
2.2 Efeitos do estado nutricional e via de nutrição na mucosa intestinal.....	22
2.3 Mecanismos de desenvolvimento intestinal e nutrição no lúmen.....	23
2.4 Efeitos dos Nutrientes sobre a estrutura e função do tracto gastrointestinal (TGI)..	24
2.4.1 Proteínas e aminoácidos.....	24
2.4.1.1 Glutamina.....	24
2.4.1.2 Glutamato.....	25
2.4.1.3 Glutathiona.....	26
2.4.1.4 Arginina.....	26

2.4.1.5 Glicina e Histidina.....	27
2.4.1.6 Efeitos dos derivados dos aminoácidos no epitélio do cólon.....	28
2.4.2 Gordura - Ácidos gordos essenciais.....	29
2.4.3 Fibras.....	29
2.4.3.1 Ácidos Gordos de Cadeia Curta.....	32
2.4.3.2 Efeitos benéficos da fibra sobre a absorção de minerais.....	33
2.4.4 Minerais.....	33
2.4.5 Vitaminas.....	35
2.4.6 Prebióticos.....	36
2.4.7 Probióticos.....	38
2.4.8 Enzimas.....	40
2.4.9 Influência de outros nutrientes na composição da microbiota intestinal.....	40
3. A IMPORTÂNCIA DO INTESTINO NA SAÚDE E IMUNIDADE.....	41
3.1 Imunidade associada à mucosa intestinal.....	42
3.2 Microbiota do TGI.....	44
3.3 Nutrição e função imunitária.....	45
3.4 Interação entre nutrição, imunocompetência e doenças.....	46
3.5 Imunomodulação - Regulação Nutricional da Imunidade.....	48
3.6 Efeito dos Nutrientes em funções e componentes do Sistema Imunitário	49
3.6.1 Proteínas e aminoácidos.....	49
3.6.1.1 Glutamina.....	49
3.6.1.2 Arginina.....	50
3.6.1.3 Poliaminas.....	50
3.6.2 Ácidos Gordos Poliinsaturados (AGPI).....	51
3.6.2.1 AGPI omega-6.....	52
3.6.2.2 AGPI omega-3.....	52
3.6.3 Carbohidratos.....	53
3.6.4 Nucleótidos.....	54
3.6.5 Nutrientes antioxidantes.....	54
3.6.5.1 Vitamina E e selênio.....	54
3.6.5.2 Carotenóides.....	55
3.6.6 Vitaminas.....	55
3.6.7 Minerais.....	56
3.6.8 Prebióticos.....	57
3.6.9 Probióticos.....	59
3.7 Tolerância Oral.....	61
3.7.1 Resposta imunitária aos antigénios da dieta.....	61
3.8 Efeito da via do alimento no lúmen intestinal.....	63

3.9 Neuroimunomodulação pela Nutrição.....	64
4. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A PARASITAS DO INTESTINO EM CÃES.....	64
4.1 Parasitas gastrointestinais (GI), nutrição e imunidade.....	64
4.2 Nemátodes gastrointestinais e má nutrição.....	65
4.3 Deficiências de nutrientes promovem a sobrevivência de nemátodes GI.....	65
4.3.1 Deficiências de macronutrientes.....	65
4.3.2 Deficiências de micronutrientes.....	66
4.3.2.1 Zinco.....	66
4.3.2.2 Vitamina A.....	66
4.3.2.3 Ferro.....	67
4.4 Mecanismos imunológicos subjacentes à interacção nutrição – infecção.....	67
4.4.1 Imunidade aos nemátodes GI.....	67
4.4.2 Importância da imunidade intestinal em infecções por nemátodes.....	68
4.4.3 Imunidade contra as infecções por protozoários e helmintes gastrointestinais....	70
4.4.3.1 Imunidade Inata.....	71
4.4.3.2 Imunidade Adquirida.....	72
4.4.3.2.1 Imunidade Humoral.....	73
4.4.3.2.1.1 Resposta imune da mucosa às infecções parasitárias.....	74
4.4.3.2.1.2 Processos envolvidos na expulsão de nemátodes intestinais.....	74
4.4.3.2.1.3 Eosinófilos e destruição de Parasitas.....	76
4.4.3.2.2 Imunidade mediada por células.....	76
4.5 Mecanismos de evasão da resposta imune.....	78
4.6 Consequências imunopatológicas das infecções parasitárias.....	80
4.7 Nutrição, infecção e imunidade – um paradigma co-evolutivo.....	80
4.8 Intervenções nutricionais.....	83
4.9 Antihelmínticos.....	84
4.10 Reforço da imunocompetência.....	84
4.10.1 Vacinação.....	84
4.11 Sorodiagnóstico.....	85
4.12 Modulação neuroimunoendócrina no hospedeiro pelos helmintes.....	85
III. CASOS CLINICOS E INQUÉRITO.....	87
1. CASOS CLÍNICOS OBSERVADOS NA FCAV (BRASIL).....	87
1.1. Caso 1 - Gastroenterite aguda associado a Giardiose ou Isosporose.....	87
1.2. Caso 2 - Gastroenterite parasitária - Ancilostomose.....	88
1.3. Caso 3 - Gastroenterite crónica.....	91
1.4. Caso 4 - Hipersensibilidade alimentar.....	94
1.5. Caso 5 - Enterite crónica - Doença Inflamatória Intestinal.....	97
1.6. Caso 6 - Gastroenterite aguda e Diabetes <i>mellitus</i>	99

1.7. Caso 7- Obstrução intestinal por corpo estranho.....	102
1.8. DISCUSSÃO DOS ASPECTOS NUTRICIONAIS DOS CASOS CLÍNICOS.....	105
2. INQUÉRITO REALIZADO EM PORTUGAL A MÉDICOS VETERINÁRIOS SOBRE NUTRIÇÃO CLÍNICA.....	117
2.1 Materiais e métodos	117
2.2 Resultados.....	117
2.3 Discussão dos resultados do inquérito.....	120
IV. CONCLUSÕES GERAIS.....	121
V. BIBLIOGRAFIA.....	124
VI. ANEXOS.....	135
1. Inquérito realizado em Portugal a Médicos Veterinários sobre Nutrição Clínica (Questionário).....	135
2. Actividades complementares durante o período de estágio curricular na FCAV.....	138
3. Apresentação realizada pelo autor de seminário “Imunonutrição e Intestino” na FCAV.....	140
4. Apresentação e discussão realizada pelo autor de Caso Clínico em Clínica Médica na FCAV.....	146
5. Sistema de avaliação de Escore de Condição Corporal (ECC) em cães.....	152
6. Escore Fecal.....	153
7. Escore de Doença.....	153
8. Protocolo para Nutrição Parenteral Parcial (NPP)	154

Índice de gráficos

	Pág.
Gráfico 1 - Percentagem de casos atendidos distribuídos conforme a espécie, no período de 2 de Dezembro de 2008 a 13 de Março de 2009.....	3
Gráfico 2 – Atendimentos nutricionais realizados pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, durante o período de 2/12/2008 a 13/03/2009, separados por mês	3
Gráfico 3 – Alimentos formulados e prescritos e alimentações realizadas pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, durante o período de 2/12/2008 a 13/03/2009.....	4
Gráfico 4 – Vias de administração empregadas na alimentação de cães e gatos atendidos pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, durante o período de 2/12/2008 a 13/03/2009.....	4
Gráfico 5 – Distribuição da casuística do Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos, dividida pelos sistemas de órgãos afectados (valores das respectivas frequências relativas em percentagem) no período de 2/12/2008 a 13/03/2009.....	5
Gráfico 6 – Distribuição de resultados do inquérito relativos ao facto de a nutrição integrar ou não a rotina médica diária, como parte do tratamento médico no local em que os veterinários exercem	117
Gráfico 7 - Distribuição de resultados do inquérito relativos à questão de os Hospitais ou Clínicas Veterinárias em que os veterinários exercem, terem ou não um critério rigoroso para o controlo do consumo de alimentos dos animais internados.....	117
Gráfico 8 - Distribuição das respostas dos veterinários quando questionados sobre o procedimento nutricional adoptado quando o animal não come	118
Gráfico 9 - Distribuição de resultados do inquérito relativos à opinião dos veterinários sobre o que fazer quanto à nutrição de animais hospitalizados.....	118
Gráfico 10 - Distribuição das respostas dos veterinários quando questionados sobre a sua atitude na assistência nutricional ao paciente hospitalizado.....	118
Gráfico 11 - Distribuição de resultados do inquérito relativos à opinião dos veterinários sobre o estado nutricional calórico em que se encontram a maioria dos animais internados no local onde exercem.....	118
Gráfico 12 - Distribuição (frequência relativa) das respostas dos veterinários quando questionados se conheciam os diferentes métodos de suporte nutricional enteral utilizados nas doenças gastrointestinais.....	119
Gráfico 13 - Distribuição (frequência absoluta) dos resultados do inquérito relativos ao número de veterinários que nunca utilizaram estes tipos de vias de administração empregues na alimentação de cães e gatos.....	119

Índice de figuras

	Pág.
Figura 1 - Entrada do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV.....	1
Figura 2 - Logotipo do Laboratório de Pesquisa de Nutrição de Cães e Gatos.....	5
Figura 3 - Vista dos fundos do canil, do solário dos cães e “playground” relvado onde são soltos diariamente para prática voluntária de exercícios.	6
Figura 4 - Vista da área de sociabilização do gatos, onde estes permanecem soltos quando não estão em experimento.....	6
Figura 5 - Imagem de imunofluorescência indirecta positiva para anticorpos anti- <i>Babesia canis</i> (A) e anti- <i>Ehrlichia canis</i> (B) no Laboratório de Imunoparasitologia da FCAV.....	7
Figura 6 - Inter-relação entre desnutrição, imunidade e infecção.....	47
Figura 7 - Expulsão de nemátodes do intestino.....	75
Figura 8 - A) Vista lateral da Pantera apresentando ECC 1; B) Vista dorsal do animal , com ECC 1.....	99
Figura 9 - Solução preparada de Nutrição Parenteral Parcial	103
Figura 10 - Suporte de Nutrição Parenteral Parcial com a solução revestida de papel de alumínio para protecção das vitaminas do complexo B.....	103

Índice de tabelas

Tabela 1 - Dieta de manutenção para cães adultos (caso clínico 1).....	88
Tabela 2 - Dietas para cães em crescimento (caso clínico 2).....	89
Tabela 3 - Resultados dos exames hematológico, de bioquímicas séricas e coproparasitológico (caso clínico 2).....	91
Tabela 4 - Dieta de Eliminação Fase I (caso clínico 4).....	95
Tabela 5 - Fase II da dieta de eliminação (caso clínico 4).....	96
Tabela 6 - Resultados do hemograma (caso clínico 6).....	100
Tabela 7 - Resultados do hemograma e de bioquímicas séricas (caso clínico 6).....	102
Tabela 8 - Resultados do hemograma (caso clínico 6).....	102
Tabela 9 - Dieta para cães hipermetabólicos e/ou com perda proteica extra (caso clínico 7).....	104

Índice de abreviaturas, símbolos e siglas

% - Percentagem
< - Menor
> - Maior
≈ - Aproximadamente
® - Marca Registrada
AA - Ácido Araquidónico
Ac - Anticorpo
ADCC - Citotoxicidade Dependente de Anticorpo
ADN - Ácido Desoxirribonucleico
AG - Ácidos Gordos
Ag - Antigénio
AGCC - Ácidos Gordos de Cadeia Curta
AGPI - Ácidos Gordos Poliinsaturados
ALA - Ácido α -Linolénico
ALT - Alanina Aminotransferase
ANR - Até Novas Recomendações
APC - Células Apresentadoras de Antígenos
ARN - Ácido Ribonucleico
ASP-2 - Proteínas secretadas por *Ancylostoma*
AST - Aspartato Aminotransferase
BID - A cada doze horas
BSO - Butionina Sulfoximina
CMH - Complexo Maior de Histocompatibilidade
COX-2 - Ciclooxygenase-2
DHA - Ácido Docosahexaenóico
DII - Doença Inflamatória Intestinal
dL - Decilitro
DTH - Hipersensibilidade Dérmica Tardia
ECC - Escore de Condição Corporal
EGF - Factor de Crescimento Epidérmico
ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbant Assay*
EPA - Ácido Eicosapentaenóico
ESP - Produtos de Excreção/Secreção
EV - Endovenosa
FA - Fosfatase Alcalina
FAP - Factor Activador Plaquetário
FOS - Frutoligossacáridos
g - Grama
GH - Hormona do Crescimento
GI - Gastrointestinal
Gln - Glutamina
GLP - *Glucagon-like peptide*
GM-CSF - *Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*
GOS - Glicoligossacáridos
GP - Glutathiona-peroxidase
GSH – Glutathiona
ICAM - Moléculas de Adesão Celular Inflamatórias
ID - Intestino Delgado
IEC - Células Intraepiteliais
IEL - Linfócitos Intraepiteliais
IF - Factor Intrínseco
IFI - Imunofluorescência Indirecta
IFN - Interferão
Ig - Imunoglobulina
IG - Intestino Grosso

IGF-I - Factor de Crescimento I associado à Insulina
IL - Interleucina
IM - Intramuscular
IRM - Modificadores da Resposta Imune
IV - Intravenosa
Kcal - Quilocaloria
Kg – Quilograma
L – Litro
LA - Ácido Linoleico
LPL - Leucócitos da Lâmina Própria
LPS - Lipopolissacáridos
m² – Metro quadrado
mEq - Miliequivalente
mg - Miligrama
mL - Mililitro
MOS - Mananoligossacáridos
MVM - Membrana de Microvilosidades
NADPH - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NE - Nutrição Enteral
NF-kB - Factor Nuclear de transcrição-kB
NK - Natural Killer
NO - Óxido Nítrico
NP - Nutrição Parenteral
NRC - *National Research Council*
°C - Graus Celsius
PCL - Parede Celular de Leveduras
PCR - *Polymerase Chain Reaction* ou reacção em cadeia pela polimerase
PGE - Prostaglandina
PMAP - Padrões Moleculares Associados a Patogénios
ROI - Intermediários Reactivos do Oxigénio
RRP - Receptores de Reconhecimento de Padrões
Rx - Radiografia
SC - Subcutânea
SDS PAGE - *sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis*
SI - Sistema Imunitário
SIBO - Sobrecrecimento Bacteriano no Intestino Delgado
SID - A cada vinte e quatro horas
SIRS - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistémica
TCM - Triglicéridos de Cadeia Média
TGF - Factor de Crescimento Transformador
TGI - Tracto Gastrointestinal
Th - T *helper*
TID - A cada oito horas
TLAI - Tecido Linfóide Associado ao Intestino
TLR - Receptores *toll-like*
TNF - Factor de Necrose Tumoral
TRC - Tempo de Repleção Capilar
TSLP - Linfopietina RNAm do Estroma do Timo
UFC - Unidades Formadores de Colónias
UI - Unidade Internacional
US - Ultrasonografia
VO - Via Oral
α - alfa
β - beta
λ - gama
ω - ómega

I. INTRODUÇÃO

O estágio de final de curso que deu origem a esta dissertação de mestrado foi realizado na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (UNESP) “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil. O local escolhido teve em conta o facto do orientador Prof. Dr Aulus Carciofi ser uma referência a nível nacional e internacional na área de Nutrição de Cães e Gatos. Foi possível acompanhar uma casuística variada no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV, a partir da qual foram analisados sete casos clínicos de doenças gastrointestinais frequentes com ênfase nos procedimentos nutricionais adoptados. A discussão destes casos constitui um complemento ao estudo bibliográfico.

1. Actividades desenvolvidas durante o estágio

A componente prática do estágio curricular foi desenvolvida na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) e decorreu no período de 2 de Dezembro de 2008 a 19 de Maio de 2009, com uma carga horária total de 724 horas. O estágio decorreu em 4 áreas científicas: Nutrição Clínica de Cães e Gatos, Nutrição de Cães e Gatos, Clínica Médica de Pequenos Animais e Técnicas Laboratoriais de Imunoparasitologia.

O estágio em Nutrição e Nutrição Clínica de Cães e Gatos decorreu sob orientação do Prof. Dr Aulus Cavalieri Carciofi, entre 2/12/2008 a 13/03/2009, num total de 505 horas. O estágio teve duas sub-áreas: na primeira, o estagiário dedicou-se à nutrição clínica de cães e gatos, realizada no Serviço de Nutrição Clínica do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV (Figura 1).

A segunda, em nutrição de cães e gatos, desenvolveu-se no Laboratório de Pesquisa em Nutrição e Doenças Nutricionais de Cães e Gatos “Prof. Dr. Flávio Prada” do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária e no Laboratório de Nutrição Animal do Departamento de Zootecnia. As duas sub-áreas decorreram em simultâneo de acordo com a programação das pessoas disponíveis, tendo-se realizado diversas actividades complementares (Anexo 2).

Figura 1 - Entrada do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV



1.1 Nutrição Clínica de Cães e Gatos

A Nutrição Clínica de cães e gatos é uma área pouco difundida pela maioria das Faculdades de Medicina Veterinária no Brasil. Esta realidade atrai estudantes de várias regiões, que buscam conhecimento nessa área, e vêm para a FCAV estagiar no Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos. Os Médicos Veterinários Residentes auxiliam na recepção e

acompanhamento dos estagiários, colaborando para o bom andamento do serviço e cumprimento de suas regras e orientações, de forma a adequar a actuação dos estagiários quanto à postura durante as consultas e execução das suas atividades. Os estagiários acompanham e participam da rotina dos residentes, os quais procuram passar os conhecimentos adquiridos. Também são realizadas reuniões semanais para apresentação de seminários pelos estagiários, com discussão de casos clínicos ou temas relacionados à área, com participação activa dos aprimorandos e estagiários. O autor apresentou um seminário com o tema “Imunonutrição e Intestino” (Anexo 3).

As actividades desenvolvidas pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos incluem o atendimento ambulatorial complementar nas áreas de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais e Obstetrícia, com orientações nutricionais para animais em diferentes situações, alimentação de animais internados, participação em projectos de pesquisa, formulação e prescrição de dietas caseiras e acompanhamento dos estagiários do Serviço. Grande parte dos animais que chegam ao Hospital para consultas de afecções diversas, passa pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos para tratamento nutricional adjuvante ou simplesmente para esclarecimento em relação ao tipo e quantidade de dieta a ser fornecida.

Nestas consultas, o principal é esclarecer os proprietários de cães e gatos sobre o melhor alimento a ser oferecido. Durante a rotina clínica, nota-se um elevado grau de desconhecimento em relação aos vários tipos de dietas comerciais e dietas caseiras. Os principais erros relacionam-se com o facto de muitos proprietários acreditarem que o alimento caseiro é mais saudável, sem necessidade de balanceá-lo, que é mais barato, variado e palatável. Muitos também suplementam alimentos industrializados, levando a doenças por excesso. Grande percentagem dos proprietários dão petiscos ou dieta caseira juntamente com a ração, levando à obesidade, ou, ainda, não usam o alimento correcto para cada fase de vida ou espécie. No atendimento, os aprimorandos (residentes) e estagiários dialogam com os proprietários informando sobre os tipos de dietas (comercial/caseira), vantagens e segurança do emprego de dietas comerciais de boa qualidade, instruindo sobre maneiros alimentar e quantidade a ser fornecida, entre outras instruções. Realiza-se, também, a prescrição de dieta caseira balanceada quando necessário. A consulta nutricional inclui minuciosa anamnese com enfoque nutricional, avaliação da condição corporal e outros sinais que possam indicar desnutrição crónica como qualidade da pele e dos pêlos, condição muscular, etc., bem como a solicitação de exames complementares quando necessários.

Em pacientes com doenças específicas, o maneiros alimentar e medicamentoso é sempre discutido em conjunto com os aprimorandos responsáveis pelo animal, das áreas de Clínica, Cirurgia ou Obstetrícia e pelos responsáveis pelos Serviços de Cardiologia, Nefrologia, Oncologia, Odontologia e Oftalmologia. Assim, cães e gatos com problemas de

desenvolvimento ósseo, cardiopatias, hepatopatias, nefropatias, dermatopatias, doenças gastroentéricas, caquexia, anorexia, pacientes oncológicos, com doenças endócrinas e metabólicas recebem adequado suporte alimentar, com a aplicação de protocolos nutricionais adequados a cada condição específica. Destaca-se, ainda, o estabelecimento do programa de tratamento da Obesidade, que é actualmente a doença nutricional mais frequente em cães e gatos. Neste âmbito, depois do animal ser atendido pelas outras especialidades do Hospital, ele é avaliado pelo Serviço de Nutrição Clínica e escolhe-se a alimentação de acordo com o quadro clínico, exames laboratoriais e apetite, seleccionando o alimento e a via de administração mais apropriados para cada caso. Além de uma sala de Nutrição, o Serviço tem uma copa para a preparação da dieta dos animais internados e de dietas específicas que são entregues aos proprietários, sendo também utilizada para o preparação de nutrição parenteral.

Durante o período de 2 de Dezembro de 2008 a 13 de Março de 2009, foram realizadas 281 consultas em cães e gatos (Gráfico 1). No Gráfico 2 encontram-se descritos os números de atendimentos nutricionais realizados, separados por mês. No Gráfico 3 são apresentados os tipos de dietas recomendadas e no Gráfico 4, as vias de administração do alimento empregues nos pacientes atendidos. Por fim, no Gráfico 5 apresentam-se as afecções diagnosticadas, nos animais que receberam suporte nutricional, separadas por sistema ou órgão afectado.

Gráfico 1 - Percentagem de casos atendidos distribuídos conforme a espécie, no período de 2 de Dezembro de 2008 a 13 de Março de 2009.

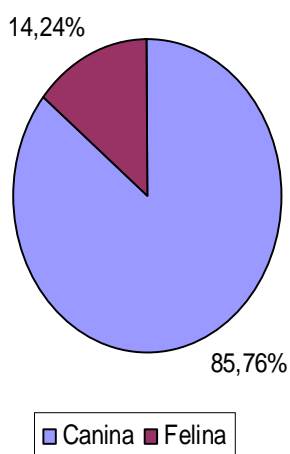


Gráfico 2 - Atendimentos nutricionais realizados pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, durante o período de 2/12/2008 a 13/03/2009, separados por mês.

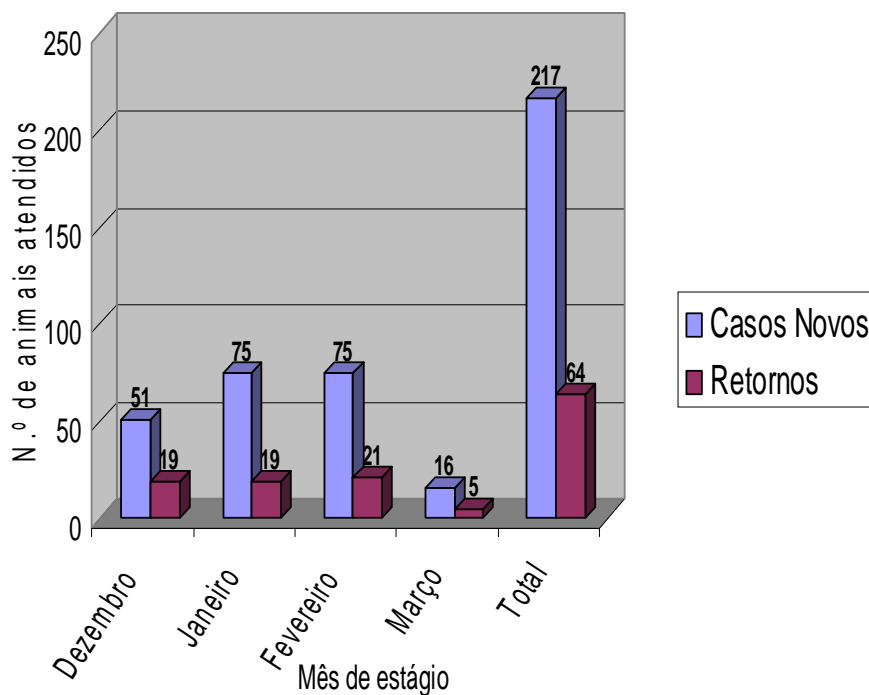


Gráfico 3 - Alimentos formulados e prescritos e alimentações realizadas pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, durante o período de 2/12/2008 a 13/03/2009

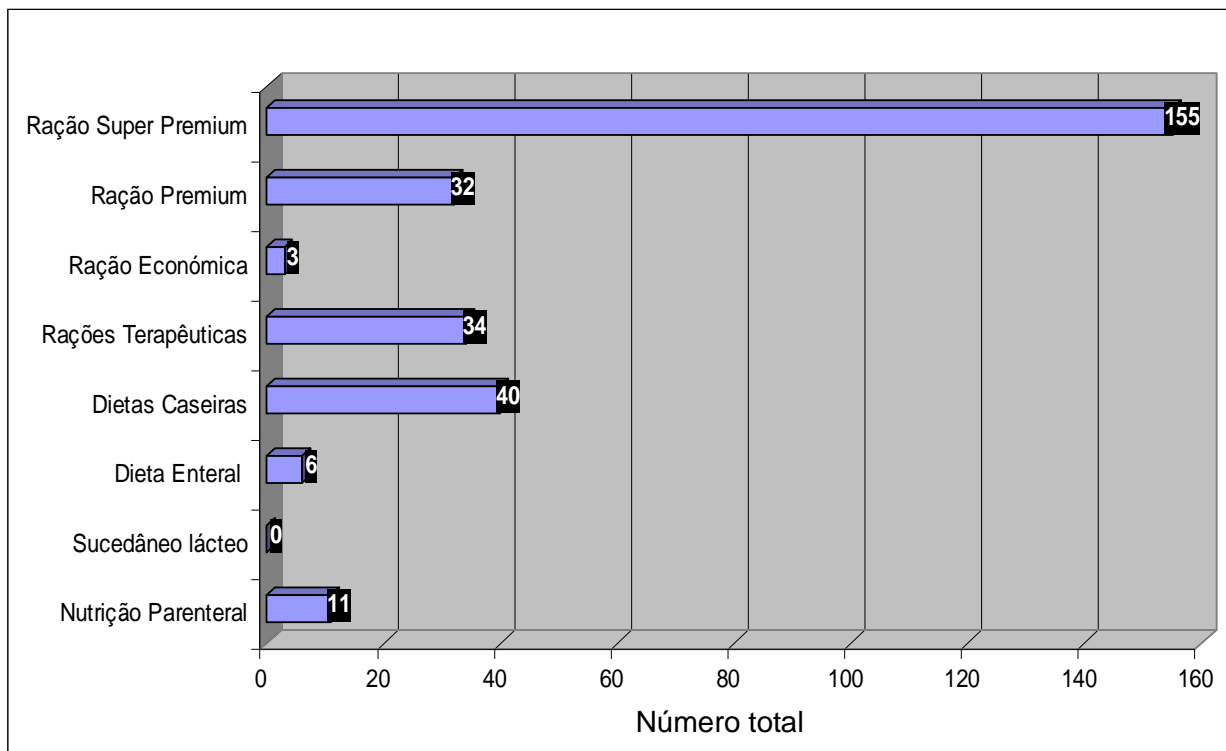


Gráfico 4 - Vias de administração empregues na alimentação de cães e gatos atendidos pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, durante o período de 2/12/2008 a 13/03/2009

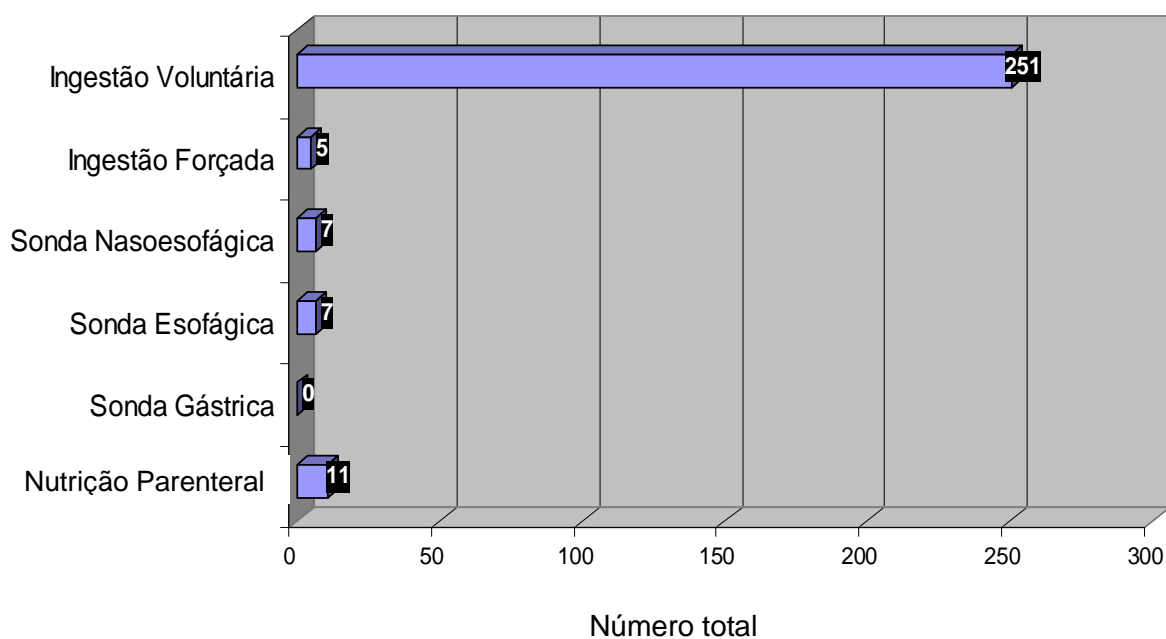
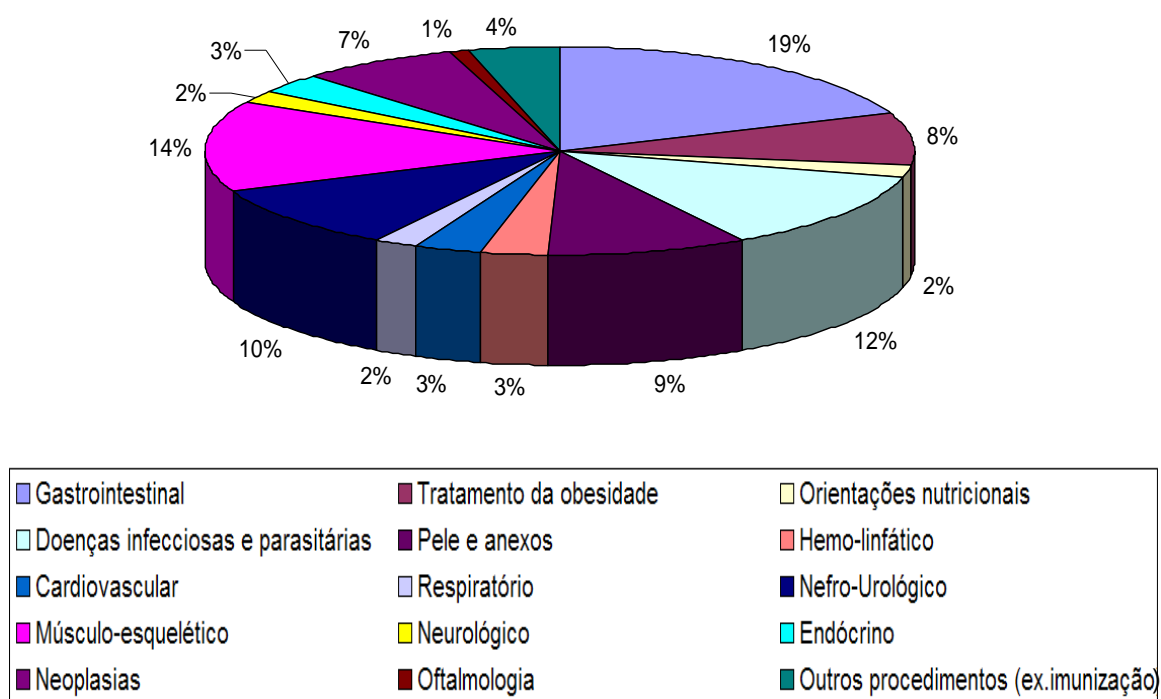


Gráfico 5 - Distribuição da casuística do Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos, dividida pelos sistemas de órgãos afectados (valores das respectivas frequências relativas em percentagem), no período de 2/12/2008 a 13/03/2009



1.2 Nutrição de Cães e Gatos

Esta área desenvolveu-se no Laboratório de Pesquisa em Nutrição e Doenças Nutricionais de Cães e Gatos “Prof. Dr. Flávio Prada” (Figura 2) e no Laboratório de Nutrição Animal do Departamento de Zootecnia. Diferencia-se do Serviço de Nutrição Clínica uma vez que se realizam actividades específicas de Nutrição Básica. Os estagiários acompanham a realização de experimentos, participando do trabalho que incluiu: maneo e preparação dos animais, oferta e recolha do alimento, colecta de fezes e urina, análises laboratoriais, procedimento de cálculos e interpretação dos resultados. É possível assim, conhecer e aprender, na prática, esta importante etapa na avaliação dos alimentos.

Colaborou-se num estudo sobre a “Influência do consumo de bebida palatável sobre a ingestão hídrica e parâmetros urinários em gatos”.

Participou-se num projecto que de certa forma se relaciona com a tema desta dissertação, intitulado “Avaliação da suplementação de β -1,3/1,6-glucano e mananoligosacarídeos

Figura 2 – Logotipo do Laboratório de Pesquisa de Nutrição de Cães e Gatos



sobre a resposta imune de cães adultos.”, auxiliando em testes de hipersensibilidade dérmica tardia (DTH), em técnicas imunohistoquímicas e de citometria de fluxo.

No laboratório existem actividades escalonadas de sociabilização com cães e gatos demonstrando preocupação com o bem estar animal (Figuras 3 e 4).

Figura 3 - Vista dos fundos do canil, do solário dos cães e “playground” relvado onde são soltos diariamente para prática voluntária de exercícios.



Figura 4 - Vista da área de sociabilização dos gatos, onde estes permanecem soltos quando não estão em experimento.



1.3 Clínica Médica de Pequenos Animais

O estágio curricular foi também desenvolvido na área de Clínica Médica de Pequenos Animais, Hospital Veterinário da FCAV, sob a orientação da Prof^a Doutora Mirela Tinucci Costa, do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, durante o período de 23/03/2009 a 15/04/2009, perfazendo um total de 150 horas.

Desenvolveram-se as seguintes actividades: acompanhamento dos residentes do sector, anamnese e exame físico dos pacientes, colheita de materiais necessários para realização de exames complementares no laboratório de Patologia Clínica, solicitação de medicamentos e utensílios na Farmácia, encaminhamento do animal ao serviço de diagnóstico por imagem (Radiologia e Ultrasonografia), preenchimento das prescrições previamente orientadas pelo residente responsável, preparação e administração de fármacos aos animais atendidos e/ou internados. Também era função do estagiário acompanhar os pacientes que estivessem em fluidoterapia durante o horário de almoço. Eram discutidos com o médico veterinário assistente, os diagnósticos diferenciais, os exames complementares de diagnóstico e a terapêutica a instituir. Assistiu-se também a consultas nos Serviços de Cardiologia e de Nefrologia/Urologia. O Hospital tem canis de internamento e de alojamento de animais em experimento, sala de fluidoterapia e sala de enfermagem (que possui gaiolas fechadas para oxigenioterapia).

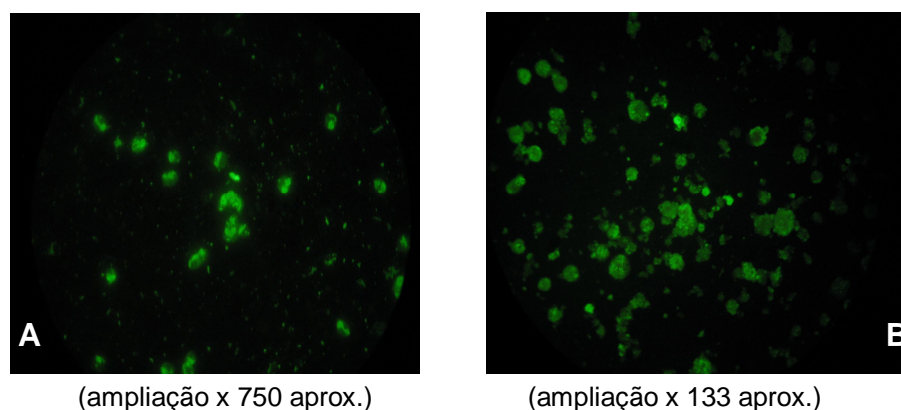
De acordo com a área de interesse desta dissertação, estivemos mais focalizados em casos do foro entérico em que a Nutrição Clínica também interveio com os respectivos procedimentos nutricionais. Foram os casos de: gastroenterites agudas e crónicas; gastrite medicamentosa; doença inflamatória intestinal (DII); inflamação intestinal neoplásica; linfoma intestinal; hipersensibilidade alimentar; atopia; dermatite nutricional; piodermite nutricional secundária; demodicose; giardiose; erliquiose; hepatozoonose; neosporose e hemoparasitose; lipidose hepática e pancreatite. Semanalmente, houve a apresentação de temas e casos clínicos pelos estagiários do Hospital. O autor apresentou a discussão de um caso clínico de enterite linfoplasmocítica associada a sobrecrecimento bacteriano e hipersensibilidade alimentar (Anexo 4).

1.4 Técnicas laboratoriais de Imunoparasitologia

O Estágio de treino em técnicas de Imunohistoquímica e diagnóstico sorológico ocorreu no Laboratório de Imunoparasitologia sob a orientação da Prof^a. Doutora Rosangela Zacarias Machado do Departamento de Patologia Veterinária da FCAV, de 11/05/09 a 19/05/09, num total de 54 horas. Com o objectivo de aprender e obter experiência, solicitou-se este estágio para acompanhar diversas técnicas laboratoriais com os mestrandos e doutorandos que trabalham neste departamento. O Laboratório de Imunoparasitologia da FCAV está sobretudo especializado no Diagnóstico de Hemoparasitoses. Seguindo os respectivos protocolos experimentais, colaborou-se em testes serológicos e métodos imunohistoquímicos.

Para além dos esfregaços sanguíneos corados com a técnica de coloração de Giemsa, utilizaram-se técnicas mais sensíveis e específicas utilizadas para a pesquisa de hemoparasitas, como o *Ensaio Imunoadsorvente associado às enzimas* (ELISA) e a Imunofluorescência Indirecta (IFI). Utilizou-se a reacção de IFI para detecção de anticorpos de *Babesia canis*, *Ehrlichia canis*, *Leishmania chagasi* e *Toxoplasma gondii*. Observou-se reacção de IFI positiva para anticorpos anti-*Babesia canis* (figura 5A) e anti-*Ehrlichia canis* (figura 5B).

Figura 5. Imagem de imunofluorescência indirecta positiva para anticorpos anti-*Babesia canis* (A) e anti-*Ehrlichia canis* (B) no Laboratório de Imunoparasitologia da FCAV



Usou-se o método de ELISA para detecção de Anticorpo IgG anti-*Leishmania chagasi* e a técnica de Dot-Blot – ELISA para *Toxoplasma gondii*. A técnica de Dot-ELISA é utilizada como um rastreador para saber se o antigénio funciona. É um teste de triagem qualitativo, para avaliar a reactividade do complexo Ag-Ac. Para determinar a concentração de antigénios de *Toxoplasma gondii* e *Leishmania chagasi* utilizou-se um padrão de dosagem da proteína com soroalbumina bovina. O produto colorimétrico formado pode ser visualizado com um espectrofotómetro. Fez-se ELISA para *Trypanosoma evansi* e ELISA de Competição para *Anaplasma marginale*. Realizou-se Electroforese e Western Blotting com antigénio de *Anaplasma marginale* e soro bovino.

A reacção em cadeia pela polimerase (PCR) é uma técnica de biologia molecular que foi utilizada para a pesquisa de parasitas hemáticos. Realizou-se a extracção de ADN seguida de PCR. O diagnóstico por PCR tornou possível a detecção molecular de *Ehrlichia canis* e *Babesia canis*. As leituras de produtos da PCR fizeram-se por Electroforese em Gel de Agarose para ADN ou em Gel de Poliacrilamida (SDS Page). Foram realizadas análises por PCR para as seguintes espécies: *Babesia sp.*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Hepatozoon sp.*, *Neospora caninum*, *Trypanosoma cruzi*, *T.evansi*. e *T. vivax*. Recorreu-se à técnica de Nested PCR para *Anaplasma marginale* e para *Ehrlichia canis*. Na PCR do tipo “nested”, o molde é o fragmento inicial produto da PCR. A análise de dados foi realizada com base em métodos de estatística descritiva utilizando o programa Microsoft® Excel.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA - NUTRIÇÃO DO INTESTINO, IMUNIDADE INTESTINAL E RESISTÊNCIA A PARASITAS DO INTESTINO EM CÃES

1. A FUNÇÃO DO INTESTINO NA NUTRIÇÃO DO ANIMAL

O corpo necessita de uma nutrição completa e equilibrada, definida como a que fornece todos os nutrientes essenciais, e em quantidades adequadas, de forma proporcional entre eles. Como órgão digestivo, o tracto gastrointestinal (TGI) tem um papel fundamental na extracção desses nutrientes dos alimentos e na sua libertação no corpo numa forma utilizável. Na sua capacidade de garantir a absorção dos nutrientes de que o corpo necessita, o TGI tem um papel regulador e protector. O TGI tem uma grande adaptabilidade para regular a digestão e a absorção de nutrientes, por estímulo ou inibição, quando estes se encontram em falta ou em excesso (Case, Carey & Hirakawa, 2000).

Esta função do TGI é uma importante parte da capacidade homeostática do organismo, de forma a manter o meio ambiente interno constante. Alguns exemplos gerais de adaptação são: o aumento ou diminuição na produção de enzimas digestivas, alterações na área superficial de absorção por meio do alongamento das microvilosidades intestinais, alterações na microbiota gastrointestinal (GI) e alterações hormonais na capacidade de absorção do cálcio. Tendo em conta as diversas funções do TGI, não surpreende que o sistema digestivo contenha alguns dos tecidos mais metabolicamente activos do corpo. O estômago, os intestinos, o pâncreas e o baço juntos representam menos de 6% do peso corporal, mas representam cerca de 20% do gasto total de energia do corpo e 50% do *turnover* das proteínas de todo o corpo (Laflamme, 2008).

1.1 Fisiologia do tracto gastrointestinal

Além do TGI, que inclui o estômago, o intestino delgado (ID) e o intestino grosso (IG), o sistema digestivo também é composto pelo tracto alimentar superior (boca, dentes e esófago superior), o fígado com a vesícula biliar, e o pâncreas.

Os principais factores que influenciam o esvaziamento gástrico (que no cão varia de 72 a 240 minutos) são: volume estomacal, conteúdo energético da dieta, viscosidade do alimento, temperatura, conteúdo duodenal de ácidos gordos e monossacáridos, tamanho das partículas do alimento, peso corporal, conteúdo ácido do duodeno, ingestão de água, tamanho da refeição e tipo de dieta (húmida ou seca). O tracto digestivo dos carnívoros tem um trânsito intestinal rápido, com pequeno tempo de permanência do alimento. O tempo de trânsito no ID é influenciado por aspectos físicos (hormonas, sistema nervoso) e nutricionais da dieta (características do alimento). Os cães têm um tempo de trânsito de 60 a 70 minutos e um tempo de esvaziamento deste órgão de 180 a 300 minutos. Acredita-se que em 5 horas e meia, 50% do alimento tenha completado o trânsito oro-ileal nos cães (Carciofi, 2008a).

A digestão é uma série de eventos, mecânicos, químicos e microbiológicos que visam a degradação de compostos alimentares. Os processos mecânicos incluem a mastigação e os movimentos peristálticos e têm como objectivo a redução do tamanho de partículas. A degradação química é realizada com fluidos ricos em enzimas do estômago, pâncreas e ID. A digestão enzimática visa a produção de monómeros que são absorvidos juntamente com a água, vitaminas e minerais libertados dos alimentos. Os microrganismos do IG produzem enzimas que fazem a digestão química.

1.1.1 Intestino delgado

O intestino delgado é o principal local da digestão final e da absorção de nutrientes e é essencial para a absorção de fluidos e electrólitos. O comprimento total do ID de um cão varia entre 1,8 a 4,8 metros. De forma geral, o comprimento do TGI é considerado 5 vezes maior do que o comprimento corporal em cães. Em comparação com outras espécies animais, os cães apresentam um tracto intestinal relativamente curto.

O ID está dividido em três partes: duodeno, jejuno e íleo. O jejuno ocupa a maior parte do comprimento do ID. Todas as partes do ID têm a sua função na digestão, mas as contribuições específicas da parte proximal (a primeira parte) e da distal (a parte mais distante) são diferentes. Dentro do intestino, a superfície mucosa cria diversas criptas que aumentam a área de superfície. Sobre estas criptas existem vilosidades, que se encontram cobertas por células epiteliais da mucosa. Na extremidade destas células há microvilosidades, invaginações da superfície celular, que aumentam ainda mais a área superficial dos intestinos. A altura das vilosidades e criptas mucosas é maior no duodeno e jejuno proximal, onde ocorre a absorção activa, e menor no íleo. A área total de superfície para digestão e absorção é 400 a 600 vezes maior do que um tubo simples de tal forma que o ID canino com 4 metros de comprimento tem uma área superficial de 100m^2 . Esta área superficial aumentada eleva significativamente a capacidade digestiva e absorvente dos intestinos (Laflamme, 2008).

As células epiteliais que revestem as vilosidades e as criptas são os enterócitos, que são células altamente especializadas nos processos de absorção. Na superfície luminal dos enterócitos está presente uma membrana de microvilosidades (MVM) ou “bordadura em escova”, que contém enzimas necessárias para a digestão final e absorção de nutrientes (German & Zentek, 2006). Na base das vilosidades estão estruturas semelhantes a glândulas, que são as criptas de Lieberkühn, que são um local de proliferação de células. Dispersas entre os enterócitos, estão as células de Goblet ou células caliciformes (epiteliais glandulares) que segregam uma rica camada de muco que recobre a mucosa. Também há células endócrinas que fazem a regulação do processo digestivo.

O espaço paracelular é fechado por diferentes proteínas, que previnem a entrada de macromoléculas. Na camada mucosa existe o glicocálice, constituído por carboidratos e

proteínas, que cobre a MVM. O glicocálice tem uma intensa actividade enzimática e quebra as macromoléculas em unidades absorvíveis. Ele proporciona ambiente específico para as bactérias associadas à parede intestinal. A superfície intestinal é assim um microambiente formado por glicocálice, muco e uma camada de água estacionária (Cunningham, 2004). Proteínas transportadoras ajudam no transporte de aminoácidos, monossacáridos e electrólitos. O *turnover* de enterócitos e proteínas das microvilosidades é influenciado por factores do lúmen, como enzimas pancreáticas, sais biliares e bactérias.

A maturação dos enterócitos ocorre durante o processo de migração da cripta para a extremidade da vilosidade, sendo dependente de estímulos para a sua diferenciação. O número e tamanho das vilosidades dependem do número de células que as compõem. Assim, quanto maior o número de células, maior o tamanho da vilosidade e, por consequência, maior a área de absorção de nutrientes. Dessa forma, a absorção somente se otimizará quando houver integridade funcional das células das vilosidades. Outro factor relevante para a absorção dos nutrientes é a quantidade de microvilosidades existentes nos enterócitos. O número de microvilosidades actua como um amplificador de área para a absorção de nutrientes (Gomes, 2009).

Os enterócitos expostos no lúmen intestinal são células polarizadas com duas membranas distintas. Anexadas na membrana apical estão numerosas enzimas para os estágios finais da hidrólise e transportadores para os nutrientes resultantes. Após absorção, os nutrientes saem dos enterócitos através de outra série de transportadores presentes na outra membrana (basolateral) e são recolhidos pelos vasos sanguíneos e lacteais (linfáticos) na lâmina própria da mucosa. Apesar de serem mais conhecidas as funções digestivas da membrana apical, a regulação dos processos na membrana basolateral desempenha um papel importante na entrega de nutrientes para o organismo (Buddington, 1996).

A mucosa intestinal dos mamíferos é uma das que mais rapidamente faz a replicação dos tecidos no corpo. Por exemplo, estudos cinéticos em roedores demonstram que o epitélio do ID é completamente substituído a cada 2 ou 3 dias. No ID as células estaminais localizadas na região das criptas diferenciam-se em enterócitos, células enteroendócrinas e células de Goblet. Estas células especializadas migram de forma ascendente ao longo das vilosidades intestinais e eventualmente sofrem apoptose ou são expulsas para o lúmen intestinal. As células de Paneth, cuja função parece envolver a defesa de barreira contra microorganismos do lúmen, movem-se para baixo, na região da base das criptas. O *turnover* do ID e das células do cólon depende de: taxa de proliferação das células estaminais da mucosa intestinal, migração ao longo do eixo das vilosidades das criptas no ID, e morte celular via apoptose. A apoptose é uma chave reguladora do *turnover* normal da mucosa intestinal. (Ziegler, Evans, Estívariz & Jones, 2003). A vilina é uma proteína actina reguladora expressa por todas as células do epitélio intestinal bem como pelas glândulas exócrinas associadas com o TGI. Num estudo de Wang et al. (2008), foi demonstrado pela primeira vez que a

vilina é uma proteína anti-apoptótica específica da célula epitelial, desempenhando um papel na sua sobrevivência e homeostase. A sua ausência predispõe o rato a uma colite promovida pela apoptose.

1.1.1.1 Digestão e absorção do alimento

A digestão no ID pode dividir-se em dois processos: intraluminal e epitelial. Ela é facilitada pelas enzimas do pâncreas, dos ácidos biliares do fígado (armazenados, concentrados e libertados pela vesícula biliar) e pelas enzimas produzidas pelas próprias células intestinais. Os cães adaptaram-se a uma digestão de dietas concentradas, de baixa fibra, com elevada proteína e gordura. Assim, o processo digestivo no tracto digestivo superior, sobretudo no ID, é muito importante. Os cães e os gatos estão bem preparados para digerir diferentes fontes de gordura dietéticas de forma altamente eficiente. O processo digestivo intraluminal é suportado por uma grande diversidade de actividades enzimáticas da mucosa intestinal. As enzimas digestivas intraluminais, quer a pepsina das secreções gástricas ou as diferentes proteases, amilases e lipases do pâncreas permitem a digestão dos alimentos (Zentek, 2008). A actividade enzimática na camada de muco quebra as grandes moléculas libertadas do lúmen intestinal em pequenas unidades, que podem ser absorvidas por processos de transporte activo ou passivo. As proteínas transportadoras ajudam no transporte de aminoácidos, monossacáridos e electrólitos. O desenvolvimento da digestão enzimática é determinado pela espécie, raça, idade, dieta e factores individuais.

O controlo hormonal da digestão no ID envolve diversos componentes. A secretina é produzida pela mucosa da porção superior do duodeno, em resposta à entrada do quimo (massa gástrica semi-líquida) ácido no duodeno. Ela estimula a libertação de bicarbonato pelo pâncreas e controla a taxa de fluxo biliar da vesícula biliar. A colecistoquinina também é libertada por esta parte da mucosa intestinal, em resposta à presença de gorduras na massa alimentar. Esta hormona estimula a contracção da vesícula biliar, ocasionando a libertação de bÍlis no lúmen intestinal. A colecistoquinina, também denominada pancreozimina, estimula a secreção de enzimas pancreáticas e aumenta a disponibilidade de cálcio para os linfócitos (Case et al., 2000).

Juntamente com a função digestiva, o intestino e os órgãos digestivos anexos representam uma grande parte do sistema endócrino, e muitos tipos de células endócrinas foram identificados nos intestinos de cães e gatos. As hormonas com origem no TGI são essenciais para a regulação do processo digestivo e do metabolismo de todo o corpo. É importante saber como as funções do intestino, digestivas, imunitárias, endócrinas e nervosas interagem, bem como o impacto da nutrição nas funções endocrinoimunológicas. Williams, Baskin e Schwartz (2009) descobriu em ratos, que um dos sinais fisiológicos activos da saciedade é o GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), secretado pelo intestino distal em resposta à ingestão de nutrientes. Estudos em cães adultos demonstraram que o aumento

da osmolaridade é suficiente para estimular a absorção jejunal de electrólitos e água, e que a estimulação física da mucosa causa hiperémia. As vias reguladoras destes mecanismos incluem hormonas e sinais neurais.

1.1.1.1.1 Digestão proteica

A digestão das proteínas inicia-se no estômago pelas endopeptidases pepsina e tripsina. A pepsina é desactivada assim que passa ao duodeno. A digestão proteica no ID é feita pelas enzimas pancreáticas e da MVM. Os péptidos e os aminoácidos livres são libertados pelos processos digestivos e os pequenos péptidos e aminoácidos são absorvidos por transportadores específicos na MVM. As proteases pancreáticas, que dividem as proteínas e os polipéptidos em partículas menores atacando diferentes porções da proteína, incluem tripsinogénio, quimiotripsinogénio, carboxipeptidases, aminopeptidases, nuclease e elastase. Várias destas enzimas são segregadas na forma inactiva e são activadas pela acção de outros componentes no ID, depois da sua libertação. O tripsinogénio é activado pela enteroquinase para formar a enzima activa, a tripsina, que por sua vez vai activar outras proteases pancreáticas. A tripsina hidroliza apenas ligações básicas que envolvem os aminoácidos lisina ou arginina. As quimiotripsinas activas dividem as proteínas em aminoácidos aromáticos, bem como a metionina, leucina e asparagina. As carboxipeptidases e as aminopeptidases quebram os aminoácidos das extremidades das proteínas. A elastase hidroliza especificamente as proteínas do tecido conjuntivo fibroso, e aquelas que também são hidrolizadas pela tripsina e quimiotripsina (German & Zentek, 2006).

Os produtos finais da digestão luminal de proteínas são pequenos péptidos e alguns aminoácidos livres. A digestão final de proteínas ocorre na MVM ou no citoplasma dos enterócitos, resultando na libertação de aminoácidos livres na corrente sanguínea portal. Entretanto, as células intestinais aproveitam uma grande parte destes aminoácidos como fonte de energia, fazendo com que apenas metade das proteínas digeridas seja libertada pelo fígado para uso pelo resto do corpo. Os aminoácidos mais simples e alguns dipéptidos e tripéptidos são absorvidos por transporte activo com transporte de sódio, utilizando uma proteína transportadora específica. As pequenas moléculas de péptidos absorvidas na célula são imediatamente hidrolizadas até unidades simples de aminoácidos, antes de serem libertadas na circulação portal. Os aminoácidos são absorvidos nos capilares vilosos e a partir daí, penetram na veia porta que transporta os nutrientes até ao fígado (Laflamme, 2008).

O ID desempenha um papel importante no catabolismo da glutamina arterial e dos aminoácidos da dieta. A maior parte da glutamina e quase todo o glutamato e aspartato na dieta são catabolizados na mucosa intestinal. Esta mucosa também tem um papel na degradação da arginina, prolina e aminoácidos de cadeia ramificada na dieta, de tal forma

que 30 a 50% dos aminoácidos dietéticos não estão disponíveis aos tecidos extra-intestinais (Wu, 1998).

1.1.1.1.2 Digestão de carboidratos

A digestão de carboidratos ocorre predominantemente no ID. Amido e glicogénio são cadeias longas de glicose, unidas por uma ligação α entre as moléculas. A digestão intraluminal é facilitada pela α -amilase pancreática, que quebra a ligação α directa. Contudo, ela não pode quebrar ligações em pontos de ramificações, nem pode quebrar o açúcar final. Assim, esta enzima deixa pequenos complexos de dois ou três açúcares (maltose ou maltotriose), ou açúcares com ramificações, chamados de dextrinas-limite. As enzimas da MVM incluem: sacarase, lactase, maltase, isomaltase (ou α -dextrinase, que hidroliza as dextrinas-limite através da remoção sequencial de moléculas de glicose). A absorção final de glicose ocorre via transporte activo facilitado com sódio, com libertação de glicose na corrente sanguínea portal. A maltose e outros dissacáridos da dieta (lactose e sacarose) são digeridos pelas enzimas da MVM em monossacáridos, que são depois absorvidos por transportadores específicos ou por transporte facilitado. Os monossacáridos são então transportados através da membrana basolateral até à circulação portal (Laflamme, 2008).

1.1.1.1.3 Digestão de gorduras

A digestão de gorduras é mais complexa do que a das proteínas e dos carboidratos. Inclui as seguintes etapas: digestão intraluminal, solubilização micelar, permeabilização desde o lúmen até à célula, re-esterificação intracelular, formação de quilomícrons, e transporte via circulação linfática. Para uma digestão completa, são necessários lipase, colipase e fosfolipase A₂ do pâncreas, bem como ácidos biliares que são produzidos pelo fígado, e depois armazenados e libertados pela vesícula biliar. O pH no ID (duodeno e jejuno) é alcalino, devido à secreção da glândula epitelial e de bicarbonato pelo suco pancreático. A bÍlis é produzida no fígado, armazenada e concentrada na vesícula biliar, e tem o seu pico de libertação 30 minutos após a refeição, em resposta à presença de lípidos e seus produtos de digestão no duodeno. A principal função da bÍlis no ID consiste na emulsificação e digestão de lípidos e na activação de certas lipases. A maior parte da digestão de triglicéridos (principal forma da gordura da dieta) começa com a emulsificação das gorduras pelos ácidos biliares, criando partículas minúsculas, solúveis em água, que podem ser digeridas pelas enzimas pancreáticas. As gorduras e ácidos gordos (AG) não são solúveis em água e, por isso, não são facilmente transportados. Para facilitar o transporte, sais biliares, lecitina e colesterol da bÍlis combinam-se para formar micelas com as gorduras parcialmente digeridas. As micelas (que contêm ácidos biliares, monoglicéridos, diglicéridos e AG de cadeia longa) são solúveis em água e facilitam a transferência de AG livres e monoglicéridos para a MVM, onde estas substâncias são absorvidas pelas células

intestinais. Ao entrarem nas células, os AG e os monoglicéridos são transformados novamente em triglicéridos. Este processo é activo, consome energia e resulta na produção de quilomícrons (constituídos por triglicéridos, colesterol e apoproteínas). Depois, estes quilomícrons solúveis na água e revestidos de proteínas, entram nos vasos quilíferos intestinais e são transportados pelo sistema linfático para a corrente sanguínea sistémica. O quilomícron é metabolizado e no fígado sobram partículas que dão origem a lipoproteínas de densidade muito baixa. Isto difere de outros nutrientes, que são transportados directamente para o fígado pela corrente sanguínea portal. Todos os AG com mais de 16 carbonos de comprimento são absorvidos e transportados dessa forma (German & Zentek, 2006).

Os AG de cadeia mais curta, como os que se encontram em triglicéridos de cadeia média (TCM), podem passar por um processo digestivo e de absorção mais simples via corrente sanguínea portal. Os TCM podem ser parcialmente hidrolizados pela lipase gástrica na ausência da lipase pancreática. Enquanto os triglicéridos de cadeia longa (16 ou mais carbonos) são digeridos de forma limitada pela lipase gástrica, os triglicéridos de cadeia curta e média (cadeia de até 12 carbonos) são rapidamente hidrolizados em diglicéridos e AG livres pela lipase gástrica. Os diglicéridos são depois digeridos no ID, antes da absorção. No entanto, os triglicéridos de cadeia curta e média podem ser absorvidos para a corrente sanguínea ao longo da mucosa gástrica. Aqui ligam-se à albumina e são levados para o fígado, onde são oxidados como fonte de energia. Isso é fundamental em animais recém-nascidos e pode ser importante em certos tipos de doenças gastrointestinais que comprometem a digestão normal de gordura. Comparado com outras espécies, os cães apresentam um nível mais elevado de lipase gástrica. Os TCM são solúveis em água, e portanto, não necessitam de sais biliares para emulsificação. Além disso, após a absorção, os TCM são sobretudo oxidados para energia, em vez de serem armazenados no tecido adiposo. Assim, os TCM podem constituir uma fonte de energia alternativa em animais cuja digestão ou absorção de gorduras esteja comprometida (Laflamme, 2008).

Macrominerais e microelementos são absorvidos, sob a forma ionizada, sobretudo no ID, mas o IG também pode fazer parte deste processo. A absorção do cálcio activo está sujeita a mecanismos reguladores mediados pela vitamina D, paratormona e calcitonina. Estes mecanismos homeostáticos permitem ao organismo adaptar-se a diferentes consumos nas dietas, dentro de certos limites. Por exemplo: a absorção do cálcio dum fonte altamente disponível pode variar entre aproximadamente 30% a mais de 95%, dependendo da necessidade do animal. Contudo, em cães, parte do cálcio da dieta é absorvido por processos passivos. A absorção de fósforo parece ser regulada por semelhantes mecanismos. O magnésio é absorvido sem regulação homeostática e por isso, os seus níveis no sangue têm uma grande variação. Sódio, potássio e cloro são maioritariamente absorvidos no ID (a sua taxa de absorção pode exceder os 90%) (German & Zentek, 2006).

Os microminerais são na sua maioria absorvidos no ID, mas o cólon também pode contribuir para a sua absorção. As taxas de absorção do zinco, ferro e manganésio estão sujeitas a mecanismos reguladores. Foram demonstrados sistemas de transporte activo para o manganésio e o cobre. Outros elementos são absorvidos por difusão passiva (Case et al., 2000).

As vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) solubilizam-se nas micelas e depois são absorvidas mediante difusão passiva através da fase lipídica da MVM. Em geral, quando existe uma absorção lipídica normal, existe uma absorção normal de vitaminas lipossolúveis.

As vitaminas hidrossolúveis, em especial as do complexo B, são absorvidas por difusão passiva, transporte facilitado ou activo. Algumas podem ser absorvidas mediante um processo activo quando os níveis da dieta são baixos. A vitamina B12 (cobalamina) é a única que requer a presença de um factor intrínseco para a sua adequada absorção. Após a ingestão, a vit. B12 é libertada da proteína da dieta no estômago. Então liga-se a uma proteína de ligação não específica. No ID, a cobalamina transfere-se para um factor intrínseco (IF) que é sintetizado no pâncreas. O complexo cobalamina-IF passa através do intestino até ao ID distal, onde a cobalamina é transportada através da mucosa até à circulação portal. O folato (vit. B9) está presente na dieta numa forma conjugada (com resíduos de glutamato). Este conjugado é digerido pela folato-deconjugase, uma enzima da MVM, que remove quase todos os resíduos, antes da absorção via transportadores específicos situados no ID médio (German & Zentek, 2006).

1.1.1.2 Microbiologia do ID

Logo após o nascimento, as superfícies mucosas dos animais, que, em condições fetais são estéreis, rapidamente são colonizadas por diversos microrganismos, tornando-se um ecossistema de alta complexidade com cerca de 10^6 UFC (unidades formadoras de colónias) por mL no ID, pertencentes a mais de 400 espécies diferentes. Em mamíferos, incluindo as espécies de animais de companhia, a colonização da mucosa intestinal inicia-se com o fornecimento do colostro e leite materno. As primeiras experiências dietéticas, a exposição a microrganismos e a exploração do ambiente por estes animais contribuem para a formação e estabelecimento da microbiota intestinal. A nutrição subsequente, para o resto de sua vida, ditará as mudanças na composição desta microbiota, incluindo o estabelecimento ou prevenção de doenças digestivas (Gomes, 2009).

O ID dos cães possui uma população microbiana simples. No duodeno e jejuno encontram-se, predominantemente, *Streptococcus* e *Lactobacillus* ($<10^4$ /mL) e, no íleo, *Escherichia coli* e bactérias anaeróbias ($<10^6$ /mL). A baixa densidade de microrganismos é resultado, principalmente, da influência da acidez gástrica e da bÍlis que proporcionam um ambiente desfavorável à proliferação dos microrganismos (National Research Council [NRC], 2006). As populações microbianas aumentam quantitativamente do duodeno ao cólon. A eubiota

residente é parte integrante da saúde do TGI, influencia o desenvolvimento da sua microanatomia, ajuda no processo digestivo, estimula o desenvolvimento do sistema imunitário entérico e pode proteger da invasão patogénica. Os cães saudáveis são imunologicamente tolerantes a esta microbiota estável e a perda de tolerância contribui para a patogénese de enteropatias crónicas, como a doença inflamatória intestinal (German & Zentek, 2006).

Existem diversos mecanismos de regulação endógena da população microbiana como: a motilidade intestinal, disponibilidade do substrato e a imunidade local. Outra forma de controlo microbiano são as diversas secreções bacteriostáticas e bacteriocidas, como a gástrica ácida, a biliar e as pancreáticas. O suco pancreático tem actividade antimicrobiana, contendo uma proteína que é bactericida contra *Escherichia coli* e *Salmonella*, e que é bacteriostática contra *Staphylococcus*. A microbiota indígena utiliza resíduos alimentares, controla a concentração de oxigénio e produz factores antimicrobianos (Carciofi, 2008a).

Os microrganismos presentes no TGI mantêm relações simbióticas ou antagónicas, nutrindo-se dos componentes de alimentos não digeridos e das secreções do TGI. Podem encontrar-se associados intimamente com o epitélio ou livres no lúmen intestinal. Em condições normais, estas populações encontram-se em equilíbrio. No entanto, em condições de *stress* (doença, antibioterapia, mudança da dieta, alterações climáticas ou qualquer outra situação desfavorável) as populações comensais tendem a diminuir e as nocivas a proliferar. Este desequilíbrio é chamado de *disbiose*, e reflecte-se negativamente na saúde do animal (Gomes, 2009). Nas situações de desequilíbrio entre bactérias benéficas e patogénicas, há interferência nas necessidades nutricionais do hospedeiro pelo aumento da velocidade de renovação dos enterócitos e diminuição da altura das vilosidades. Estes factores determinam aumento na profundidade das criptas e espessura da mucosa intestinal, aumento na velocidade de passagem da digesta e, por conseguinte, diminuição da absorção dos nutrientes. Além disso, a população microbiana indesejável compete com o hospedeiro por nutrientes presentes no lúmen intestinal, resultantes do processo digestivo. Dessa forma a manutenção do estado de *eubiose*, ou seja, o estabelecimento de uma microbiota estável e benéfica ao tracto digestivo, é factor chave na preservação da saúde do animal (Wenk, 2006).

1.1.2 Intestino Grosso

É um órgão curto nos cães (cerca de 0,6m), constituído pelo ceco, cólon e recto. Os cães possuem cólon simples, não saculado e com desenvolvimento cecal reduzido. O cólon divide-se em três secções: ascendente, transversa e descendente. Tem como funções a absorção de água e electrólitos, a fermentação da matéria orgânica não digerida e não absorvida pelo ID, e armazenamento de fezes. É assim um ambiente de suporte para a fermentação de compostos que escapam à digestão enzimática e local de absorção de

metabolitos bacterianos. O tempo de residência médio no IG é de 12 horas. A mucosa do IG tem uma superfície lisa, sem vilosidades, e é constituída pelas criptas de Lieberkühn, que têm células de absorção e secreção. As suas células epiteliais secretam apenas muco alcalino que é importante para a protecção da mucosa, sua lubrificação e para inactivar ácidos da fermentação (Carciofi, 2008a).

As secreções intestinais representam uma quantidade de fluidos que entra no TGI quase cinco vezes maior do que a água ingerida. A maior parte (cerca de 90%) da água é reabsorvida no ID. Ainda que uma grande quantidade de água seja reabsorvida no ID, o material que entra no cólon tem consistência líquida. Grande parte da água restante e muitos electrólitos, principalmente sódio, potássio e cloro, são absorvidos no cólon, formando-se material fecal semi-sólido a sólido, à medida que os restos se aproximam da extremidade rectal do cólon distal. Esta absorção final da água é um processo activo que envolve co-transporte de sódio e de cloro. Outras substâncias podem ser substituídas pelo ião cloro de carga negativa (Cunningham, 2004). Entre elas encontram-se os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC). Os AGCC são produzidos a partir da fermentação bacteriana de fibras da dieta que entram no íleo e no cólon. As fibras dietéticas não são digeríveis pelas enzimas digestivas do animal, mas as fibras fermentáveis podem ser digeridas por bactérias no íleo e no cólon para produzir AGCC, que são facilmente absorvidos. A microbiota intestinal no íleo e no cólon de cães produz AGCC, que nutrem as células do cólon, facilitam a absorção de água e, através de várias formas, ajudam a prevenir a proliferação de bactérias potencialmente patogénicas.

1.1.2.1 Fermentação no IG

A proporção relativa dos produtos da fermentação gerados depende de: composição da microbiota, interações metabólicas entre bactérias, nutrientes disponíveis, tempo de trânsito intestinal e factores do hospedeiro (idade, estado imunitário, genética). Os principais substratos para a microbiota presentes no IG incluem os próprios componentes dietéticos que não foram digeridos ou absorvidos no ID. A fermentação no IG é repartida: o amido, polissacáridos não amiláceos, açúcares e oligossacáridos são fermentados no cólon proximal; as proteínas, enzimas endógenas e muco no cólon distal. Em diferentes regiões do TGI estão presentes grupos específicos de microrganismos capazes de produzir grande diversidade de compostos com diversos efeitos na fisiologia intestinal e sistémica. Estes grupos produzem enzimas capazes de actuar metabolicamente no intestino e na catalização de substâncias em compostos que podem ser benéficos ou nocivos ao hospedeiro.

A capacidade metabólica das bactérias intestinais é extremamente diversa. Qualquer composto ingerido ou qualquer substância que entre no lúmen intestinal através do tracto biliar, sangue ou directamente por secreção no lúmen, é um substrato em potência para a fermentação ou transformação bacteriana (Teshima, 2003). Embora não se conheça bem a

actividade enzimática na maioria dos grupos bacterianos intestinais, acredita-se que a degradação de materiais altamente polimerizados seja, neste órgão, uma actividade cooperativa, com a participação de vários grupos bacterianos. Os principais géneros envolvidos na degradação dos poli e oligossacáridos são os *Bacterioides* e *Bifidobacterium*. O grande número de bactérias presentes contribui significativamente para a fermentação, no cólon, de carboidratos complexos e proteínas levando à produção de AGCC, considerados benéficos, e vários componentes putrefactivos, considerados tóxicos (aminas biogénicas, amónia, indol e fenol). A proporção relativa em que os supracitados compostos são produzidos está directamente relacionada com o balanço de bactérias e de substratos disponíveis no cólon. Quando alcançam o IG, a maioria dos oligossacáridos não digestíveis são hidrolisados a monossacáridos e, posteriormente, metabolizados num processo fermentativo por bactérias anaeróbias presentes no IG. Apesar dos produtos da fermentação intestinal de proteínas serem geralmente considerados tóxicos à saúde humana e animal, os produtos da fermentação de carboidratos, os AGCC, podem contribuir positivamente na digestão e metabolismo do hospedeiro, além de poder atenuar os efeitos negativos dos produtos gerados pela degradação das proteínas (Gomes, 2009).

1.1.2.2 Microbiologia do IG

A microbiota do cólon dos cães apresenta uma população de microrganismos heterogénea, complexa e dinâmica. Segundo um estudo de Vanhoutte, Huys, Brandt, Fahey e Swings (2005) a densidade das bactérias presentes no IG pode alcançar 10^{10} por grama de fezes na matéria seca, sendo composta principalmente por *Streptococcus*, bifidobactérias, lactobacilos, *Bacterioides* e *Clostridium*. Há um grande número de bactérias anaeróbias, que fermentam restos alimentares e secreções endógenas que escapam do ID. Acredita-se que a microbiota benéfica pode auxiliar a digestão e absorção de nutrientes, produz vitaminas que serão utilizadas pelo hospedeiro e diminui, por exclusão competitiva, a proliferação de agentes patogénicos. Entre estes géneros de bactérias comensais, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são dos mais considerados e estudados. As bactérias nocivas, por outro lado, podem causar inflamações na mucosa intestinal, gerar metabolitos tóxicos e proporcionar o aparecimento de doenças, como é o caso da *Escherichia coli*, *Clostridium*, *Staphylococcus* e *Salmonella*.

Estudos indicam que a microbiota do cólon contribui para o seu funcionamento normal, e também participa significativamente no desencadeamento ou prevenção de várias doenças pela biotransformação de diversos compostos da ingesta, ou mesmo endógenos, em derivados benéficos ou prejudiciais. Assim, a eubiota produz AGCC (acético, propiónico e butírico) e ácido láctico. Estes ácidos orgânicos diminuem o pH fecal, favorecendo a inibição das bactérias patogénicas e estimulam a proliferação de enterócitos, o que favorece a capacidade de absorção intestinal de nutrientes. O contrário ocorre em situação de *disbiose*,

quando o aumento da população microbiana indesejável pode levar à diminuição da absorção de nutrientes, aumento da espessura da mucosa e da velocidade de passagem da digesta, além de aumentar a produção de amins biogénicas, amónia e gases, que são prejudiciais à integridade da mucosa e à saúde intestinal (Gomes, 2009). Verifica-se, assim, que a adição de carboidratos fermentáveis à dieta de animais de companhia é importante para que haja um adequado suprimento de matéria orgânica para o IG, sem a qual podem ocorrer efeitos negativos na digestão pós-ileal resultante de alterações na microbiota do lúmen deste órgão (Carciofi, 2005; NRC, 2006). Esta medida aumenta a função de barreira da mucosa intestinal e diminui o risco de translocação bacteriana e septicémia, demonstrando que são componentes importantes das dietas de cães e gatos. Ao formular alimentos para estas espécies é necessário considerar que o alimento deve prover nutrientes tanto para o indivíduo como para as bactérias residentes no TGI (Buddington & Sunvold, 2000).

Em suma, a microbiota gastrointestinal desempenha um importante papel nas funções fisiológicas do hospedeiro. Entre estas funções estão: protecção contra infecção intestinal; diminuição do pH intestinal; diminuição no número de bactérias intestinais putrefactivas e patogénicas; melhoria da função intestinal; estímulo da resposta imunitário local e sistémica (Bazolli, 2008). A microbiota residente influencia a estrutura e função da mucosa intestinal. As bactérias aderentes à mucosa do IG influenciam a capacidade endocítica e hidrolítica intracelular, melhorando a degradação de antigénios presentes no lúmen intestinal através da regulação do sistema imunitário (sobretudo imunoglobulina A), com melhor funcionamento da mucosa e do seu potencial anti-inflamatório (Carciofi, 2008a)

A microbiota residente pode ter efeitos protectores adicionais de forma directa e indirecta. Os microorganismos do tracto digestivo normalmente agem de forma competitiva contra potenciais invasores, evitando que eles adiram ao epitélio GI. A microbiota GI pode estimular a expressão de glicoconjugados epiteliais específicos em superfícies luminiais, que podem actuar como receptores para a aderência bacteriana. A especificidade destes receptores pode influenciar o tipo de bactérias que se podem ligar a determinada célula. Além disso, a microbiota GI influencia a camada de muco que cobre as células epiteliais dos intestinos (Deplancke & Gaskins, 2001). Assim, a capacidade de defesa do muco, que se deve em parte à sua capacidade para prender bactérias patogénicas, pode ser comprometida. Quando se elimina a microbiota natural do intestino ou a sua composição é alterada drasticamente, podem ocorrer diversas doenças, incluindo infecções, inflamação intestinal e alergias (Benyacoub, 2007).

A colonização bacteriana do TGI é específica de cada espécie, varia individualmente e também depende da composição da dieta. A colonização microbiana começa após o nascimento e a composição da microbiota intestinal aproxima-se do espectro dos adultos durante as primeiras semanas de vida. Investigando os efeitos, com o avançar da idade, na

microbiota luminal de cães de raça Beagle, parece que o impacto da idade é mais pronunciado no IG do que no estômago ou no ID (Benno, Nakao, Uchida & Mitsuoka, 1992).

2. O PAPEL DA DIETA NA NUTRIÇÃO DO INTESTINO

A mucosa intestinal apresenta as maiores taxas de multiplicação e renovação celular de todo o organismo, o que demonstra a grande importância do fornecimento de nutrientes para o intestino. As células intestinais obtêm grande parte da sua nutrição através do lúmen intestinal e outra parte pelo fluxo sanguíneo. A absorção de nutrientes directamente do lúmen intestinal corresponde a 50% das necessidades energéticas dos enterócitos e 70% das necessidades energéticas dos colonócitos, sendo o restante suprido pela corrente circulatória (Brunetto, 2009). A nutrição tem, assim, impacto significativo no TGI de animais saudáveis e doentes, com especial importância para a função do intestino e do sistema imunitário associado ao TGI. A entrada de nutrientes no lúmen intestinal permite a nutrição das próprias células intestinais e a presença desses nutrientes é um estímulo trófico para a mucosa intestinal, permitindo maiores taxas de replicação e diferenciação celular, com formação de uma melhor membrana mucosa, maior capacidade de absorção de nutrientes e defesa contra a penetração de antigénios. Mantém a integridade da mucosa ao evitar a atrofia do intestino, o comprometimento imune e a translocação bacteriana (Brunetto, 2009). O comprimento total dos intestinos, a altura das vilosidades e a profundidade da cripta são influenciados por diversos factores ligados à dieta. A camada única de células epiteliais que recobre os intestinos desde as criptas às extremidades das vilosidades, forma uma lâmina contínua por todo o órgão. Estas células são constantemente renovadas a partir de células-tronco nas criptas, de forma que as células epiteliais (enterócitos) do intestino são substituídas a cada 3 dias. Esta rápida regeneração ajuda o intestino a cicatrizar uma lesão com rapidez, mas o *turnover* contínuo de células exige uma grande ingestão de nutrientes pelo hospedeiro. Estas células usam 10 a 20% do gasto total de energia do corpo e utilizam até 50% do *turnover* proteico corporal de alguns aminoácidos essenciais (Laflamme, 2008). Além disso, o uso de aminoácidos da dieta pelo ID pode ter um efeito substancial sobre a disponibilidade sistémica dos aminoácidos essenciais. Por exemplo, a oxidação intestinal da lisina corresponde a um terço da oxidação total da lisina do corpo e mais de 90% da glutamina e do glutamato da dieta são utilizados no TGI (Schoor, Reeds & Stool, 2002). Portanto, os intestinos são metabolicamente activos, e são altamente sensíveis à disponibilidade de nutrientes essenciais.

As capacidades funcionais totais do intestino para hidrolizar e absorver os constituintes dietéticos são fundamentais para o organismo. O intestino dos vertebrados pode compensar alterações qualitativas e quantitativas na ingestão da dieta, pela adaptação de estrutura e funções intestinais. Estas respostas adaptativas podem ser caracterizadas em três situações. Durante a evolução das espécies, as características intestinais adaptaram-se

para uma dieta natural. De forma semelhante, durante a história de vida dos mamíferos, o intestino altera-se para acompanhar a troca do leite para uma dieta adulta, que é diferente na sua composição. Isto é exemplificado pelas alterações de actividades da lactase e α -glicosidase durante o desenvolvimento de cães e gatos. Finalmente, as mudanças na composição da dieta geram alterações rápidas e reversíveis nas características intestinais (Buddington, 1996).

2.1 Nutrição trófica e citoprotectora para o intestino

Há pesquisas que estão a definir potenciais funções terapêuticas para nutrientes específicos e compostos derivados da dieta no *turnover* da mucosa intestinal, sua reparação e adaptação depois de uma ressecção massiva do intestino, e a sua função de barreira. Entre eles incluem-se arginina, glutamato, glutamina, glutatona, glicina, vitamina A, zinco e lípidos específicos. Estudos estão a definir o papel destes nutrientes como agentes tróficos e citoprotectores e a sua interacção com os factores de crescimento endógenos e exógenos no intestino. O papel e a regulação da microbiota endógena intestinal na produção de AGCC a partir de fibras derivadas da dieta e outros compostos derivados da dieta, e os efeitos destes agentes na função do intestino estão também cada vez mais a ser elucidados (Ziegler et al., 2003)

2.2 Efeitos do estado nutricional e via de nutrição na mucosa intestinal

A má nutrição generalizada, a depleção proteica, ou deficiências de nutrientes específicos (incluindo ácidos gordos essenciais, zinco, vitamina A, folato, vitamina B12) inibem o crescimento e *turnover* da mucosa intestinal. Durante períodos de fome extrema ou má nutrição calórico-proteica severa, a mucosa entérica e as camadas musculares atrofiam num grau desproporcionado comparado com as alterações na massa e peso de outros tecidos. A má nutrição também é associada com capacidades digestivas/absortivas alteradas ou diminuídas das células intestinais. A má nutrição induzida por privação de alimento por 1 ou 3 dias em ratos causa um decréscimo significativo na altura das vilosidades e/ou profundidade da cripta no jejuno, íleo, e em menor extensão no cólon (Ziegler et al., 2003). Além disso, a privação de alimento e outras formas de má nutrição energético-proteica são associadas com debilidade celular da mucosa intestinal, marcada pelos níveis diminuídos de glutatona (GSH) reduzida, aumento da permeabilidade a macromoléculas, translocação bacteriana aumentada a partir do lúmen, e estimulação da apoptose das células epiteliais. A privação de alimento também reduz significativamente a actividade específica e a expressão de certas enzimas digestivas na mucosa do ID. A realimentação via nutrição enteral resulta numa estimulação rápida do ID e numa extensão menor no crescimento da mucosa do colón, estimula o estado redox de GSH na mucosa, aumenta a expressão das enzimas

digestivas e transportadores de nutrientes, e normaliza a função de barreira intestinal (Ziegler et al., 2003).

A via de nutrição e a complexidade da dieta influenciam a proliferação celular intestinal e as funções de barreira, bem como a composição da microbiota fecal. A nutrição parenteral e a provisão de dietas enterais elementares ou semi-elementares (por ex., contendo aminoácidos livres e açúcares simples) estão associados com a atrofia da mucosa e aumento da translocação bacteriana luminal. Isto ocorre apesar da provisão adequada de micro e macronutrientes, presumivelmente porque estes procedimentos não estimulam adequadamente factores importantes para a renovação das células intestinais e/ou fornecem quantidades inadequadas de nutrientes específicos. Os efeitos atrofiantes da nutrição parenteral ou de dietas enterais elementares são rapidamente revertidos quando as dietas enterais contendo proteínas, carboidratos complexos e fibras são administradas. Outros benefícios associados à nutrição enteral são o aumento da IgA intraluminal, a regulação na produção de mediadores inflamatórios e a redução da virulência bacteriana, conseqüentes à menor expressão de adesinas (Brunetto, 2008a).

A presença intraluminal de alimento relaciona-se com a maior produção de colecistoquinina, que por sua vez aumenta o cálcio disponível para os linfócitos, servindo como co-factor de multiplicação. A quantidade e a qualidade do alimento consumido regulam hormonas gastrointestinais, que são importantes no desenvolvimento e reparação do intestino, incluindo a gastrina, o factor de crescimento epidérmico (EGF) e o factor de crescimento I associado à insulina (IGF-I). O leite é uma fonte de nutrientes rica numa variedade de factores de crescimento tróficos do intestino incluindo hormona do crescimento (GH), IGF-I, insulina, prolactina e EGF. Estes péptidos interagem com receptores específicos da mucosa intestinal para estimular a regeneração e a função dos enterócitos e podem também ser absorvidos com efeitos sistémicos em todo o corpo (Ziegler et al., 1999). O intestino é um tecido-alvo para o IGF-I, que é estimulado por nutrientes disponíveis nas células da mucosa por via: autócrina e parácrina, do trajecto da circulação (endócrina) e do lúmen do intestino (via leite, saliva, e secreções biliares e pancreáticas). A privação de alimento em ratos diminui muito a expressão de IGF-I no plasma e no ID, sendo os níveis de IGF-I rapidamente estimulados com a realimentação. Assim, os nutrientes no lúmen são importantes para a síntese adequada de factores de crescimento locais que por sua vez, podem regular o *turnover* e a renovação das células da mucosa (Ziegler, Mantell, Chow, Rombeau & Smith, 1996).

2.3 Mecanismos de desenvolvimento intestinal e nutrição no lúmen

A presença de nutrientes no lúmen proporciona: aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico; aumento da entrega de oxigénio, nutrientes e factor de crescimento às células da mucosa intestinal; aumento da actividade neuronal intestinal e do peristaltismo; aumento das

secreções salivares, gástricas, pancreáticas, biliares e das células epiteliais intestinais; provisão de nutrientes antioxidantes presentes no alimento; criação na mucosa de factores de crescimento para acção endócrina, parácrina, e/ou autócrina. Certos factores de crescimento e nutrientes específicos podem interagir numa forma sinérgica ou aditiva para aumentar o desenvolvimento, adaptação e função de barreira da mucosa intestinal. Apesar do conhecimento da fisiologia da renovação das células epiteliais intestinais e dos factores nutricionais que a afectam, permanecem desconhecidos os mecanismos moleculares responsáveis pela regulação celular, crescimento e reparação em resposta à dieta e nutrientes específicos (Ziegler et al., 1999).

2.4 Efeitos dos Nutrientes sobre a estrutura e função do TGI

2.4.1 Proteínas e aminoácidos

O *turnover* celular ocorre aproximadamente a cada 3 dias no ID. Os enterócitos aproveitam uma grande parte dos aminoácidos como fonte de energia, fazendo com que apenas metade das proteínas digeridas seja libertada no fígado para uso pelo resto do corpo. A energia e os nutrientes necessários para ajudar no crescimento das novas células são consideráveis. As células do sistema digestivo utilizam aproximadamente 50% da proteína ingerida, e os tecidos intestinais utilizam mais de 90% do aspartato, glutamato e glutamina (Laflamme, 2008). Portanto, o TGI é altamente sensível à deficiência de proteínas ou aminoácidos. A ingestão adequada de proteínas da dieta e de aminoácidos essenciais é necessária para proteger o TGI da atrofia, que resulta em diminuição das células absorventes, alterações nas enzimas digestivas, redução nas imunoglobulinas e nas células imunológicas do intestino, e um alto risco de colonização e translocação de microorganismos patogénicos. A deficiência de proteínas dietéticas também pode levar à perda da função digestiva enzimática do pâncreas. A correcção da deficiência de proteínas permite restabelecer a função normal antes que se atinja uma fase irreversível. Os aminoácidos dietéticos são grandes fontes energéticas, obrigatórios para a manutenção e integridade da massa mucosal intestinal. Eles são precursores essenciais para a síntese intestinal de glutathione, óxido nítrico, poliaminas, nucleótidos de purina e pirimidina, e outros aminoácidos como alanina, citrulina e prolina (Wu, 1998).

2.4.1.1 Glutamina

O aminoácido glutamina (Gln) tornou-se um dos nutrientes mais estudados na pesquisa gastrointestinal, pois é um substrato em muitos processos metabólicos chave, incluindo a transferência interorgânica de nitrogénio, síntese proteica, gluconeogénese, homeostase ácido-base e biossíntese de ácidos nucleicos. A Gln é também usada como substrato energético principal pela mucosa intestinal e pelas células imunitárias ao longo do corpo, incluindo as do sistema imunitário associado ao intestino. A Gln é um aminoácido dietético não essencial, pois pode ser sintetizado pelo animal desde que a ingestão de precursores

na dieta seja adequada. É frequentemente considerado um aminoácido "condicionalmente essencial", pois podem ser produzidas quantidades insuficientes sob certas condições, em geral aquelas associadas a uma ingestão limitada por via oral (Laflamme, 2008).

A Gln é sintetizada para preencher adequadamente as necessidades metabólicas durante o estado hígido, mas parece ser necessária em grandes quantidades sob certas condições catabólicas, devido em parte ao aumento da sua utilização pelo TGI (Reeds & Burrin, 2001). Durante a doença, o músculo esquelético exporta grande quantidade de Gln no sangue. Concomitantemente, os tecidos que utilizam a Gln, como o intestino e as células imunitárias aumentam intensamente a absorção e metabolismo de Gln. Foi proposto que o *turnover* da mucosa intestinal e a sua função de barreira estão comprometidos durante estados de *stress*, devido em parte à deficiência relativa de Gln. Para suportar esta hipótese, numerosos estudos em modelos animais mostram que a suplementação enteral de Gln acentua o crescimento, reparação e função da mucosa intestinal, diminui a sepsis e inflamação com origem no intestino e melhora o equilíbrio nitrogenado durante a atrofia, lesão e adaptação intestinal em modelos animais (Ziegler et al., 2000). Quando as células intestinais estão danificadas, como numa inflamação, a Gln reduz a apoptose excessiva. A apoptose cumpre um papel fundamental na restituição da mucosa após lesão e/ou inflamação, mas a apoptose exagerada pode causar úlceras e comprometer a reparação da mucosa (Evans, Jones & Ziegler, 2003). Se a Gln da dieta for excluída após uma lesão intestinal, a mucosa intestinal atrofia-se e ocorre a translocação bacteriana, a partir do lúmen intestinal. Tais efeitos podem ser muito reduzidos com o fornecimento da Gln. Além disso, a glutamina e seu aminoácido relacionado, o glutamato, funcionam como precursores para a síntese de glutathione (GSH), um potente antioxidante (Laflamme, 2008).

2.4.1.2 Glutamato

Acredita-se que o glutamato (Glu) e a glutamina (Gln) tenham uma via metabólica comum no enterócito. No ID a Gln é metabolizada principalmente via hidrólise da Gln em Glu mais amónia pela glutaminase e a degradação subsequente do Glu via transaminação (Wu, 1998). Reeds e Burrin (2001) observaram que as células da mucosa intestinal das criptas e das vilosidades sintetizam simultaneamente Gln. Estas evidências indicam que a Gln tem um papel mais regulador que metabólico ao activar uma série de genes associados com o ciclo de progressão das células na mucosa e que a inibição da síntese de Gln inibe tanto a proliferação, quanto a diferenciação de culturas de células da mucosa.

Além disso, o metabolismo do Glu no lúmen é maior que o da Gln no sangue arterial e a presença de altas concentrações de Glu no lúmen intestinal tem pouco efeito ($\approx 25\%$) sobre a utilização intestinal de Gln. Isto indica que o Glu dietético tem funções no intestino que são diferentes das desempenhadas pela Gln arterial. O ID tem um papel importante no catabolismo da Gln arterial circulante e dos aminoácidos dietéticos, e a maior parte da Gln (dois terços) e quase todo o Glu da dieta são catabolizados pela mucosa do ID. Sob

condições de alimentação, o Glu dietético é um substrato oxidativo muito mais importante que a glicose dietética ou que a Gln arterial. O glutamato da dieta parece ser um precursor específico da biossíntese de glutatona, arginina e prolina na mucosa do ID de leitões, enquanto que a glutamina arterial é um mau substrato para estes três produtos finais (Reeds, Burrin, Stoll & Jahoor, 2000). Estes estudos indicam que o Glu derivado da dieta desempenha um papel importante na fisiologia e metabolismo intestinal, mas são necessários novos estudos sobre a eficácia de Glu na dieta como um nutriente trófico e citoprotector.

2.4.1.3 Glutaciona (GSH)

A GSH (γ -glutamilcisteinilglicina) é o principal antioxidante tiol intracelular, constituído por três aminoácidos: glicina, ácido glutâmico e cisteína, sendo o grupo tiol deste último o local activo responsável pelas suas propriedades bioquímicas. A GSH é sintetizada nas células da mucosa intestinal, pode ser derivada da dieta (como tripéptido intacto ou pela síntese via aminoácidos sulfurados, glutamina, glutamato e glicina da dieta) ou pode entrar no lúmen via biliar ou pela secreção directa pelas células mucosas. A GSH desempenha um papel na destoxificação dos radicais livres das células, de toxinas e carcinogénios no intestino e outros tecidos. É necessária para a função intestinal normal, por manter o muco e por proteger as membranas das células epiteliais do perigo dos ácidos gordos hidroperóxidos e electrófilos (Jones, 2002).

Estudos recentes *in vitro* e *in vivo* em células epiteliais do intestino mostram que em comparação com células em diferenciação, as concentrações de GSH são mais elevadas e o potencial redox de GSH diminui quando as células sofrem proliferação. A butionina sulfoximina (BSO) diminui as concentrações de GSH no sangue e nos tecidos através da inibição da enzima limitante da síntese de GSH. A BSO jejunal diminui os níveis de GSH em associação com atrofia das vilosidades, danificação das células epiteliais e degeneração mitocondrial em ratos. A GSH também parece ser importante para a função de barreira intestinal devido à translocação bacteriana do intestino). A administração dietética quer de GSH ou de Gln aumenta os níveis de GSH no plasma, na mucosa do intestino, e noutros tecidos em roedores. Jones (2002) descobriu que o factor de crescimento recombinante de queratinócitos (KGF) em ratos em jejum/realimentados estimulou o crescimento da mucosa do intestino e preveniu a diminuição do estado redox de GSH no ID e cólon. Assim, a administração de certos factores de crescimento tróficos do intestino e de substratos específicos da dieta para a síntese de GSH, é uma estratégia potencial para melhorar o estado redox de GSH da mucosa intestinal.

2.4.1.4 Arginina (Arg)

Várias evidências sugerem que a suplementação de arginina pode ter efeitos benéficos no intestino, sendo que o ID é um local importante do metabolismo deste aminoácido. A sua conversão para ornitina explica o papel da Arg na produção de poliaminas, que são

moléculas-chave envolvidas no crescimento e diferenciação celulares. L-Arg é o substrato para a síntese de óxido nítrico (NO). O NO é necessário para a maturação normal do epitélio intestinal. Pode ser o neurotransmissor inicial inibidor da motilidade intestinal, é essencial para manter o fluxo sanguíneo da mucosa e causa vasodilatação local em caso de inflamação ou lesão (Soeters et al., 2002). O NO também estimula a migração epitelial celular e a redução da permeabilidade transepitelial paracelular, que parece estar envolvida na manutenção da função de barreira gastrointestinal. A suplementação de Arg melhorou o tratamento de lesões e da função imunitário celular em modelos animais e humanos de ulceração e cirurgia gastrointestinal e acelerou a regeneração da mucosa intestinal após radioterapia (Wu et al., 2000).

2.4.1.5 Glicina e Histidina

Estudos *in vivo* sugerem que a glicina e a histidina dietética ou luminal podem ter efeitos protectores nos tecidos GI. A perfusão de glicina diminuiu o dano de isquémia-reperfusão na mucosa do ID em ratos. Em ratos, a injeção intraperitoneal e luminal intestinal de L-histidina reduziu a quantidade de fluido acumulado no lúmen intestinal e protegeu a mucosa do ID do dano induzido por *Salmonella typhimurium* (Ziegler et al., 2003).

2.4.1.6 Efeitos dos derivados dos aminoácidos no epitélio do cólon

Consoante a quantidade de proteínas alimentares, varia a matéria nitrogenada que entra por dia no lúmen do IG. Esta matéria é usada como substrato pela microbiota, do que resulta eventualmente a presença de uma mistura complexa de metabolitos como: a amónia, sulfito de hidrogénio, AGCC e de cadeia ramificada, aminas, compostos fenólicos e indólicos. Os efeitos benéficos ou deletérios no epitélio do cólon dependem de parâmetros como: as suas concentrações luminais, a duração da estase do cólon, a capacidade de destoxificação das células epiteliais em resposta ao aumento das concentrações de metabolitos, a utilização metabólica celular destes metabolitos, bem como os seus efeitos no metabolismo intermediário e oxidativo dos colonócitos. Além disso, devem ser considerados os efeitos dos metabolitos nos movimentos dos electrólitos através do epitélio do cólon (Blachier, Mariotti, Huneau & Tomé, 2007).

As aminas são formadas principalmente pela descarboxilação de aminoácidos pelos microrganismos do TGI. Podem ser classificadas em função do número de agrupamentos amina, da estrutura química e da via biossintética. Quanto à via biossintética, as aminas classificam-se em naturais e biogénicas. As biogénicas são formadas pela descarboxilação de aminoácidos por enzimas microbianas. Incluem-se a putrescina, a cadaverina, a histamina e a serotonina. As aminas naturais, putrescina, agmatina, espermina e espermidina são formadas *in situ* nas células à medida que são necessárias. A histamina está armazenada nos mastócitos e basófilos (Gomes, 2009).

As poliaminas espermina e espermidina, são indispensáveis às células por estarem directamente relacionadas com o crescimento, renovação e metabolismo celular. São

necessárias para o desenvolvimento e a manutenção da saúde do organismo. São também importantes para os filhotes, principalmente durante o desmame precoce, devido à sua participação no crescimento e maturação do TGI. A presença das amins biogénicas na dieta, em quantidades adequadas, é importante para a saúde do animal, mas apesar de necessárias em alguns processos bioquímicos, podem causar efeitos tóxicos quando em altas concentrações. Devido a sua rápida absorção no ID, a produção microbiana de poliaminas é provavelmente de grande importância para o fornecimento desses compostos à mucosa do IG (Gomes, 2009). As poliaminas têm um papel importante na regulação do crescimento e proliferação celular, na estabilização de cargas negativas de ADN, transcrição de ARN, síntese proteica, apoptose e regulação da resposta imune. A administração oral de poliaminas induz a proliferação e a maturação do TGI em ratos neonatos e efeitos tróficos na mucosa intestinal de ratos adultos. Durante os primeiros meses de vida, o TGI deve amadurecer rapidamente e no desmame deve adaptar-se às mudanças drásticas do leite para o alimento sólido. As actividades das membranas enzimáticas dos enterócitos são modificadas de acordo com a situação. Além disso, deve ocorrer uma adaptação imunológica do intestino ao novo conteúdo de antígenos microbianos e nutricionais. Em ratos lactantes, a administração oral de poliaminas, induz alterações em diversas actividades de enzimas, relacionadas com a maturação intestinal, como a fosfatase alcalina e as dissacaridasas (Larqué, Molina & Zamora, 2007). Uda et al. (2002) sugeriram que o aumento da absorção da glicose promovido pelas poliaminas luminais no ID era devido ao aumento da concentração do transportador sódio-glicose-1. Além disso, as poliaminas exógenas podem interromper a motilidade intestinal pós-prandial através da liberta o da colecistoquinina, agindo nos seus receptores A e B.

Durante a fermenta o no cólon de aminoácidos endógenos e dos não digeridos da dieta, vários compostos putrefactivos são formados. Estes são considerados os principais responsáveis pelo mau odor das fezes, incluindo a am nia, amins, AG de cadeia ramificada, indóis, fenóis e compostos sulfurados voláteis. Muitos desses compostos apresentam efeitos adversos ao equilíbrio da microbiota intestinal, estando vários deles relacionados com a tumorig nese. A importância da determina o do perfil e do teor de amins em alimentos está ligada ao facto destas substâncias serem importantes indicadores de processos tóxicos fermentativos. As amins biog nicas podem causar desnatura o ou efeitos tóxicos quando consumidas em grande quantidade. A intoxica o alimentar causada por ingestão de histamina provoca efeitos cutâneos, gastrointestinais, hemodinâmicos e neurológicos. Outras amins, como putrescina, espermina, espermidina podem acelerar o desenvolvimento de tumores. Em compostos não fermentáveis, a presença de amins biog nicas em alta quantidade é considerado um indicativo de actividade de bactérias indesejáveis (Swanson et al., 2002).

2.4.2 Gordura - Ácidos gordos essenciais

Os ácidos gordos (AG) omega-6 (ω 6) e omega-3 (ω 3) são importantes na saúde e doença. O ácido linoleico (LA) e o seu derivado ácido araquidónico (AA) são ácidos gordos ω 6, essenciais para a estrutura normal da membrana celular, incluindo as células do sistema digestivo. A estrutura polinsaturada destes AG influencia a fluidez e a permeabilidade da membrana celular, incluindo as estreitas junções entre as células, e permite também que as células da mucosa intestinal formem uma barreira protectora efectiva. Os ácidos gordos ω 6 e seus derivados eicosanóides são responsáveis por funções fundamentais, como a protecção gastrointestinal, imunomodulação, regulação da expressão genética, regulação do fluxo sanguíneo renal e função normal do cérebro (Laflamme, 2008). O ácido α -linolénico (ALA), um ácido gordo ω 3, é menos eficiente na redução dos sinais da deficiência de AG. Assim, os AG ω 3 não foram considerados essenciais. O ácido docosahexaenóico (DHA) é um AG ω 3 condicionalmente essencial e é importante para a função cerebral. O ácido eicosapentaenóico (EPA) e o DHA fornecem efeitos anti-inflamatórios que podem ser benéficos nas doenças crónicas (Bauer, 2009).

Quanto à importância da relação entre os AG ω 6 e ω 3, conclui-se que a dose apropriada de AG ω 3 vai depender do objectivo dietético, da saúde e da disposição genética do paciente e da fonte de AG ω 3 utilizada. Uma pequena quantidade de óleo de peixe contendo DHA e EPA é mais eficaz que uma grande quantidade de óleo com ALA como principal AG ω 3. Assim, a avaliação duma dieta baseada na razão ω 6: ω 3 não representa o efeito fisiológico da dieta, uma vez que cada AG ω 3 e ω 6 tem uma eficiência diferente para as diversas funções biológicas. A incorporação na dieta de proporções ideais de AG ω 6 e ω 3 oferece benefícios profilácticos e terapêuticos para animais de estimação apresentando condições inflamatórias específicas. Ao considerar o uso terapêutico ou profiláctico dos AG nutritivos, é importante que haja uma compreensão do metabolismo dos AG ω 3 no corpo e dos efeitos da administração de uma dieta contendo um perfil ajustado de AG. A relação entre eles determina as proporções relativas dos respectivos metabolitos pró-inflamatórios (AG ω 6) e menos inflamatórios (AG ω 3) que são produzidos. Num estudo de Reinhart e Davenport (1998), cães alimentados com dietas contendo relação ω 6 para ω 3 entre 5:1 e 10:1, aumentaram as concentrações dos ácidos gordos ω 3 EPA e DHA nas mucosas intestinais e do cólon. Esta e outras descobertas experimentais estabeleceram uma lógica no uso de dietas com proporções óptimas de ácidos gordos ω 6: ω 3 em muitas condições inflamatórias, como a DII e colite.

2.4.3 Fibras

As fibras da dieta são polissacáridos de origem vegetal, resistentes à digestão no ID e que chegam ao cólon indigeríveis. Estes carboidratos indigeríveis são estruturalmente semelhantes ao amido e a outros carboidratos digeríveis, uma vez que são compostos por

cadeias de moléculas de açúcares unidas entre si. Mas, contrariamente aos carboidratos digeríveis (que são unidos por uma ligação α que se quebra facilmente por acção da α -amilase dos mamíferos), os açúcares nas fibras da dieta encontram-se unidos por uma ligação β . As ligações β entre as moléculas de açúcares não são digeríveis pelas enzimas digestivas dos mamíferos, mas são quebradas pelas enzimas bacterianas, e desse modo, tais substratos permanecem intactos até serem fermentados pelas bactérias (Maulden, Gore & Roos, 2008). Duma forma geral, as fibras têm influência nos seguintes factores: saúde intestinal e saúde geral; consistência e volume fecal; digestão e absorção de nutrientes; ingestão de alimentos; tempo de trânsito intestinal. A sua produção de AGCC influencia a estrutura da mucosa intestinal, a composição da microflora intestinal e a saúde do intestino. Devido às diversas características e funções das fibras, não se pode dizer qual é a fonte de fibra ideal, mas sim, qual a melhor fibra para determinada função.

As fibras dietéticas podem ser classificadas de diversas formas, embora a mais comum se baseie na solubilidade da fibra na água (insolúvel ou solúvel) ou na sua fermentabilidade por microorganismos (fermentável ou não fermentável). A funcionalidade das fibras da dieta relaciona-se com estas duas características. Apesar de existirem excepções, em geral, as fibras mais solúveis tendem a ser as mais fermentáveis. As fibras altamente solúveis encontram-se nas pectinas, gomas, *psyllium* e oligofrutoses. Como absorvem água, estas fibras promovem a gelatinização do bolo alimentar e maior hidratação das fezes, podendo reduzir a digestibilidade do alimento (se o teor da fibra for elevado). A fibra solúvel possui como características gerais: diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito intestinal; atrasar a absorção de nutrientes; aumentar a retenção de água, podendo melhorar a consistência fecal (Maulden et al., 2008). A relação entre os benefícios potenciais e os malefícios do emprego das fibras solúveis tem a ver com o tipo de fibra, especialmente a sua taxa de fermentação, e, principalmente, com a quantidade adicionada na dieta. Quantidades elevadas podem reduzir a digestibilidade da dieta e promover a ocorrência de diarreias.

As fibras insolúveis são basicamente compostas por celulose, hemicelulose e outros polissacáridos estruturais. São resistentes à fermentação, e por isso aumentam o volume fecal (diminuem a digestibilidade da matéria seca) e normalizam o tempo de trânsito intestinal. Os benefícios principais da fibra insolúvel são manter a regularidade e promover a expulsão de toxinas e carcinogénios para fora do TGI. Apresentam pouco efeito no esvaziamento gástrico e absorção de minerais. As fibras insolúveis tendem a adsorver água (não gera viscosidade) e adicionar volume ao conteúdo intestinal e às fezes, o que traz vários benefícios para a saúde GI. O volume estimula a motilidade gastrointestinal e os movimentos peristálticos, prevenindo a estase intestinal e promovendo hábitos intestinais regulares. O efeito esponja da água adsorvida ajuda a amolecer o conteúdo fecal, favorecendo a sua passagem. Além disso, o volume fornece um efeito de diluição para

qualquer toxina endógena ou exógena que possa estar presente no intestino, reduzindo assim a probabilidade de efeitos adversos (Maulden et al., 2008). O efeito da fibra na motilidade intestinal colabora na regulação do trânsito no estômago, ID e IG, e controla muitos casos de colite. Os mecanismos pelos quais a fibra insolúvel colabora na resolução das colites incluem: retenção de água e massa bacteriana, que é eliminada nas fezes; estimulação intraluminal física que colabora para o restabelecimento e coordenação neuromuscular e endócrina do trânsito intestinal; absorção de resíduos tóxicos e irritativos presentes no intestino (Carciofi, 2005).

Muitos ingredientes fibrosos nos alimentos contêm quantidades diferentes de fibras solúveis e insolúveis. Do mesmo modo, o grau de fermentabilidade das fibras nos alimentos para cães e gatos também varia. A celulose passa por pouca fermentação, a polpa de beterraba é moderadamente fermentável, enquanto as pectinas e a goma-agar têm fermentação alta e rápida (Laflamme, 2008). Fibras de baixa fermentação e insolúveis podem ser empregues em maior quantidade, com menor interferência no funcionamento gastrointestinal. De modo geral, recomenda-se o emprego de fibra de moderada fermentação e solubilidade, agregando os benefícios destas duas características à dieta do animal. Em situações de diarreia de ID recomenda-se pouca fibra (<2-3%), de modo a se aumentar a digestibilidade, e para diarreia de IG maior quantidade deste nutriente (>8-10%), o que poderia favorecer a função do cólon. Uma recomendação empírica seria a suplementação da dieta com 2% de fibra de *psyllium*, na matéria seca, uma fonte de fibra de elevada solubilidade e baixa fermentação (Carciofi, 2008e).

Uma vez no cólon e dependendo de suas características químicas, os polissacáridos podem ser hidrolizados e fermentados pelas bactérias do cólon, produzindo AGCC (acetato, butirato e propionato), juntamente com dióxido de carbono, metano, e gases hidrogenados, o que gera energia para o crescimento microbiano. Assim, as fibras fermentáveis da dieta funcionam como substrato para a produção de AGCC que são importantes para o metabolismo do cólon. As fibras fermentáveis promovem melhor nutrição do cólon, com aumento de sua massa e área de absorção, diminuem o pH local e aumentam a concentração de bactérias benéficas, favorecendo a absorção de nutrientes e a redução da água fecal (Laflamme, 2008). Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que os produtos intermediários e finais da fermentação realizada pela microbiota intestinal dependem da composição química do carboidrato. Assim, a fermentação do amido produz elevada quantidade de butirato, enquanto um substrato mais oxidado como a pectina produz maior quantidade de acetato. Outros factores que podem contribuir para a utilização de polissacáridos pela microbiota incluem a solubilidade do polissacárido em água, o tipo de processo submetido ao alimento e o tamanho da partícula que chega ao intestino (Teshima, 2003).

2.4.3.1 Ácidos Gordos de Cadeia Curta

A energia proveniente dos AGCC, que pode ser utilizada pelas células intestinais, fígado e músculos, é de aproximadamente 1,5 a 2,0 Kcal/g de fibra fermentável da dieta. A quantidade de AGCC produzida depende da taxa e da extensão da degradação dos polissacáridos pelas bactérias, o que depende da composição química da fibra, sua quantidade e do tipo e quantidade de microbiota no lúmen intestinal. Além disso, a proporção de cada AGCC produzido varia entre indivíduos e depende da idade, do género e do tipo de polissacáridos ingeridos. O tipo de fibra, na sua composição de monossacáridos, sua estrutura e grau de polimerização influenciam a espécie de bactérias, a proporção de AGCC produzidos, o local e a velocidade de sua produção. Desta forma, o efeito final da dieta depende do tipo de AGCC e das concentrações produzidas (Carciofi, 2008a).

O ácido butírico é a principal fonte de energia para os colonócitos, podendo representar até 70% de seu consumo energético (Swanson & Fahey, 2007). O ácido acético e propiónico são prontamente absorvidos e entram na corrente sanguínea, sendo fonte de energia extra para o hospedeiro. A produção destes AGCC mais a produção de ácido láctico determinam o pH no lúmen intestinal (5,5 a 7,5). As necessidades energéticas do cólon são supridas por ordem decrescente de utilização, pelo ácido butírico (4,5 vezes mais que glicose), ácido acético, glutamina e glicose. O butirato é particularmente importante para melhorar a saúde digestiva, ajuda a manter a integridade da mucosa do cólon e contribui na modulação da imunidade da mucosa do TGI (Gomes, 2009). É um regulador importante do crescimento e diferenciação celular, colabora na manutenção de um fenótipo celular normal, inibe o desenvolvimento de células do colón malignas (NRC, 2006) e possui propriedades anti-inflamatórias. O ácido butírico é necessário para a remoção de sódio do lúmen do colón e a presença deste ácido no cólon pode prevenir a diarreia osmótica.

Os AGCC estimulam directamente a maturação, a proliferação e diferenciação de colonócitos *in vitro* e *in vivo* e sua apoptose. Também estimulam o fluxo sanguíneo mesentérico e diminuem a permeabilidade intestinal. O consumo de fibra fermentável aumenta o peso e tamanho da mucosa, que pode contribuir para melhorar a absorção de nutrientes e otimizar a função celular intestinal. Uma propriedade muito importante dos AGCC é o seu efeito trófico, ao promover o crescimento do epitélio intestinal e o *turnover* celular no intestino grosso. O butirato é o que tem efeito trófico mais eficaz, aumentando a área superficial de absorção, o que pode facilitar as funções de secreção e absorção do IG. Outras funções dos AGCC incluem: proliferação de enterócitos, alteração da actividade muscular no cólon, estimulação da síntese proteica e da produção de mucina, assegurando a saúde da população de células e a existência de uma barreira física de protecção eficaz (Topping & Clifton, 2001). Os AGCC estimulam a expressão do gene enteroglucagon da mucosa intestinal. O *Glucagon-like peptide-2* (GLP-2), um produto desse gene, é um péptido trófico para as células epiteliais intestinais. As acções sistémicas dos AGCC podem

sustentar a estimulação do crescimento da mucosa jejunal e ileal com administração intravenosa destes ácidos gordos. A administração enteral de AGCC, fibras ou oligossacáridos, previne a falha da barreira intestinal associada com a nutrição parenteral em roedores (Tappenden, Drozdowski, Thomson & McBurney, 1998).

2.4.3.2 Efeitos benéficos da fibra sobre a absorção de minerais

As fibras fermentáveis podem apresentar efeito positivo sobre a absorção dos macrominerais cálcio e magnésio assim como na absorção dos microminerais ferro, cobre e zinco. O aumento da absorção de minerais em resposta à ingestão de fibra fermentável resulta de dois mecanismos principais (Scholz-Ahrens et al., 2001). Em primeiro lugar, a fermentação das fibras diminui o pH no ceco, o que aumenta a solubilidade dos minerais, acentuando-se a absorção mineral. Sustentando esta teoria, Abrams et al. (2007) demonstraram que o aumento na absorção de cálcio ocorre principalmente no cólon. Em segundo lugar, o aumento na altura das criptas e das vilosidades e uma maior quantidade de células epiteliais por cripta são efeitos já conhecidos das fibras fermentáveis. Como resultado, a absorção passiva de cálcio, fósforo e magnésio pode aumentar. O aumento de absorção de minerais parece ser um benefício de várias fontes de fibra fermentável. São exemplos os estudos da relação de: frutanos tipo inulina, a lactulose, o maltitol, os transgalactooligosacáridos, a polidextrose que melhoraram a absorção do cálcio nos intestinos; o amido resistente e goma-agar com cálcio e magnésio (Zentek, Marquart & Pietrzak, 2002b). No entanto, vários estudos já demonstraram, também, diminuição da absorção mineral em dietas ricas em fibra, por poder resultar em aumento da taxa de passagem, retenção de água e minerais no lúmen intestinal e adsorção de minerais pela fibra. Deste modo, um balanço entre possíveis benefícios e malefícios deve sempre ser considerado na escolha tanto do tipo como da quantidade de fibra a ser adicionada no alimento.

2.4.4 Minerais

Níveis adequados de zinco e selénio na dieta parecem ser muito importantes para a manutenção da intensa actividade metabólica da mucosa intestinal e das suas propriedades digestivas e de protecção. O *zinco* é necessário para uma variedade de funções fisiológicas e bioquímicas, incluindo a manutenção da barreira intestinal e da função imune associada ao intestino, a redução do *stress* oxidativo, e a inibição da apoptose. O TGI é o local mais importante para a regulação da homeostase do zinco. O zinco é um co-factor de centenas de enzimas, entre elas a timidina-quinase, as ADN e ARN polimerases (Laflamme, 2008). Entre estas enzimas encontram-se algumas das peptidases envolvidas na digestão de proteínas. Portanto, o nível adequado de zinco na dieta é importante para promover a digestão apropriada e a utilização das proteínas da dieta (Guyton, 2006). O zinco é um componente importante na estrutura e funcionamento da membrana celular, e tem funções

essenciais no crescimento e replicação celular. Participa na síntese de proteínas e os "dedos de zinco" que regulam a transcrição dos genes, são importantes na regulação da sua expressão. Assim, o zinco é importante para a divisão rápida das células com um alto índice de *turnover*, como as células epiteliais GI e as células do sistema imunitário (Laflamme, 2008).

A suplementação com zinco pode proteger contra lesões intestinais provocadas por bactérias patogénicas *in vitro* e por colite tóxica *in vivo*. Estas condições inflamatórias aumentam a permeabilidade intestinal e as citocinas pro-inflamatórias, que são compensadas pelo zinco (Rohweder, Runkel & Fromm, 2003). A absorção deficiente de gorduras da dieta ocorre secundariamente à deficiência de zinco, com acumulação de lípidos nos enterócitos. A absorção da vitamina A e do β -caroteno e a condição nutricional podem ser comprometidas com a deficiência de zinco, sendo que deficiência de vitamina A também pode comprometer a função intestinal. Alterações funcionais na mucosa do TGI têm sido observadas em animais com deficiência de zinco, tais como ulceração, edemas e inflamação, bem como lesões oxidativas. O zinco funciona como antioxidante e protege da peroxidação lipídica. Tem um papel na remoção dos radicais livres, como constituinte intrínseco da superóxido-dismutase ou através da prevenção da formação de dissulfetos que disparam a formação de RL. A glutatona peroxidase diminui com a deficiência de zinco, o que leva a um aumento na peroxidação lipídica. A deficiência de zinco na dieta é frequentemente associada a má nutrição calórico-proteica, que altera a capacidade para absorver zinco na mucosa do ID em animais e causa má absorção generalizada devido à atrofia morfológica da mucosa intestinal (Wapnir, 2000).

A deficiência de *selénio* pode comprometer o sistema antioxidante da glutatona, já que o selénio é um co-factor integrante da enzima glutatona-peroxidase (GP) do sistema tioredoxina-redutase. A GP catalisa a degradação de peróxidos, impedindo que estes causem dano à membrana celular. A vitamina E ajuda ao estabilizar a membrana e evita a sua peroxidação. O selénio destrói os peróxidos e remove a sua acção sobre a membrana celular. O TGI sintetiza e secreta de forma activa a GP, que combate os radicais livres e reduz o peróxido de hidrogénio e os peróxidos orgânicos. Estes radicais aumentam nas afecções do cólon, e os pacientes com DII podem apresentar níveis baixos de selénio. A absorção do selénio dá-se no duodeno e é eficiente (35 a 85%). O selénio também cumpre um papel importante na protecção do TGI e outros órgãos contra a carcinogénese. Embora se desconheçam os mecanismos para isso, a deficiência de selénio encontra-se associada à supra-regulação na expressão do ARNm de muitos genes envolvidos em lesões do ADN, ao *stress* oxidativo, ao controlo do ciclo celular e à inibição de genes envolvidos na destoxificação (Rao, Puschner & Prolla, 2001).

2.4.5 Vitaminas

A *vitamina A* exerce papel central na integridade das células epiteliais e na função imunológica. No intestino, a sua deficiência pode comprometer sua função, reduzir a divisão e diferenciação das células intestinais, e alterar a barreira protectora formada pelo TGI (Laflamme, 2008). Mesmo a deficiência ligeira de vitamina A pode levar a um comprometimento imune e a um maior risco de diarreia. A suplementação de vit. A em indivíduos com deficiência nessa vitamina, diminui os riscos de diarreia e disfunção da barreira intestinal, reforçando o importante papel deste nutriente na reparação e função da mucosa intestinal. No seu metabolismo, a vit. A dos tecidos animais (ou a sintética) origina o palmitato de retinal, que é hidrolizado por enzimas pancreáticas no jejuno, e depois é incorporado em micelas e absorvido por transporte activo como retinol, que segue para o enterócito onde é re-esterificado e incorporado ao quilomícron.

O β -caroteno (um dos carotenóides precursores da vitamina A) é absorvido e transformado em retinol e segue o mesmo percurso (no cão, pois o gato não faz esta biotransformação). É armazenado no fígado, como retinil éster e para ser libertado, é novamente transformado em retinol e transportado aos tecidos periféricos pela “proteína transportadora de retinol”. O β -caroteno também tem funções orgânicas: é anti-mutagénico, anti-carcinogénico e antioxidante (German & Zentek, 2006).

A vit. A e os seus análogos são reguladores nutricionais essenciais do crescimento e diferenciação das células epiteliais intestinais. A deficiência proteica pode levar a hipovitaminose A por diminuir o seu transporte. A deficiência de vit. A diminui a altura da vilosidade do ID e a actividade das dissacaridasas. A suplementação de vitamina A tem um efeito protector nos efeitos iniciais da radiação no ID, o que pode resultar da capacidade da vit. A para induzir a diferenciação das células das criptas, tornando essas células menos susceptíveis a um dano genómico. A vit. A regula os estágios iniciais da adaptação intestinal que se segue a uma ressecção de ID em ratos, aumentando a proliferação celular nas criptas no intestino (Warden et al., 1997).

A *vitamina E* é o principal antioxidante biológico lipossolúvel, cumprindo um papel crucial na manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal e da função imunológica intestinal. A sua absorção no jejuno é mais sob a forma de α -tocoferol, e com a ajuda da bÍlis e da secreção pancreática, é nessa forma incorporado em micelas. Tem como funções: a remoção de radicais livres, participa do metabolismo de ácidos nucleicos e proteínas, e do metabolismo mitocondrial. Tem papel importante na manutenção e estabilização da membrana celular, e modula a síntese de prostaglandinas (interfere com a fosfolipase A₂). Os níveis de vit. E adequados para prevenir os sintomas de deficiência (lesões neuromusculares, anomalias testiculares, degeneração da retina e reabsorção fetal) podem não ser os adequados para manter os sistemas de protecção, tais como a função imunológica celular e protecção contra os danos oxidativos (Muir, Husband & Bryden, 2002).

As *vitaminas hidrossolúveis do complexo B*, de forma geral são co-factores para várias enzimas envolvidas no metabolismo celular e energético. Como tal, estes nutrientes essenciais são importantes para os tecidos metabolicamente activos do sistema digestivo. A *biotina* (vit. B8), por exemplo, é essencial para o *turnover* celular normal, bem como para a função imunológica. A deficiência de *folato* (vit. B9) é um factor de risco de tumor colorectal, enquanto a sua suplementação pode ser benéfica para a protecção de carcinogénese. A *tiamina* (vit. B1) é muito importante para a função digestiva normal, conforme demonstrou a redução de 42 a 66% na actividade de várias enzimas intestinais da MVM de ratos com deficiência de tiamina. Enquanto as vitaminas A e E lipossolúveis podem ser armazenadas no corpo durante um certo intervalo de tempo, as vitaminas hidrossolúveis esgotam-se rapidamente se não forem supridas com regularidade na dieta. Portanto, uma óptima manutenção do sistema digestivo e de suas funções de protecção, requer a provisão diária de uma nutrição completa e balanceada, contendo as vitaminas essenciais (Laflamme, 2008).

2.4.6 Prebióticos

Os prebióticos podem ser definidos como compostos não digeridos por enzimas, sais e ácidos produzidos pelo organismo animal, mas que são selectivamente fermentados pelos microrganismos do TGI. É um subconjunto de fibras fermentáveis que diferem das fibras (polissacáridos) por serem oligossacáridos. Podem estar presentes nos ingredientes da dieta ou serem adicionados a ela através de fontes exógenas concentradas. Os prebióticos fornecem benefícios para a saúde que geralmente se associam às fibras da dieta, tais como: redução dos lípidos sanguíneos; melhor absorção do cálcio da dieta, e possivelmente de outros minerais; auxílio em várias condições inflamatórias do TGI, melhoria da função de barreira e do tecido linfóide associado ao intestino (TLAI), aumento da produção de IgA, além de serem substratos para a produção de AGCC (Gomes, 2009).

O principal modo de acção dos prebióticos é sobre a modulação benéfica da microbiota nativa presente no hospedeiro, estimulando o crescimento e/ou activando o metabolismo de bactérias benéficas do TGI. Desta forma, a colonização intestinal indesejável é reduzida, resultando em menor incidência de infecções e melhor integridade da mucosa intestinal, tornando-a mais apta para exercer as suas funções de secreção, digestão e absorção de nutrientes. Os prebióticos também podem causar modificações benéficas nas características anatómicas do TGI e nas condições luminiais, promovendo aumento na área de absorção da mucosa intestinal devido às suas características tróficas (Gomes, 2009).

Nem todos os carboidratos dietéticos são prebióticos. Roberfroid (2007) definiu os critérios para que um ingrediente possa ser assim considerado: a) resistência à acidez gástrica, à hidrólise por enzimas dos mamíferos e absorção gastrointestinal; b) fermentação pela microbiota intestinal; c) estimulação selectiva do crescimento e/ou actividade metabólica das

bactérias intestinais que contribuem para a saúde e bem-estar. A resistência, no primeiro critério, não significa necessariamente que o prebiótico seja completamente indigerível, mas deve assegurar-se que uma quantidade significativa do composto esteja disponível no IG para servir como um substrato à fermentação. Embora cada um destes critérios seja importante, o terceiro é o mais difícil de se comprovar e cumprir.

Os oligossacáridos que resistem à digestão no ID são completamente fermentados pelas bactérias do colón. Os oligossacáridos mais estudados quanto ao seu efeito prebiótico na alimentação animal são os frutoligossacáridos (FOS), os mananoligossacáridos (MOS) e os glicoligossacáridos (GOS). Os FOS são polímeros ricos em frutose, podendo ser naturais, derivados de plantas (da hidrólise da inulina) ou sintéticos, resultante da polimerização da frutose. Trabalhos têm evidenciado redução na mortalidade e na colonização intestinal por *Salmonella*, na incidência de diarreias e constipação, redução dos lípidos e do colesterol sanguíneo, bem como aumento na resposta imune, com o uso de FOS na alimentação de animais de produção (Swanson et al., 2002).

Os MOS e GOS podem ser obtidos a partir da parede celular de leveduras (PCL). Esta parede celular consiste principalmente de proteína e carboidratos, sendo os carboidratos constituídos por quantidades semelhantes de glicose e manose mais N-acetilglicosamina. Os MOS consistem de fragmentos de parede celular de *Saccharomyces cerevisiae* com uma estrutura complexa de manose fosforilada, glicose e proteína (Swanson & Fahey, 2007). A composição da PCL em MOS, a disponibilidade deste açúcar para a fermentação microbiana, a dose empregada e sua interacção com a composição e digestibilidade da dieta como um todo, são factores importantes e ainda não totalmente esclarecidos para cães. Calabrò et al. (2008), demonstraram que a PCL é efectivamente fermentada pelas bactérias intestinais de cães, o que é evidenciado pelo aumento de butirato.

Num estudo efectuado em cães por Gomes (2009), a parede celular de levedura não interferiu na digestibilidade, consumo e qualidade das fezes. A sua adição não resultou em alterações das populações microbianas das fezes, mas modificou a sua actividade metabólica, aumentando a concentração fecal de ácido butírico e reduzindo as de histamina, tiramina, triptamina e feniletilamina. Os efeitos dos oligossacáridos na produção de aminas são ainda controversos. Diferenças nas composições nutricionais e de ingredientes das dietas teste, bem como no nível de inclusão e tipo de oligossacárido estudado são importantes. A redução da concentração de algumas aminas nas fezes dos cães verificadas pelo consumo de PCL no estudo de Gomes (2009) pode ser considerada importante, representando alteração positiva do metabolismo bacteriano intestinal dos cães. Comprovou-se o seu efeito prebiótico, pela mudança na actividade metabólica da microbiota intestinal e imunoestimulante para cães.

Outros suplementos prebióticos estudados são : lactulose, amido resistente, pectina, chicória, a inulina e os oligossacáridos relacionados que contêm frutose. Amido resistente

refere-se a todos os produtos do amido que escaparam à digestão do ID e parecem dar um contributo significativo para a produção de AGCC (Laflamme, 2008). A alteração da microbiota intestinal consequente ao uso de prebióticos pode ocorrer, basicamente, através de dois mecanismos: pelo fornecimento de nutrientes para as bactérias desejáveis e por exclusão competitiva. Para que as bactérias indesejáveis consigam colonizar o TGI e criar uma condição de doença, precisam inicialmente aderir à superfície epitelial dos enterócitos. Esta adesão ocorre através das lectinas ou fímbrias bacterianas, que reconhecem determinados açúcares da superfície do epitélio intestinal. Portanto, se as bactérias se ligarem a um açúcar ou oligossacárido dietético, e não à mucosa intestinal, irão passar com a digesta sem causar transtornos para os animais (Gomes, 2009).

Desta forma, a exclusão competitiva ocorre quando determinados oligossacáridos, como os MOS, actuam directamente na fase de colonização de bactérias patogénicas. Os MOS ligam-se às fímbrias destas bactérias tornando-as indisponíveis para a aderência à mucosa intestinal, fazendo com que percam a sua capacidade de colonização e sejam eliminadas junto com as fezes. Os microorganismos gram negativos, como *Salmonella* e *E.coli*, são incapazes de fermentar os FOS e MOS, podendo ter o seu crescimento diminuído na presença desses produtos, que desta forma podem ser utilizados como depressores do crescimento microbiano indesejável (Flemming, 2005). A produção de ácidos por bactérias lácticas é outro mecanismo que pode inibir o crescimento de patogénios, seja pela diminuição do pH ou pelo efeito directo dos ácidos sobre as bactérias. A colonização e a diversidade das populações de microorganismos presentes no TGI são influenciadas por inúmeros factores, entre os quais a disponibilidade de nutrientes, o pH luminal, a presença de substâncias antibacterianas naturais (bacteriocinas) e a estimulação do sistema imunitário, estando possivelmente todos estes mecanismos envolvidos na acção benéfica do MOS e FOS na saúde intestinal de cães.

Silva e Nönrberg (2003) verificaram que eventuais sub-doses de prebióticos podem causar efeito limitado ou nulo sobre a microbiota. Já uma sobredosagem pode provocar um desequilíbrio nas populações microbianas. Relatam ainda, que doses elevadas de FOS causam efeito laxativo e excesso na produção de gases em humanos, o que caracteriza um desequilíbrio na microbiota do TGI. O efeito adverso mais comum do alto consumo de prebióticos é a intolerância gastrointestinal (Dzanis, 2003). Uma fonte ideal de fibra fornecerá os benefícios da fibra e ao mesmo tempo, minimizará os efeitos negativos do consumo da fibra. Uma fibra dietética que é bem tolerada deverá resultar num mínimo desconforto intestinal e produção de gases, e fezes de boa qualidade.

2.4.7 Probióticos

Os probióticos podem ser definidos como microorganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades suficientes, alteram positivamente a microbiota intestinal, beneficiando a saúde

do hospedeiro (Benyacoub, 2004). Vários probióticos mostraram as suas influências marcantes na saúde e função imune. Os organismos probióticos são bactérias ácido-lácticas, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus* sp. Ao contrário da microbiota residente, os probióticos não colonizam o intestino, não se tornando membros permanentes da eubiota GI residente. Logo, devem ser consumidos de acordo com as necessidades actuais do animal para fornecer os seus benefícios para a saúde.

Os probióticos têm que ter certas qualidades e ser consumidos em quantidades suficientes para obter os seus efeitos benéficos e protectores. Um probiótico para ter valor e ser eficaz tem que ter as seguintes características: sobreviver no TGI; aderir às células epiteliais intestinais ou localizar-se na mucosa intestinal temporariamente; ser resistente ao pH do suco gástrico e enzimas proteolíticas digestivas; excluir ou reduzir a aderência de patogénios; ajudar a atingir o equilíbrio das populações da microbiota normal; ser seguro, não ser invasivo, não carcinogénico e não patogénico para o animal; ter a sua eficácia comprovada, ser estável e sobreviver no produto (Benyacoub, 2007).

Os efeitos benéficos dos probióticos na microbiota intestinal dependem do número de bactérias activas que colonizam temporariamente o TGI. A sobrevivência do probiótico varia e depende do tipo e da localização da colonização no TGI. Estudos em animais e humanos mostraram que certos probióticos aumentam as contagens fecais de bactérias benéficas, enquanto diminuem o número de bactérias patogénicas. O equilíbrio da microbiota intestinal ajuda a assegurar uma função e um tempo de trânsito óptimo, para que o animal possa proteger-se dos efeitos gastrointestinais do *stress*. Devem ser feitos estudos cuidadosos para se determinar a estabilidade dum probiótico e benefícios verdadeiros resultantes para o animal.

Em contraste com o IG altamente colonizado, há uma população pobre de microbiota no ID e uma limitada barreira de protecção contra patogénios. Por outro lado, a maioria do TLAI localiza-se no ID, com a estimulação imunitária a ter lugar preferencialmente na mucosa intestinal. Assim, os probióticos exercem um importante efeito benéfico no ID, usando diversos mecanismos para diminuir a aderência e a colonização de patogénios. Eles nutrem as células intestinais, produzem AGCC que diminuem o pH no TGI, destruindo bactérias patogénicas e toxinas (as bactérias benéficas geralmente crescem em ambientes mais ácidos, enquanto as bactérias patogénicas preferem meios com níveis mais altos de pH); reduzem ou competem pelos nutrientes que os patogénios necessitam; fixam-se a locais de ligação, tornando-os inacessíveis às bactérias patogénicas; produzem substâncias antimicrobianas (bacteriocinas e peróxido de hidrogénio, ácido láctico, metabolitos oxigénio-tóxicos) que inibem a ligação de patogénios entéricos à mucosa intestinal, caracterizando-se por uma exclusão competitiva de patogénios (Maulden, 2006).

As pesquisas em cães, gatos e outros animais mostraram benefícios e/ou mecanismos similares aos dados clínicos sobre o uso de probióticos em humanos. Um probiótico do

género *Enterococcus* proporcionou a cães saudáveis alterações benéficas na microbiota fecal e também alterou os lípidos séricos. Os probióticos interagem com as defesas imunitárias do hospedeiro e fornecem benefícios para a saúde em diversas condições, sobretudo as relacionadas com perturbações da eubiota GI. Nos últimos anos, numerosos estudos em animais e humanos demonstraram a eficácia de vários probióticos no tratamento de formas comuns de diarreia, sobretudo *Lactobacillus* GG, *Saccharomyces boulardii* e *Enterococcus faecium* SF68 (Maulden, 2006). Os probióticos são usados com frequência em nutrição clínica objectivando estabilizar a microecologia intestinal. Evidências de um estabelecimento temporário destas bactérias indicam que algumas estirpes de probióticos podem ter efeitos clínicos benéficos em cães com afecções gastrointestinais crónicas (Sauter et al., 2005).

Certas estirpes probióticas de *Lactobacillus* podem induzir a uma maior expressão dos genes MUC2 e MUC3 que promovem a secreção de muco no cólon e inibem a adesão da *E. coli* (Deplancke & Gaskins, 2001). Em estudo com cães, Swanson et al. (2002) observaram que animais que receberam cápsulas de gelatina com *Lactobacillus acidophilus* tiveram maiores concentrações de compostos sulfurados voláteis nas fezes. No entanto, quando o probiótico foi oferecido conjuntamente com o prebiótico FOS ocorreu diminuição de compostos fecais putrefactivos como as aminas biogénicas, fenóis e indóis. Estes resultados demonstram que, apesar das evidências dos benefícios do uso dos probióticos em cães, ainda há necessidade de maiores estudos para comprovar esta acção (Bazolli, 2008).

2.4.8 Enzimas

Enzimas são moléculas proteicas globulares com actividade catalisadora específica. Os cães não possuem enzimas que digerem os polissacáridos não-amiláceos e por isso, dietas ricas neste nutriente podem aumentar a viscosidade no ID e dificultar o contacto entre as enzimas digestivas e o substrato, reduzindo a absorção dos nutrientes (Case et al., 2000). Além disso, as bactérias presentes no IG podem fermentar estes polissacáridos aumentando a produção de gases, podendo ocasionar flatulência e amolecimento de fezes. As enzimas digestivas exógenas actuam basicamente de duas formas: rompendo paredes celulares e degradando nutrientes. Um dos benefícios da adição de enzimas exógenas à dieta é a hidrólise parcial dos polissacáridos não-amiláceos o que reduzia a viscosidade do conteúdo intestinal e poderia aumentar a acessibilidade dos nutrientes para as enzimas digestivas endógenas (Bazolli, 2008). No entanto, este aspecto ainda não foi adequadamente comprovado para cães.

2.4.9 Influência de outros nutrientes na composição da microbiota intestinal

Não se pode perder de vista que a dieta como um todo é o factor mais importante que influencia a composição e actividade da microbiota gastrointestinal. Do mesmo modo que

esta microbiota tem um papel na saúde do hospedeiro suportando o processo da digestão, ela pode ser um factor de patogénese do intestino. Assim, a composição química e os ingredientes da dieta, quantidade e qualidade das proteínas, carboidratos digestíveis, processamento dos alimentos e aditivos devem sempre ser considerados (Duggan, Gannon & Walker, 2002). Dietas com altos teores de proteína de baixa digestibilidade favorecem o crescimento de bactérias proteolíticas, especialmente *Clostridia*. O consumo de dietas de alto teor proteico, sobretudo de fontes de proteína de origem animal favorece o crescimento de *Clostridium perfringens* e diminui as contagens fecais de bifidobactérias e algumas vezes de *Lactobacilli* (Zentek, Molitor & Kamphues, 1998). Nestas circunstâncias, a consistência fecal piora e a excreção de enterotoxinas de *C. perfringens* e outros produtos metabólicos relacionados com a decomposição bacteriana de proteínas aumenta (Zentek et al., 2003). Os níveis de gordura e seu impacto potencial na microbiota intestinal ainda não foram adequadamente investigados, mas é esperado que seu efeito seja mínimo ou que tenha um efeito depressor na actividade da microbiota intestinal. O tipo e processamento do alimento também foi estudado quanto aos seus efeitos na microbiota intestinal. Cães adultos que comeram uma dieta seca extrusada, tiveram baixo pH e indol fecal, baixas concentrações de sulfito e amónia e aumentos de AGCC totais, comparando com cães que comeram uma dieta enlatada. Os marcadores fecais do metabolismo microbiano, β -glicosidase, β -glicuronidase, β -galactosidase e nitroreductase fecais tiveram as suas actividades aumentadas em cães com dieta seca (Zentek, 1995). Estas alterações na actividade metabólica microbiana são consistentes com os efeitos benéficos da dieta seca na saúde do cólon (Martineau & Laflamme, 2002).

3. A IMPORTÂNCIA DO INTESTINO NA SAÚDE E IMUNIDADE

O TGI e outras superfícies mucosas e epiteliais fornecem uma primeira linha de defesa contra o mundo exterior. Para ter acesso ao ambiente interno, patogénios, alergénios e nutrientes ingeridos devem primeiro passar através do TGI. A membrana mucosa do sistema digestivo serve como uma barreira protectora que auxilia na prevenção contra a invasão de patogénios, acção de toxinas e outras substâncias indesejáveis, durante a digestão e absorção de nutrientes essenciais. A complexa função de protecção é realizada tanto por meios físicos (não imunológicos) como imunológicos (Laflamme, 2008).

Uma parte importante das defesas do animal provém de sistemas não imunológicos. A barreira física, fornecida pelas células mucosas do intestino, unidas por junções firmes e cobertas por uma camada de muco, minimiza a capacidade das substâncias estranhas entrarem no corpo. Os movimentos peristálticos intestinais, o vômito ou a diarreia ajudam a expulsar substâncias do TGI. Muitos organismos são destruídos pela acidez extrema do estômago (barreira gástrica), enquanto outros são destruídos pelas enzimas digestivas do

estômago e dos intestinos. Entre as substâncias antibacterianas incluem-se a lisozima, secreções pancreáticas e ácidos biliares. As bactérias benéficas que normalmente residem nos intestinos oferecem protecção. A filtração hepática também tem essa função (Gomes, 2009). Pesquisas nutricionais recentes focam-se na regulação das funções anatómicas e imunológicas da barreira intestinal que protegem contra a invasão dos microorganismos luminis endógenos e/ou as suas toxinas.

3.1 Imunidade associada à mucosa intestinal

A defesa imunológica do intestino é importante porque este órgão é a via principal de entrada de antigénios no corpo, tais como as proteínas da dieta, as bactérias, e outros organismos ou proteínas estranhas. A sua população de células imunitárias é diversa e inclui: linfócitos T e B, plasmócitos, células dendríticas, macrófagos, eosinófilos e mastócitos. As respostas imunes são essenciais na protecção contra a invasão patogénica, e ambas as respostas mediadas por células (síntese de células citotóxicas) e humoral (produção de anticorpos) podem ser produzidas no órgão (Cave, 2008).

O tecido linfóide associado ao intestino (TLAI) constitui a parte mais extensa e complexa do sistema imunitário (SI) do organismo, possuindo aproximadamente 80% das células de defesa do corpo e mais de 50% das células imunitárias efectoras. Pelo menos 25% da mucosa e da submucosa intestinal são compostas por tecido linfóide (Swanson & Fahey, 2007). O conhecimento da constituição do TLAI permite compreender como se desenvolve e regula a resposta imunitária no intestino e como esta pode estender-se ao resto do organismo. O TLAI é composto por: uma área aferente, de tecido linfático organizado com locais indutores da resposta imunitária (placas de Peyer, linfonodos mesentéricos e folículos linfóides isolados), onde são seleccionados os antigénios dietéticos e microorganismos patogénicos; uma área eferente, de tecido difuso com locais efectores que são os linfócitos intraepiteliais (IEL) e linfócitos da lâmina própria do intestino (com células intraepiteliais - IEC), através dos quais a imunidade celular e humoral responde ao estímulo antigénico, ou seja, onde a resposta imune é efectuada. Estas células imunológicas são fundamentais para a manutenção da barreira mucosa protectora (Laflamme, 2008; Gomes, 2009).

As placas de Peyer são o maior dos tecidos linfóides mucosos. Estas placas contêm todos os componentes necessários para iniciar uma resposta imunológica: células T, células B e células dendríticas. As placas de Peyer recolhem os antigénios das superfícies epiteliais do TGI. Cada tipo de célula tem uma função diferente na reacção imunológica. As células B são precursoras dos plasmócitos, que produzem anticorpos (imunoglobulinas). Também funcionam como células apresentadoras de antigénios (APC), como as células dendríticas. Os antigénios são recolhidos por estas células, processados e levados às células T, que têm várias funções dependendo do seu tipo específico. As respostas mediadas por células T são mais eficazes contra patogénios intracelulares, enquanto reacções mediadas por células B

são mais efectivas contra os patogénios extracelulares. Além destas células, o contorno epitelial sobre cada placa de Peyer contém APC especializadas, chamadas células M (células das vilosidades) que têm um papel no desenvolvimento da tolerância alimentar (Tizard, 2002). Se os antigénios forem levados às células intestinais, serão rapidamente degradados por lisossomas. As células M recolhem antigénios do lúmen intestinal e apresentam-nos directamente aos linfócitos nas placas de Peyer. Isto permite ao SI desenvolver um reconhecimento apropriado e uma resposta adequada perante aquele antigénio específico, seja para desenvolver uma tolerância a uma proteína alimentar ou para armar uma defesa contra o organismo invasor. Erros neste processo podem produzir alergias ou infecções.

As células B activadas (plasmócitos) produzem imunoglobulinas (Ig). A IgG é o anticorpo predominante que circula no sangue dos cães, enquanto que a IgA e a IgE encontram-se sobretudo no TGI e no respiratório. Cerca de 70% a 80% das células produtoras de Ig estão localizadas no TGI e mais de 60% da produção total diária de imunoglobulinas é de IgA intestinal. O TLAI é especializado em produzir grandes quantidades de IgA. Esta é a única classe de anticorpos que é eficientemente secretada através das células epiteliais para o lúmen do TGI e pode actuar tanto dentro como fora da célula intestinal (Grieshop, 2002). A partir do estímulo imunológico da mucosa ocorre produção de IgA, principalmente nas placas de Peyer, que bloqueiam os receptores e reduzem o número de bactérias patogénicas no lúmen intestinal. A produção constante de IgA ocorre devido a estimulação contínua pela microbiota normal do intestino. O principal modo de acção da IgA é evitar a aderência de bactérias e vírus às superfícies mucosas, um processo denominado *exclusão imunológica*. Se as bactérias ou os vírus não conseguirem aderir às células epiteliais intestinais, eles simplesmente passarão pelo conteúdo intestinal e serão expulsos sem causar qualquer dano. Dentro das células intestinais, a IgA pode ligar-se a vírus e evitar que se reproduzam e reajam. Além disso, pode ligar-se a bactérias e antigénios estranhos e transportá-los da célula para o lúmen intestinal (Deshmukh, 2008).

A função principal do TLAI é a defesa do organismo hospedeiro contra diferentes tipos de agentes infecciosos, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários e outros parasitas. O TLAI executa as seguintes actividades: 1) captura, processamento e apresentação de antigénios que estiverem no intestino; 2) produção de anticorpos locais, em especial da classe IgA; 3) activação de respostas imunes cito-mediadas, particularmente as mediadas por células T citotóxicas CD8+, ou de células NK (natural killer) e por macrófagos (Gomes, 2009). O TLAI controla a invasão patogénica e induz tolerância oral em resposta a antigénios inofensivos da dieta e do epitélio intestinal. A mucosa intestinal é exposta a numerosos factores exógenos e tem mecanismos reguladores diferenciados, que permitem uma permeabilidade selectiva para os nutrientes e certas macromoléculas, mas também a exclusão duma potencial dieta prejudicial ou de antigénios bacterianos ou do ambiente.

A discriminação na mucosa intestinal de absorção e exclusão, tolerância e reactividade é resultado de processos reguladores complexos que dependem da idade do indivíduo, de mecanismos funcionais e reguladores do SI e da influência de factores externos. A interacção entre factores luminiais de origem dietética ou bacteriana e a parede da mucosa é de particular importância (Zentek et al., 2002a). Antígenos dos alimentos exógenos e microrganismos têm capacidade de interagir com a parede da mucosa e induzir reacções e processos reguladores. Esta interacção influencia a digestão (secreção, absorção, motilidade), mecanismos imunológicos (exclusão de antígenos, regulação do TLAI, processamento de antígenos, sensibilidade, alergia) e processos neuroendócrinos (Cave, 2008). A estimulação do sistema imunitário dentro do TGI também pode provocar efeitos sobre todo o corpo. Os plasmócitos activados migram para a corrente sanguínea e para outras partes do corpo. Deste modo, a apresentação de antígenos numa área de superfície (a mucosa intestinal) pode resultar na síntese de anticorpos e em reacções secundárias noutros locais. Por exemplo: as células B apresentadas podem migrar para a glândula mamária e promover a produção de IgA secretada no leite. Isto pode fornecer uma protecção importante contra patógenos intestinais em recém-nascidos lactentes (Tizard, 2002).

3.2 Microbiota do TGI

A microbiota GI tem um papel fundamental no desenvolvimento normal do SI do animal hospedeiro. O desenvolvimento do TLAI é altamente dependente da colonização bacteriana do intestino. Os animais impedidos de criar uma microbiota GI normal - gnotobióticos (*germ-free*) - não desenvolvem um SI normal. Apresentam morfologia intestinal anormal e SI local subdesenvolvido, incluindo diminuição no número total de linfócitos intestinais, perfil de anticorpos alterado e placas de Peyer subdesenvolvidas. Os seus órgãos linfóides são subdesenvolvidos e seus níveis de imunoglobulinas são apenas 2% do normal (Swanson & Fahey, 2007). As bactérias residentes no TGI exercem uma influência considerável sobre a saúde e estado imunológico do cão. Quando um animal nasce, o seu TGI é estéril. Depois de um ou dois dias de vida, todo o seu tracto digestivo é povoado por microorganismos provenientes do meio ambiente. Os organismos específicos mudam com a maturidade do hospedeiro e são influenciados por factores ambientais e maternos. Após o desmame, a composição da microbiota assemelha-se com a da eubiota adulta. A eubiota fornece o estímulo principal para o desenvolvimento e maturação das células linfóides nas placas de Peyer, bem como para os linfócitos produtores de IgA. Estes linfócitos modulam as reacções imunológicas específicas e permitem a indução da tolerância oral aos antígenos do alimento. Certas espécies e estirpes de bactérias GI, incluindo *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e outras, podem alterar respostas imunológicas sistémicas, como as concentrações de anticorpos no soro. A microbiota normal ajuda a prevenir o crescimento excessivo de

bactérias potencialmente patogénicas que podem promover diarreias, colite ou translocação bacteriana (Buddington, 2003).

Dois dos mecanismos pelos quais a microbiota normal ajuda a proteger a saúde do animal hospedeiro são a diminuição do pH no colón e a produção de AGCC. Os AGCC cumprem um papel directo na regulação do TLAI. O butirato estimula a catalase que destoxifica produtos do *stress* oxidativo, melhorando a resposta dos genes em situações de *stress* oxidativo e metabólico (Sauer, Richter & Zobel, 2007). O butirato inibe a IL-6 e a expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2) nas células expostas a toxinas lipopolissacáridos (LPS). A IL-6 é uma citocina inflamatória, enquanto a COX-2 é uma enzima que limita a taxa responsável pela produção excessiva de prostaglandina PGE₂, durante períodos de inflamação. Estes e outros efeitos auxiliam a função directa dos AGCC na modulação da imunidade mucosal do TGI. O butirato inibe a COX-2 e estimula a catalase, o que protege as células dos danos oxidativos. A inibição da COX-2 é promotora de processos anti-inflamatórios. (Knudsen et al., 2003).

3.3 Nutrição e função imunitária

A interacção entre nutrição e o SI efectua-se a vários níveis. Consideremos quatro níveis, sendo o 1º e 2º níveis passivos, porque envolvem o fornecimento de nutrientes essenciais para permitir que o SI funcione bem; os 3º e 4º níveis são activos, com uma abordagem que objectiva a modificação imunológica.

1º nível - *Nutrição completa*: dá-se importância à energia dietética, proteínas, vitaminas, microminerais e macrominerais;

2º nível - *Optimização de macro e micronutrientes*: envolve a optimização de nutrientes que são essenciais para as células imunitárias;

3º nível - *Modulação activa do SI*: a abordagem é interagir activamente com o SI na tentativa de modular a sua função em direcção a um determinado objectivo.

Exemplos: 1) Indução polarizada à célula Th1, permitindo uma apresentação antigénica eficiente já que a resposta Th1 (pró-inflamatória) é importante para proteger contra infecções microbianas. O componente Th1 é impulsionado pela estimulação do SI com modificadores da resposta imune (IRM), tais como β -glucanos da levedura e probióticos (Benyacoub et al., 2003). Os bioactivos de colostro de bovinos têm efeitos de estimulação imune em estudos em humanos e ratos e são IRM interessantes. O colostro contém imunoglobulinas, citocinas, lactoferrina e lactoperoxidase, cada uma das quais pode influenciar o SI (Artym, 2003);

2) Modular a inflamação para prevenir danos: uma dieta rica em ácidos gordos ω 3, pode controlar os efeitos danosos da inflamação devido à redução dos níveis activos de mediadores dos efeitos inflamatórios (Cassery, Topol & Lancet, 2004); 3) Modificações específicas da doença: a promoção de um equilíbrio imunitário menos inflamatório

(direccionado a Th2) em animais com DII, usando recursos da dieta são um exemplo de uma abordagem objectiva da imunomodulação. Algumas bactérias probióticas induzem a secreção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, TGF- β e IL-13.

A doença inflamatória intestinal (DII) crónica é idiopática, mas a hipótese mais consistente é a perda da tolerância imunológica face à eubiota do intestino, o que conduz a uma reacção imunitária anómala ao microambiente intestinal. Há evidências de alterações nas populações de células imunitárias na enterite linfo-plasmocítica, incluindo aumento nas células T da lâmina própria (sobretudo CD4+), plasmócitos IgG+, macrófagos e granulócitos. Há também aumento da expressão de citocinas da mucosa como Th1 (IL-2, IL-12, IFN- λ), Th2, pró-inflamatórias (TNF α) e imunoreguladoras (TGF- β). Isto sugere uma desregulação do SI, mas não confirma como surgiu (German & Zentek, 2006).

4º nível - *Nutrição personalizada*: nutrição preditiva, preventiva e personalizada. As interações entre dieta, ambiente e genoma definem o estado de saúde influenciando criticamente doenças crónicas. Para uma estratégia prática de dieta personalizada, há dois requisitos básicos: um entendimento claro da patogénese da doença e da disponibilidade de biomarcadores confiáveis da doença para diagnosticá-la ou identificar a susceptibilidade. Os biomarcadores são indicadores objectivos que medem os processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas à intervenção terapêutica. O último objectivo é modificar a fisiologia através deste regime dietético “personalizado” antes do animal entrar na doença, prevenindo, atrasando ou monitorando a doença e assim melhorar a qualidade de vida (Ames, 2001; Milner, 2004).

3.4 Interação entre nutrição, imunocompetência e doenças

Existe uma relação dinâmica entre doença, nutrição e imunidade (Figura 6). Uma doença primária leva ao aumento do catabolismo e das necessidades nutricionais, estado denominado hipermetabolismo, que frequentemente é acompanhado por anorexia. A associação destes factores culmina com um acelerado consumo e perda das reservas nutricionais do organismo, resultando em desnutrição. A desnutrição proteico-energética é resultado de um baixo consumo de alimentos, que resulta na deficiência de calorias e aminoácidos. Os efeitos da má nutrição calórico-proteica tendem a ser específicos para cada tecido e podem tornar-se generalizados quanto maior for a demora na sua correcção. Longos períodos de privação alimentar culminam em grande mobilização de aminoácidos, que são utilizados na síntese de ADN e ARN, na produção de proteínas de fase aguda e de energia (gliconeogénese), agravando ainda mais o estado de desnutrição (Seim & Bartges, 2003).

Figura 6 - Inter-relação entre desnutrição, imunossupressão e infecção (Carciofi, 2007a)



Na desnutrição “simples”, ou desnutrição não acompanhada de doença, a oxidação de gorduras é acompanhada por cetogénese e reduzida degradação proteica. Quando a desnutrição e o hipermetabolismo - consequente às doenças - ocorrem ao mesmo tempo (“desnutrição-*stress*”), a degradação proteica não é suprimida e pode mesmo acelerar-se ainda mais. Como não há armazenamento de proteína no corpo, os substratos para a gliconeogénese são obtidos à partir de tecidos estruturais e funcionais. O catabolismo de tecido muscular periférico pode sustentar o paciente por um período, até que funções vitais começam a ser afectadas. Sistemas orgânicos que dependem de um *turnover* celular rápido, tais como o intestino e o SI, são mais vulneráveis. A combinação de função imune deprimida e a falha da barreira da mucosa gastrointestinal apresenta graves consequências para o prognóstico do paciente. O TLAI sofre depleção e há uma redução na secreção de IgA, aumentando-se os riscos de translocação bacteriana do lúmen intestinal, através da mucosa comprometida, para o sangue portal (Carciofi, 2007a). A resposta imune é dependente de replicação celular e da síntese de compostos proteicos activos. Desta forma, é fortemente afectada pelo estado nutricional do animal, que determina a habilidade metabólica celular e a eficiência com que a célula reage aos estímulos, iniciando e perpetuando o sistema de protecção e autoreparação orgânicas.

São consequências das deficiências nutricionais na imunocompetência: a diminuição de anticorpos humorais e da superfície de mucosas, da imunidade celular, da capacidade bactericida de fagócitos, da produção de complemento, do número total de linfócitos, do equilíbrio da proporção e relação dos subtipos de linfócitos T (*helper*, supressor, citotóxico, NK). Também são afectados os mecanismos inespecíficos de defesa, que incluem as barreiras anatómicas da pele e mucosas, a microbiota intestinal, as substâncias secretoras

(como linfocina, suco gástrico e muco), a febre, as alterações endócrinas e o sequestro de ferro sérico e tecidual. O sistema antimicrobiano dos neutrófilos é afectado pela desnutrição, tanto os sistemas oxigénio-dependentes como os oxigénio-independentes (lactoferrina, lisozimas, hidrolases e proteases). Geralmente, o SI é o primeiro a sofrer alterações na desnutrição, respondendo antes mesmo que o sistema reprodutor (Carciofi , 2007a).

3.5 Imunomodulação - Regulação Nutricional da Imunidade

Devido ao papel vital que o SI tem de forma benéfica, ou em certas doenças (como as auto-imunes) de forma prejudicial, é importante entender como a nutrição afecta a imunidade na saúde e na doença. Esta interacção é complexa, bidireccional, mas não completamente compreendida. A nutrição afecta directamente a resposta imune através de três formas: estímulo, inibição ou alterando a natureza da resposta. A diminuição da resposta imune pode ser benéfica para doenças de hipersensibilidade (alimentar ou atopia) ou pela inibição da activação imune sistémica (como na síndrome da resposta inflamatória sistémica - SIRS). A melhoria da resposta imune também pode ser desejável para prevenir ou eliminar infecções por microrganismos, ou na imunidade para o controlo do desenvolvimento de um tumor. Por outro lado, a modulação da imunidade pode ser prejudicial ou até fatal para o hospedeiro. A imunossupressão face à infecção pode conduzir a morbilidade prolongada ou até a sepsis. O acentuar da imunidade pode conduzir ao aumento do perigo nos estados caracterizados por excessiva ou fraca activação imune regulada (SIRS, reacções de hipersensibilidade). Assim sendo, uma dieta não pode preencher todas as necessidades (Cave, 2008).

Vários estudos demonstraram o impacto agudo da privação de nutrientes na função imune e a reversão do comprometimento imune através de uma nutrição apropriada. As pesquisas actuais em nutrição de suporte começam a focalizar-se mais nos efeitos dos processos metabólicos de modulação em órgãos específicos do que a simples melhoria da nutrição (Saker, 2006). Os efeitos de nutrientes específicos no SI são promissores neste aspecto. Muitos deles têm um papel na função imune e para alguns deles já estão bem definidos os mecanismos da imunomodulação. Os receptores imunitários no intestino servem como principais alvos para a imunomodulação através da dieta. Por exemplo, agonistas dos receptores *toll-like* (TLR) como os β -glucanos da levedura, mananos da levedura, ácidos nucleicos e probióticos são grandes exemplos de modificadores da resposta imune (IRM). Estes IRM iniciam a secreção de citocinas que activam as APC locais, possibilitando que elas apresentem os antigénios aos linfócitos T e iniciem uma resposta imune eficaz. A melhoria da função imune induzida pelos IRM dietéticos pode difundir-se a todo o SI através de linfócitos activados e citocinas. Assim, as células imunitárias conduzem as mensagens do TLAI ao resto do SI (Saavedra, 2007).

3.6 Efeito dos Nutrientes em funções e componentes do Sistema Imunitário

3.6.1 Proteínas e aminoácidos

Todas as formas de imunidade são afectadas pela má nutrição e em particular pela deficiência nutricional de proteínas e energia. As proteínas são importantes para manter a funcionalidade e responsividade da maior parte das células do SI. As imunoglobulinas são proteínas que desempenham um papel crucial na resposta imunológica adaptativa. A anorexia associada a mudanças endócrinas, sobretudo representadas pelo aumento do glucagon, hormona de crescimento e corticosteróides circulantes, conduz o animal doente a um balanço nitrogenado negativo (Carciofi, 2007b). Este é decorrente do catabolismo de aminoácidos oriundos da degradação das proteínas de reserva do organismo. Várias citocinas, sobretudo a IL-1 e o factor de necrose tumoral (TNF α) também contribuem para este processo. No organismo, ocorre um redireccionamento dos aminoácidos, que passam a ser uma importante fonte de energia, num processo denominado gliconeogénese (Remillard, Armstrong & Davenport, 2000). Este processo resulta na perda de massa corporal magra e, com ela, a redução de resposta imune. Os efeitos da deficiência proteica sobre o SI incluem: atrofia do timo e órgãos linfóides, inadequada produção de anticorpos, diminuição da concentração plasmática de imunoglobulinas, da secreção de IgA e da produção de complemento, barreiras mecânicas, muco e lisozima; decréscimo na proliferação linfocitária, das respostas mediadas por células e na produção de citocinas (ex. IL-1, IL-2, IFN- λ) redução da migração de neutrófilos e redução na resposta de hipersensibilidade dérmica tardia (DTH). Se considerarmos que a expansão clonal do SI depende de síntese proteica e que as citocinas são constituídas por aminoácidos, é fácil compreender porque uma ingestão inadequada de proteínas leva a tão grande comprometimento imune (Brunetto, Gomes, Jeremias, Oliveira & Carciofi, 2007).

3.6.1.1 Glutamina

A glutamina é o principal composto neoglicogénico, aumenta as vilosidades intestinais e melhora o TLAI. As concentrações de Gln no plasma afectam a susceptibilidade das células à apoptose e as células carentes de Gln são mais sensíveis à apoptose (German & Zentek, 2006). A Gln pode proteger as células T activadas da apoptose. Este efeito protector também foi demonstrado nos neutrófilos, no qual a glutamina também aparece para regular a expressão da NADPH oxidase. A suplementação da glutamina melhora a actividade fagocítica dos macrófagos, ajuda a manter o número de linfócitos T circulantes e normaliza a função linfocítica em situações de sepsis severa. Case et al. (2000) verificaram, em cães adultos hipercatabólicos em estado de alimentação normal, que a suplementação enteral de glutamina diminuiu bastante a oxidação de leucina, melhorou o equilíbrio das leucinas, e assim preservou a proteína corporal. A glutamina é usada como fonte energética, para a síntese de nucleótidos e pelos linfócitos em replicação, efeito potenciado pela arginina.

3.6.1.2 Arginina

A suplementação enteral de Arg tem efeitos benéficos no número e função de células do SI. Além destes efeitos imunoestimuladores, dietas enriquecidas com Arg atenuam a atrofia do timo, aumentam a sobrevivência do animal em caso de sepsis e melhoram o tratamento de lesões. A suplementação dietética de Arg é acompanhada pelo aumento da função dos linfócitos e monócitos, activação dos macrófagos e da citotoxicidade das células NK. A Arg estimula linfócitos T *helper* e deprime linfócitos T supressores, melhora a fagocitose e aumenta a produção de citocinas (Suchner, Heyland & Peter, 2002).

A L-Arg é o substrato para a síntese do óxido nítrico (NO) pela NO sintase. O papel da arginina na produção de NO é crucial para os mecanismos homeostáticos do corpo, uma vez que é um regulador importante do endotélio vascular (como vasodilatador) e está envolvido na fisiologia do macrófago e nas respostas inflamatórias celulares, entre outras funções celulares. As isoenzimas NO sintase (endotelial e neuronal) geram baixas concentrações de NO, mas isoenzimas induzidas produzem, dentro dos leucócitos, grandes quantidades de NO em resposta a uma variedade de citocinas, factores de crescimento e estímulos inflamatórios no intestino e outros tecidos (Witte & Barbul, 2002). Além disso, o NO inibe a expressão celular das moléculas de adesão celular, limitando a entrada desnecessária de leucócitos, sobretudo dentro dos tecidos da mucosa. O NO inibe a proliferação de células T, diminui a activação do factor nuclear de transcrição-kB (NF-kB) e induz uma resposta local Th2. Há casos em que o suplemento de arginina pode ser benéfico, mas há outros casos em que pode ser prejudicial (Stechmiller, Childress & Porter, 2004).

3.6.1.3 Poliaminas

As poliaminas estão envolvidas na diferenciação das células imunitárias e na regulação da resposta inflamatória. Uma absorção insuficiente de poliaminas favorece o desenvolvimento de hipersensibilidade alimentar. Em ratos em lactação, a administração oral de espermina ou espermidina induziu maturação intestinal pós-natal precoce e mudanças nos níveis de imunoglobulina A. Steege, Buurman e Forget (1997) relataram que a suplementação de espermina para ratos neonatos aumentou a percentagem de linfócitos intraepiteliais que expressam antigénios (TCRab, CD4, CD5 e CD54) como ocorre na maturação natural. Durante as reacções de inflamação local envolvendo dano ou células mortas, a suplementação de espermina induziu a migração e crescimento celular. Nestas situações, as poliaminas exercem um efeito negativo na activação dos macrófagos com interacções complexas entre o metabolismo do NO e as poliaminas. Além disso, foi descrito que as poliaminas podem exercer um efeito supressor nas respostas imunoalérgicas intestinais e imunológicas pulmonares (Larqué et al., 2007).

3.6.2 Ácidos Gordos Poliinsaturados

Os ácidos gordos poliinsaturados (AGPI) nas membranas celulares funcionam como precursores para a síntese de mensageiros celulares e dos mediadores da inflamação, cumprindo desse modo uma função na imunidade associada ao intestino. Eles são precursores dos eicosanóides: tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos, que intervêm nos processos inflamatórios e imunitários. Os eicosanóides são derivados do metabolismo dos AGPI com cadeia de 20 carbonos que modulam o processo inflamatório. Tanto os AGPI ω_6 como ω_3 são precursores dos eicosanóides, competindo pelo mesmo sistema de enzimas. Qualquer dano à célula, activa a fosfolipase da membrana e inicia uma reacção inflamatória em cascata dos lípidos, onde os AG ω_6 e ω_3 são metabolizados. O metabolismo dos AGPI ω_6 e ω_3 produz eicosanóides com capacidades inflamatórias muito diferentes. O efeito final do metabolismo do AA ω_6 é a produção de eicosanóides que promovem fortemente a inflamação, agregação e as reacções imunossupressivas e trombóticas. Pelo contrário, o metabolismo do EPA ω_3 produz eicosanóides muito menos inflamatórios, vasodilatadores, anti-agregantes e não imunossupressivos. As dietas ricas em AG ω_3 têm como efeitos benéficos: supressão na proliferação de linfócitos, supressão na produção de IL-2, supressão na actividade de células NK e redução da toxicidade mediada por macrófagos (Reinhart & Davenport, 1998).

A complexidade de produção de eicosanóides e seus efeitos é potenciada pela complexidade das interacções dos AGPI da dieta e do seu metabolismo. A previsão do efeito de uma dada dieta tem em conta o seguinte: gordura total da dieta, proporção relativa de AG $\omega_3:\omega_6$ de 18 carbonos (ALA ω_3 ; LA ω_6); proporção relativa de AG $\omega_3:\omega_6$ de 20 carbonos (EPA ω_3 ; AA ω_6), quantidades absolutas de todos os AG $\omega_3:\omega_6$ individuais; história prévia da dieta do animal; duração da exposição da dieta em questão (Saker, 2006). Além destas relações, o ácido gordo λ -linolénico, da família ω_6 , apresenta efeito anti-inflamatório inibindo a fosfolipase A_2 .

Assim, a descrição somente do conteúdo em gordura da dieta com base na razão simples AG $\omega_3:\omega_6$ dá uma informação limitada e enganosa. A suplementação da dieta com fonte de AG ω_3 pode ter efeitos variáveis dependendo da natureza da dieta básica e do paciente e do tipo de AGPI suplementado, sendo que os de 20 carbonos são mais efectivos que os de 18. A maioria das dietas comerciais tem uma grande concentração de LA, devendo-se ter atenção à suplementação de AGPI ω_3 . As preocupações com o suplemento excessivo de AG ω_3 são: supressão das funções imunológicas; retardamento da cicatrização de feridas; diminuição dos níveis de vitamina E e atraso da coagulação sanguínea. Os AG ω_3 são melhor administrados aos animais através da dieta alimentar. Os suplementos de ácidos gordos são dispendiosos e inconvenientes para uso a longo prazo.

O uso prático de dietas com proporções ideais entre os AGPI ω_6 e ω_3 inclui o tratamento preventivo ou terapia adjunta para atopia, hipersensibilidade alimentar, dermatite alérgica a

picada de pulgas, e dor articular associada a artrites. Acredita-se que essas condições envolvem processos alérgicos ou inflamatórios associados ao metabolismo do AA (Reinhart & Davenport, 1998). Quanto à qualidade das fontes de gorduras, Saker (2006) estudou os efeitos de uso da gordura de aves oxidada (média e alta) em cães em crescimento, tendo chegado à conclusão que a gordura oxidada afecta negativamente: o crescimento, o estatuto oxidante e a função imune de cães (neutrófilos e monócitos com menor capacidade oxidativa, menor formação de linfócitos).

3.6.2.1 AGPI omega-6 (ω 6)

Os óleos vegetais, incluindo milho e soja, são a fonte principal de AGPI ω 6 nas dietas dos animais de companhia. Os prostanóides derivados do metabolismo de AGPI ω 6 parecem ter efeito em função da dose. Concentrações muito baixas induzem os linfócitos a diferenciarem-se em células T. Contudo, a produção excessiva de PGE2 baixa as funções da célula T, que incluem a resposta a mitógenos, proliferação clonal, produção de linfocinas, migração e criação de células T citotóxicas, e actividade de destruição dos fagócitos. Os leucotrienos são activadores de leucócitos para a sua agregação e adesão às células endoteliais. Também influenciam a actividade das células NK. Os AG ω 6 desempenham um papel importante na imunossupressão, tumorigénese e no aumento da inflamação (Saker, 2006).

3.6.2.2 AGPI omega-3 (ω 3)

O ALA é um nutriente essencial pois é necessária a sua inclusão na dieta para promover o crescimento e desenvolvimento normal. Dos AGPI ω 3 derivados do óleo de peixe, o EPA é o componente mais activo. EPA e DHA atenuam a resposta inflamatória, estabilizam os complexos do factor nuclear NF-kB, diminuem a agregação plaquetária, melhoram a função linfocitária e dos neutrófilos, e ajudam na estabilidade da membrana e perfusão microvascular (Babcock, Dekoj & Espot, 2005). Clinicamente, os AG ω 3 têm demonstrado benefícios em várias doenças, incluindo DII, colite, sepsis, disfunções cardíacas e tumores. O principal mecanismo de acção dos AGPI ω 3 parece ser, directa e indirectamente, o seu foco anti-inflamatório. Através de sinais celulares em cascata, os AG ω 3 influenciam a expressão de COX-2 e no final exibem uma acção inibitória de COX-2 para inibir a produção de PGE2 e diminuir a resposta inflamatória. Os AG ω 3 têm demonstrado que diminuem a translocação nuclear do macrófago NF-kB e conseqüentemente inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias via NF-kB. Os AG ω 3 também alteram as proteínas e os factores de transcrição nuclear específicos da actividade mitogénica das vias da proteína cinase, incluindo o activador da proteína-1. Estas vias no final activam ou inibem a proliferação celular ou a apoptose (Cowing & Saker, 2001).

Os AGPI da dieta podem regular a resposta imune através de diversos mecanismos: 1. Os AG ω 3 EPA e DHA podem inibir directamente a sinalização de LPS através de TLR4; 2. EPA e AA de 20 carbonos aumentam a produção de eicosanóides com acções biológicas

diferentes; 3. alterações nas propriedades físicas da membrana celular lipídica diminuem a sinalização através de receptor de célula B; 4. EPA bloqueia a proteína citosólica PPAR- γ , que se difunde pelo núcleo, onde bloqueia sequências específicas e pode inibir a transcrição do gene induzida pela activação de NF- κ B, seguindo a sinalização dos receptores membranários *Toll-like* (TLR) (Takeda, Kaisho & Akira, 2003).

Várias dietas comerciais (terapêuticas e não terapêuticas) focaram-se na razão AG ω 6: ω 3 numa tentativa para maximizar as propriedades imunomoduladoras da família de AGPI ω 3. Actualmente, o objectivo é uma variação de aproximadamente 12:1 para 1:1 dependendo da situação clínica. Uma razão AG ω 6: ω 3 geral “ótima” ainda tem que ser estabelecida, mas tem que se ter em mente que o valor clínico dietético ω 6: ω 3 é específico da doença. Uma segunda abordagem é aumentar as dietas com AG ω 3 especificamente, e ter mais atenção na quantidade total de AG ω 3 do que no rácio (Saker, 2006).

3.6.3 Carbohidratos

Os polissacáridos possuem propriedades imunomoduladoras como se verifica na incorporação de LPS como agente estimulador em vários modelos de imunidade. Apesar dos 3 componentes da endotoxina terem diversidade antigénica, o papel imunodominante principal é do componente polissacárido específico de LPS. As endotoxinas estão localizadas na membrana exterior de bactérias gram-negativas e provocam respostas específicas de anticorpos. Em caso de translocação bacteriana através da mucosa GI comprometida, o componente polissacárido das endotoxinas bacterianas associadas a LPS, pode de facto influenciar a imunomodulação do TIAI (Saker, 2006).

Factores de risco associados ao aumento da incidência da infecção passam por melhorar a nutrição pré-operativa, escolha do tipo de suporte nutricional adequado, tipo de suplementação nutricional e controlo glicémico rigoroso em pacientes, através da alteração da absorção de carbohidratos. Repetidos estudos indicam os efeitos adversos da hiperglicémia ligeira na função dos neutrófilos, incluindo a diminuição da quimiotaxia, da fagocitose, combustão oxidativa e capacidade bacteriocida. Além disso, a hiperglicémia ligeira promove um estado pró-inflamatório através do aumento dos níveis do mediador inflamatório TNF α e activando NF- κ B, que promove a produção de TNF (McCowen & Bistrain, 2004).

A *glicose* é essencial para monócitos, neutrófilos e linfócitos. A seguir à activação de macrófagos e neutrófilos, ou estimulação da proliferação de linfócitos, a oxidação de glicose aumenta bastante, apesar de ser apenas parcialmente oxidada. A oxidação incompleta de glicose e glutamina ocorre apesar da presença de mitocôndrias e ciclos de Krebs funcionais. As altas taxas de uso de glicose e glutamina são em parte para servir de intermediários para a biossíntese de nucleótidos, que são necessários para a síntese de ADN e ARNm para estas células (Saker, 2006).

3.6.4 Nucleótidos

O fornecimento de nucleótidos necessários para os processos bioquímicos é sobretudo suportado pela síntese de purinas e pirimidinas. A absorção dietética é uma fonte secundária em condições de saúde mas pode ser de maior importância durante a doença. Os estudos em animais indicam que a necessidade básica dietética de purina ou pirimidina pré-formada pode ser requerida para o desenvolvimento normal. O uracilo parece ser o ácido nucleico mais importante a influenciar a resposta imune. Saker (2006) demonstrou que os nucleótidos dietéticos podiam reverter a imunossupressão induzida pela má nutrição e privação de alimento em ratos. Mostrou também que os linfócitos Th necessitam de nucleótidos exógenos para responder normalmente após estimulação imunitária. Estes estudos realçaram o papel dos nucleótidos na função e metabolismo dos linfócitos e macrófagos, embora as fontes dietéticas sejam tão importantes para suportar o crescimento óptimo e função de outras células metabólicas activas, como as próprias células intestinais.

3.6.5 Nutrientes antioxidantes

Os radicais livres (originados pela má nutrição, *stress*, raios UV, poluição) são compostos altamente reactivos que podem danificar importantes moléculas e compostos do corpo, como o ADN, as proteínas e as gorduras. Os antioxidantes da dieta protegem o hospedeiro e os leucócitos do perigo endógeno devido aos radicais livres. Estes nutrientes desempenham funções vitais na manutenção e apoio do SI, e no aumento da sua função de protecção. O aumento da capacidade antioxidante intracelular nos neutrófilos e macrófagos, são preenchidos pela glutathione, ascorbato e tocoferol. A glutathione desempenha papel importante como antioxidante quer através da interacção directa com os radicais livres, quer como substrato do ascorbato. A disponibilidade da glutamina pode limitar a produção de glutathione, e a sua suplementação pode aumentar a produção superóxida de neutrófilos (Cave, 2008).

3.6.5.1 Vitamina E e selénio

A *vitamina E* é um composto que elimina os radicais livres na fracção solúvel em gordura das células e estabiliza as membranas celulares. Sinais de deficiência de vitamina E são: diminuição do poder bactericida de leucócitos e linfócitos, redução da reacção de linfócitos T e da função fagocítica, menor produção de imunoglobulinas e menor produção e funcionamento de linfocinas e citoquinas, aumento na produção de IgE e PGE₂. Estudos têm demonstrado que a suplementação com doses suprafisiológicas aumenta o poder de fagocitose e a resposta imune humoral e celular dos animais e a resistência a doenças. Este efeito é mais marcado em populações geriátricas (Saker, 2006). Em roedores e aves, a suplementação com vitamina E acima dos padrões recomendados pela NRC (2006) aumentou a função imunológica intestinal ao aumentar a produção de IgA secretora (Laflamme, 2008).

O *selénio* está intimamente associado à vitamina E. O selénio como componente da glutathiona peroxidase é importante na estabilização dos peroxissomas dos fagócitos, tendo correlação com seu poder de inactivar agentes infecciosos. Sinais de deficiência de selénio são: redução na resposta imunológica e da reacção de anticorpos, decréscimo nas funções fagocíticas e nas reacções linfocíticas. Afecta a capacidade proliferativa de linfócitos, bem como todos os componentes do SI (Deshmukh, 2008).

3.6.5.2 Carotenóides

Os cães e gatos são capazes de absorver carotenóides da dieta, como o β -caroteno e a luteína. Foi sugerido que a sua eficiência em absorver e estabilizar radicais livres e a sua capacidade de permanecer dentro da mitocôndria estão na base da sua eficácia antioxidante. A suplementação de carotenóides na dieta, com actividade da vitamina A (no caso do β -caroteno) ou sem (no caso da luteína), acentuou as respostas em diversas análises imunológicas (Chew & Park, 2004). O β -caroteno e a luteína incorporam-se nos linfócitos e neutrófilos de cães e gatos, e a sua localização sobretudo nas membranas das mitocôndrias, tornam-nos eficazes na protecção das suas proteínas, membranas lipídicas e ADN do perigo endógeno dos radicais livres (Chew & Park, 2004). O β -caroteno da dieta melhora a resposta imunológica humoral e mediada por células em cães, aumentando o número de células Th e a proliferação de linfócitos. Num estudo em cães, a suplementação com β -caroteno reverteu o declínio associado à idade nos números da população de células T e da sua actividade de proliferação. Os cães absorvem quantidades significativas de luteína da dieta. Um estudo sobre a absorção da luteína dietética pelo sangue e leucócitos circulantes em cães, revelou que este acréscimo de luteína está associado a um aumento da resposta imune mediada por células em cães suplementados com a luteína, como verificado numa resposta de DTH (Chew et al., 1997). Mortes precoces de cachorros ocorrem devido a infecções e/ou comprometimento do SI. Filhotes que a partir da 6ª semana de vida receberam uma dieta com suplemento de vitamina E, β -caroteno e luteína apresentaram níveis mais altos de activação de células T e B na 14ª e 22ª semanas de vida do que os filhotes que receberam a dieta-padrão (Deshmukh, 2008).

3.6.6 Vitaminas

O ácido ascórbico (ou *vitamina C*) tem um papel na fracção hidrossolúvel de componentes celulares e, sobretudo em situações de *stress*, pode ter um efeito benéfico na função imunológica. Os sintomas da deficiência de vit. C são: redução da capacidade de eliminação dos linfócitos e leucócitos, redução nas funções fagocíticas e na reacção dos linfócitos T. Deve considerar-se, no entanto, que cães e gatos não necessitam deste composto, que é sintetizado de forma suficiente no fígado a partir da glicose (Deshmukh, 2008).

A função protectora da *vitamina A* compensa parcialmente os danos causados pelas deficiências de outros nutrientes. A suplementação com vit. A melhorou a função imunológica da mucosa em ratos com comprometimento imune induzido por deficiência de

proteínas. A deficiência de vit. A está associada ao aumento da susceptibilidade às infecções. A metaplasia escamosa verificada em várias mucosas na hipovitaminose A representa uma quebra de barreira anatômica, favorecendo a penetração de agentes infecciosos. Além disso, verifica-se redução do tamanho do timo e do baço, redução da maturação de macrófagos e neutrófilos, redução da proliferação linfocitária, diminuição da resposta dos linfócitos a mitógenos, menor actividade de células NK, redução da produção de interferão (IFN) e da resposta DTH. A *vitamina D* actua como hormona imunorreguladora e para a diferenciação de linfócitos, além do seu papel no metabolismo dos minerais (Saker, 2006).

Vitaminas do complexo B - As deficiências de piridoxina (B6) e ácido pantoténico (B5) levam à redução da resposta antigénica, tanto humoral como celular. A deficiência conjunta destas duas vitaminas leva a uma inibição quase completa da imunidade que é revertida com a suplementação das mesmas. O ácido fólico (B9) e a vitamina B12 são essenciais para a replicação celular; a deficiência pode levar a atrofia do timo, redução na formação de anticorpos, redução na imunidade mediada por células e na replicação de linfócitos (Deshmukh, 2008). A deficiência de colina (B7) está associada à atrofia do timo. As vitaminas hidrossolúveis não são armazenadas no organismo, sendo necessária uma ingestão constante. Além da sua interferência na imunidade, são fundamentais nos processos de produção e uso de energia, sendo co-factores enzimáticos em várias etapas do ciclo de Krebs. Como na doença associam-se anorexia, hipermetabolismo e catabolismo, é aconselhável a suplementação destas vitaminas (Carciofi, 2007a).

3.6.7 Minerais

O *Zinco* é o elemento mais importante para o desenvolvimento e manutenção do SI. Para as funções fagocíticas identificaram-se mais de 100 metaloenzimas dependentes do zinco. Os sinais de deficiência do zinco são: redução na reacção humoral e funções das células B, redução na estrutura e função do timo, alteração da síntese de linfócitos, alteração na diferenciação de linfócitos T, redução na função fagocítica, deficiente apresentação de antigénios (Deshmukh, 2008). Há também alterações epidérmicas associadas à maior penetração de agentes. A deficiência de zinco resulta em imunossupressão que enfraquece a defesa contra as infecções bacterianas e parasitárias (Ramakrishnan, 2002). O excesso de zinco também pode prejudicar a resposta imune, de forma que o equilíbrio deste nutriente essencial é fundamental na dieta para manter um funcionamento óptimo do SI.

A suplementação de zinco antes da administração de uma vacina por via oral com toxóides contra a cólera resultou num aumento de quatro vezes da quantidade do antigénio específico IgA na matéria fecal. Numa outra pesquisa, a deficiência de zinco causou uma alteração na resposta imunológica de citoquinas que promovem a tolerância oral (IL-4, IL-10, TGF- β) para um padrão mais consistente com a alergia e a inflamação (Laflamme, 2008).

A deficiência de *Ferro* é bastante comum na espécie humana, mas parece ser de menor ocorrência em cães e gatos. Ocorre redução do poder de eliminação dos antígenos, menor proliferação linfocitária, redução da produção de anticorpos, diminuição de células NK, menor produção de IFN e da reação de DTH. O ferro é necessário para os animais e aos microorganismos, de modo que o organismo secreta três proteínas, a transferrina, conalbumina e lactoferrina, que possuem elevada capacidade de se ligar ao elemento, tornando-o indisponível para as bactérias. Esta reduzida disponibilidade de ferro livre apresenta efeito protector para o hospedeiro. Uma suplementação excessiva de ferro, principalmente por via parenteral, pode ter efeito desastroso em animais doentes, sobretudo se estão desnutridos e com baixa quantidade de proteínas sequestradoras de ferro. Nesta condição ocorre aumento de infecções e morte. Uma suplementação diária fisiológica num animal desnutrido, por outro lado, tem efeito positivo na redução da morbidade por doenças infecciosas (Carciofi, 2007a).

O *Cobre* tem como sinais de deficiência: redução do número de linfócitos circulantes, na produção de anticorpos, do poder fagocitário, atrofia do timo e menor produção de citocinas. O *Magnésio* participa da proliferação de linfócitos. Como sinais de deficiência ocorrem: alteração em funcionamento de linfócitos T e B, menor produção de imunoglobulinas, redução da capacidade bactericida de fagócitos e menor produção de citocinas. Atribui-se estes efeitos ao fato deste microelemento ser um co-factor na síntese de ADN (Carciofi, 2007a).

3.6.8 Prebióticos

Ao estimularem o crescimento das bactérias produtoras de ácido láctico, os prebióticos actuam indirectamente de forma benéfica sobre o SI do hospedeiro. Estas populações bacterianas produzem substâncias com propriedades imunoestimuladoras, incluindo lipopolissacáridos e peptidoglicanos. Estas substâncias interagem com o SI em vários níveis, incluindo produção de citocinas, proliferação de células mononucleares, fagocitose macrófaga e indução de síntese de maiores quantidades de imunoglobulinas, sobretudo IgA (Macfarlane & Cummings, 1999).

O prebiótico mananoligossacárido (MOS) induz a activação de macrófagos por ocuparem sítios receptores de manose nas glicoproteínas da superfície celular do macrófago. Uma vez que três ou mais destes sítios estejam ocupados, inicia-se uma reacção em cascata que resulta na activação dos macrófagos e libertação de citocinas, o que caracteriza a activação da resposta imune adquirida. A acção prebiótica de MOS é a adsorção de bactérias patogénicas com bloqueio dos locais de adesão de bactérias ao intestino. Isto vai estimular a resposta imune contra patógenos específicos impedindo a sua colonização no intestino e fazendo com que sejam apresentados às células imunitárias como antígenos atenuados (Gomes, 2009). Estudos demonstram que cães que consumiram uma dieta com

MOS possuíam tendência de maiores concentrações de lactobacilos fecais e maiores níveis de IgA e de linfócitos séricos, quando comparados com uma dieta controlo sem suplementação (Swanson et al., 2002). Acredita-se que os MOS possuam, também, efeito directo sobre as células imunitárias do TGI quando absorvidos nas células M, localizadas no interior das placas de Peyer. Desta forma, os MOS estimulariam tanto a imunidade sistémica como a imunidade associada ao intestino, actuando como oligossacáridos não patogénicos, e exercendo efeito semelhante a um adjuvante.

Os MOS podem ser obtidos a partir de parede celular de leveduras (PCL). Os mecanismos específicos pelos quais a PCL actua sobre a imunidade, ainda não estão completamente esclarecidos. Além da capacidade de ligação com patogénios entéricos e de adsorção de micotoxinas potencialmente imunossupressivas, sugere-se que a manose presente na superfície destes compostos possa estimular a produção de uma lectina que se liga à manose, com importante função de auxiliar a fagocitose, fundamental na resposta imune inata a microorganismos (Gomes, 2009). A modulação imunitária decorrente do consumo de prebióticos parece actuar sobre o TLAI, tecidos linfóides secundários e células em circulação periférica, podendo ser resultantes de: contacto directo das células imunitárias do intestino com as bactérias lácticas ou seus componentes (parede celular e conteúdo citoplasmáticas); produção de AGCC; alteração na produção de mucina. As bactérias lácticas produzem substâncias com propriedades imunoestimulatórias, como lipopolissacáridos, peptidoglicanos e ácidos lipoteicóicos, que interagem com o sistema imunitário a vários níveis: produção de citoquinas, proliferação de células mononucleares, fagocitose macrófaga e indução da síntese de imunoglobulinas, em especial as IgA (Silva & Nörnberg, 2003). Isto foi demonstrado por Swanson et al. (2002), que demonstraram aumento de IgA em conteúdo ileal de cães suplementados com MOS.

Num estudo de Gomes (2009) a PCL apresentou efeito prebiótico, pela imunoestimulação verificada em oito Beagles adultos. Fez-se quantificação imunofenotípica por citometria de fluxo das subpopulações linfocitárias e populações de linfócitos *pan* T e B aumentaram, o que sugere melhoria na resposta imune dos cães. Segundo Vogt (2005), este aumento de linfócitos circulantes pode ser decorrente do estímulo causado pela presença de PCL no lúmen intestinal. As alterações no padrão metabólico da população bacteriana fecal, evidenciadas pelo aumento de ácido butírico e diminuição de quatro aminas bioactivas, parecem ter sido suficientes para provocar aumento de linfócitos circulantes, mesmo sem a alteração da microbiota.

Quase 75% do peso seco da parede celular das PCL são polissacáridos, integrados por um complexo de $\beta(1,3)$ - e $\beta(1,6)$ -D-glucano e quitina mais componentes amorfos denominados mananoproteínas. As mananoproteínas e sua porção de carboidrato α -D-manano são responsáveis pelo reconhecimento e interacções célula-célula, interacções com o meio-ambiente e determinam a especificidade imunológica de leveduras. Os dois principais

polissacáridos constituintes da parede celular das leveduras - β -D-glucanos e α -D-manano - podem promover modulação do SI de diversos organismos vivos, desde insectos a humanos, mediante interacções específicas com diferentes células imunocompetentes (Gomes, 2009).

O componente activo da parede celular foi identificado como β -glucano, um polissacárido insolúvel em água, que possui a capacidade de melhorar a actividade fagocítica, actividade citotóxica nos macrófagos e outras actividades biológicas (Gomes, 2009). Os β -glucanos não possuem efeitos antimicrobianos directos, mas estimulam as actividades antimicrobianas das células imunológicas do hospedeiro. O β -1,3/1,6 glucano da levedura exerce fortes efeitos sobre o SI ao estimular a actividade antitumoral e antimicrobiana. Todas estas moléculas imunomoduladoras da parede celular da levedura ligam-se a receptores específicos que se encontram nas células imunológicas, denominados Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRP). Os RRP são ferramentas usadas pelos animais para identificar potenciais patogénios, que se reconhecem pelas suas estruturas moleculares únicas, os Padrões Moleculares Associados a Patogénios (PMAP). O glucano actua ligando-se aos receptores que se encontram nos macrófagos e outros leucócitos, activando-os. Os glucanos ligam-se a receptores, como o receptor do complemento tipo 3 (CR3) e a dectina-1. As manoproteínas ligam-se a um grupo de RRP chamado Receptores de Ligação a Carbohidratos, presentes nos macrófagos nas células dendríticas. A quitina parece mediar seus efeitos imunomoduladores ao ligar-se aos receptores do tipo lectina presentes sobre a superfície dos macrófagos. Além disso, os fragmentos de ADN e ARNm que formam parte das leveduras integrais e semi-purificadas ligam-se e estimulam TLR (Anderson, Gore & Roos, 2008).

Uma vez que as células imunológicas estão ligadas a estes componentes imunoestimuladores, elas são estimuladas a secretar moléculas de sinalização (citoquinas), que afectam vários sistemas biológicos de forma favorável. Algumas destas citoquinas podem aumentar a formação de novos leucócitos, outras activam os leucócitos para produzir anticorpos, enquanto outras ajudam a contra-atacar as inflamações no corpo. Estes efeitos dos componentes da parede celular da levedura mostram como o estado imunológico e a eficácia das vacinas podem ser positivamente afectados (Anderson et al., 2008).

3.6.9 Probióticos

Os efeitos protectores do probiótico na saúde em geral são: produz factores de coagulação, activa o TLAI, modula a resposta Th1/Th2 (envolvida no equilibrio alergias/tolerância), promove acção antioxidante, controla microorganismos potencialmente patogénicos, reduz a produção de endotoxinas e a mutagenicidade. No SI humoral: estimula a produção de IgA, inibe a produção de IgE, estimula produção de óxido nítrico, modula as respostas de citoquinas. No SI celular: estimula a função dos macrófagos, a proliferação de linfócitos e a

actividade das células NK; promove apoptose, induz crescimento e regeneração das células intestinais (Maulden, 2006). As bactérias probiotas ajudam a regular o equilíbrio entre as respostas imunes apropriadas ou não, por aumentarem as respostas das células Th1, e por induzirem citocinas imunoreguladoras. Além disso, os probióticos protegem os intestinos competindo com patógenos pelos locais de ligação das bactérias, fortalecendo as junções estreitas entéricas e intensificando a resposta imune (IgA) aos patógenos.

Lactobacilli fazem parte da microbiota natural de cães e gatos saudáveis. Estes organismos são encontrados ao longo do TGI, e o seu número aumenta desde o estômago até ao cólon e também nas fezes. As alterações nas populações da microbiota (ex. níveis reduzidos de lactobacilos e bifidobactérias, aumento dos níveis de *Clostridia*) e o avanço da idade, podem levar o animal a ser menos tolerante às mudanças de dieta e a diarreia induzida pelo *stress*. Nos cães, as causas parasitárias da diarreia são lideradas por *Giardia* e *Cryptosporidium* (Zentek, 2000). Os probióticos ajudam a controlar a diarreia infecciosa, uma vez que usam a exclusão competitiva, competem pelos nutrientes disponíveis e locais de ligação, e aumentam as respostas imunes específicas e não específicas (Gismondo, Drago & Lombardi, 1999).

Uma espécie de *Enterococcus faecium* (tipo SF68) é um agente probiótico. A selecção de *E. faecium* SF68 como probiótico foi feita por várias razões: excelente actividade biológica, crescimento rápido e colonização temporária no TGI; inibição do crescimento de organismos patogénicos como *Salmonella* e *E. coli*; produção de ácido láctico e substâncias bacteriocidas; promove estimulação do SI. Esta estirpe tem uma história de segurança de uso em animais e humanos, pois apresenta como características: não é resistente a antibióticos; tem resistência antibiótica não transferida; não é patogénica nem tóxica e não é absorvida na corrente sanguínea. O probiótico *E. faecium* SF68 melhora diversos parâmetros da função imune em cachorros, e também promove a microbiota intestinal normal em cães e gatos. Em cachorros suplementados com *E. faecium* SF68, aumentaram: as concentrações de IgA fecais e circulantes; a proporção das células B maduras e diversos marcadores da função dos linfócitos; a produção de imunoglobulinas em resposta à vacinação. As pesquisas de Benyacoub et al. (2007) confirmaram que os cães também mostram um aumento imuno específico na resposta imune frente às bactérias benéficas. *E. faecium* SF68 pode ajudar o manejo nutricional de cães e gatos com diarreia. Ele aumenta a produção de anticorpos em ratos expostos a *Giardia*. Os ratos alimentados com probióticos diminuíram os níveis de trofozoítos activos no ID e diminuíram as concentrações fecais de *Giardia*. A capacidade de *E. faecium* SF68 melhorar a imunidade sistémica e de mucosa, demonstra os mecanismos pelos quais os probióticos podem antagonizar patógenos *in vivo* e reduzir o risco de infecção protozoária (Kayser, 2003).

3.7 Tolerância Oral

3.7.1 Resposta imunitária aos antígenos da dieta

A tolerância imunológica é um mecanismo do SI que permite ao organismo distinguir entre *self* e não *self*, tentando assim protegê-lo contra patógenos externos sem reagir contra constituintes *self*. Os antígenos estranhos da dieta interagem com o TLAI, de forma que se previna reações imunes desnecessárias e prejudiciais contra eles. Se o mesmo antígeno chega à circulação sistêmica, o SI faz com que não haja reação. A ausência de reactividade para os antígenos administrados oralmente é designada por tolerância oral. Esta tolerância é gerada numa forma activa, antígeno-específica e envolve a indução numa resposta imune atípica (Magalhães, 2008).

As placas de Peyer são os principais locais de indução da resposta imune aos Ag do lúmen intestinal. Neste fenómeno, as células M especializadas da superfície do epitélio intestinal recolhem por pinocitose, macromoléculas, microrganismos e complexos antígeno-anticorpo (Ag-Ac). Estes são transportados para os leucócitos que residem dentro das invaginações da membrana basal, sobretudo linfócitos B, macrófagos e células dendríticas (Xavier & Podolski, 2007). No intestino normal, as APC não expressam moléculas co-estimuladoras como CD80 e CD86, pelo que quando são apresentadas a linfócitos B e T imaturos, estes últimos pouco proliferam. As células activadas deixam a via linfática e passam via linfonodos mesentéricos para a circulação sistêmica. Depois, saem em locais da mucosa através da ligação com moléculas de adesão celular (CAM), especificamente expressas pelas vénulas endoteliais dos tecidos da mucosa. Estes linfócitos T e B activados (ou de memória) vão entrar na corrente sanguínea e são distribuídos pelas mucosas do organismo, permanecendo na lâmina própria, esperando um novo contacto com o antígeno que as originou (Cave, 2003). No entanto, para que ocorra uma nova estimulação destes linfócitos, os antígenos necessitam de atingir a lâmina própria, geralmente mediante as APC. As células epiteliais intestinais são responsáveis pela absorção do Ag, sua libertação para APC “profissionais” e por limitar a apresentação para células dentro da mucosa do Complexo Maior de Histocompatibilidade (CMH) classe II. No intestino normal, estas APC secundárias vão (tal como as apresentadoras primárias) inibir a expressão de moléculas co-estimuladoras pelo que a resposta imune é suprimida, o que contribui ainda mais para a tolerância ambiental (Cave, 2003).

Os linfócitos T activados por estas APC secundárias vão dirigir a resposta para a diferenciação em linfócitos Th2 e Th3, produtores de IL-10 e factor de crescimento transformador- β (TGF- β), os quais inibem a proliferação de linfócitos Th1 (através da indução de apoptose) e a produção de IgG, ao mesmo tempo que estimulam a diferenciação dos linfócitos B para plasmócitos produtores de IgA. A IgA liga-se a vários agentes microbianos, impedindo a aderência destes aos tecidos e liga-se a antígenos no interior da

camada mucosa intestinal, formando complexos Ag-Ac que são excretados para o lúmen intestinal (Prescott, Harley & Klein, 2002).

No entanto, o SI ainda assim consegue responder a antigénios microbianos através de receptores específicos, como os TLR, dos quais já foram identificadas diversas variantes caninas (TLR-2, 3, 4, 5 e 9) e os seus correspondentes citossólicos Nod (Nod1 e Nod2) identificados em células de mamíferos (Swerdlow et al., 2006). Foi descoberto que estes receptores, além de estarem em células da linha mielóide (monócitos, granulócitos e linfócitos), são também expressos em células epiteliais do colón de caninos. A activação dos TLR inicia uma cascata de sinalização que culmina na libertação do factor nuclear de transcrição (NF- κ B), permitindo a translocação para o núcleo e induzindo a transcrição de genes específicos, tais como para citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), síntese de factores co-estimuladores (CD80/CD86) e de radicais livres do oxigénio e azoto (Cave, 2003). Para evitar respostas exageradas aos antigénios luminais, a expressão destes receptores é praticamente inexistente no intestino normal, sendo apenas aumentada em resposta a estímulos infecciosos e inflamatórios (Swerdlow et al., 2006).

A função das APC é decisiva para a resposta imune alterada que é característica do SI neonatal, para o decréscimo da resposta imune dum SI idoso e resposta imune durante o *stress*. Nestes três casos, devido à falta de citocinas inflamatórias, as APC não estão aptas a responder eficazmente ao desafio imunitário.

A manutenção da tolerância da mucosa é crucial, e ela verifica-se porque a maioria dos Ag luminais são derivados de componentes inofensivos da dieta ou da microbiota endógena. A criação de uma resposta imune activa a estas moléculas ubiqüitárias é potencialmente prejudicial, pois pode levar a uma inflamação descontrolada. De facto, uma quebra na tolerância imunológica às bactérias comensais pode ser um passo crítico na patogénese da DII (Saker, 2006).

A perda da tolerância aos antigénios da dieta vai produzir uma resposta imune convencional mas prejudicial contra os Ag da dieta. Esta resposta desadequada pode provocar inflamação local, e é caracterizada por uma ou pela combinação destas situações: 1) inflamação mediada por células locais - o estímulo crónico resultante pode levar a uma infiltração de linfócitos intestinais, característica da DII; 2) produção de isotipos de Ac locais diferentes de IgA: a produção de IgE conduz os mastócitos maduros a uma reacção de hipersensibilidade intestinal, isto é, uma alergia alimentar com sinais GI (vómito e/ou diarreia); 3) produção de Ac sistémicos: IgE circulantes conduzem os mastócitos a uma reacção de hipersensibilidade dérmica, ou seja, uma alergia alimentar com prurido como sinal clínico (Cave, 2008).

Os eventos iniciais que levam à perda de tolerância oral ou os que a previnem, ainda não foram descritos em cães e gatos. Os mecanismos sugeridos incluem: 1) aumento da permeabilidade da mucosa – exemplo: depois de uma lesão da mucosa ou no intestino do neonato; 2) co-administração de adjuvantes da mucosa, que activam e alteram o fenótipo

das células dendríticas intestinais – exemplo: enterotoxinas das bactérias; 3) o parasitismo intestinal em gatos leva a uma resposta humoral sistémica exagerada, que inclui o aumento da produção de IgE (Gilbert & Halliwell 2005).

Actualmente, há especulação quanto à importância das infecções que estimulam uma resposta imune Th1 e que poderiam colaborar na prevenção de reacções de hipersensibilidade tipo I em pessoas. Esta situação é designada por “hipótese da higiene”, que estabelece que a falta de maturidade do SI infantil, especificamente de uma resposta imune do tipo Th1 ou Th2 pode ser causada pela menor estimulação microbiana nas sociedades ocidentais (Romagnani, 2004). É proposto que as infecções virais e bacterianas durante o início da vida promovem ligações ao SI maduro através de respostas Th1, e reduzem respostas Th2 potencialmente alérgicas. Presume-se que a redução na carga microbiana geral permita aos Th2 natural dos neonatos persistirem e assim aumentar a alergia. O papel especial dos parasitas na regulação da resposta alérgica ao alimento e outros alérgenos tem sido alvo de discussão desde há 50 anos e será desenvolvido posteriormente nesta revisão.

3.8 Efeito da via do alimento no lúmen intestinal

No tratamento de doenças GI, o uso do suporte nutricional enteral é preferível ao parenteral por ser mais próximo do fisiológico e garantir o aporte de nutrientes ao lúmen intestinal. O intestino tem um papel muito importante na recuperação do paciente, pois desempenha funções endócrinas e imunológicas e actua como barreira protectora. A capacidade de permeabilidade selectiva da parede intestinal está directamente ligada à sua integridade. Situações graves, como pancreatite aguda e jejum prolongado, podem ocasionar a perda dessa função, o que resulta na entrada e translocação de bactérias e produtos bacterianos (endotoxinas, exotoxinas, fragmentos de parede celular) do lúmen intestinal para territórios extra-intestinais o que, por sua vez, promove a queda da resposta imune e da secreção de substâncias imunológicas. Esse aumento da permeabilidade intestinal resulta na SIRS. Segundo estudos realizados em seres humanos e animais, pacientes em estado grave que receberam algum tipo de suporte de nutrição enteral (NE), apresentaram índices de infecção muito menores do que aqueles que receberam nutrição parenteral (NP) ou foram mantidos em jejum alimentar, o que pode ser explicado pelo importante papel imunológico que o intestino apresenta. Há evidências cada vez maiores de que a manutenção do TLAI preserva a imunidade local e sistémica. Outros benefícios associados à NE são o aumento da IgA intraluminal, a regulação na produção de mediadores inflamatórios e a redução da virulência bacteriana, conseqüentes à menor expressão de adesinas (Brunetto, 2009).

A carência de nutrientes no lúmen resulta no aumento da expressão das moléculas de adesão celular pró-inflamatórias, sobretudo as ICAM-1. A falta de NE conduz à infiltração de linfócitos na lâmina própria, o que é revertido rapidamente com a ingestão de alimentos. A

NP leva a um decréscimo de IL-4 e IL-10, o que se relaciona com o decréscimo de IgA e o acréscimo de ICAM-1. A falta de NE impede a coordenação do sistema de sensibilização, distribuição e interacção de células B e T, importantes na produção de IgA, na manutenção das citocinas intestinais normais e na regulação da inflamação endotelial. Esta falta de nutrientes luminais é descrita como a causa primária e o aumento da resposta inflamatória como o insulto secundário no TGI, mas também nos pulmões, fígado e outros órgãos. Por outro lado, a provisão de NE é um dos mais importantes mecanismos pelo qual as respostas inflamatórias sistémicas podem ser diminuídas e a septicémia evitada (Cave, 2008).

3.9 Neuroimunomodulação pela Nutrição

Há muito tempo que se suspeita que o *stress* tem um papel na etiologia de muitas doenças. Actualmente, a comunicação entre os sistemas neuroendócrino e imunitário está bem estabelecida e há evidências suficientes de que a intensidade da desregulação imunitária associada ao *stress* tem grandes implicações na saúde. Em condições de *stress*, a modulação do SI pelo sistema nervoso central (SNC) é mediada por uma complexa rede de sinais, mostrando a relação entre *stress* e a resistência à infecção. Por outro lado, um desequilíbrio na dieta vai ter um papel crucial no maneio do *stress*, e a nutrição parece ser um determinante crítico nas interacções entre SNC e o SI sob situações de *stress*. Deste modo, as interacções entre nutrição, SNC e SI podem ser as chaves para entender as implicações das situações fisiológicas do *stress* (Romeo et al., 2008).

4. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A PARASITAS DO INTESTINO EM CÃES

4.1 Parasitas gastrointestinais, nutrição e imunidade

O estado de nutrição celular é decisivo no parasitismo tal como a resposta imunitária de acordo com o tipo de localização de cada parasita. Em geral, os anticorpos controlam na circulação e fluidos teciduais, os níveis de parasitas extracelulares, enquanto a resposta celular é direccionada contra parasitas intracelulares (Tizard, 2002). Há uma correlação entre infecção parasitária, desnutrição e imunossupressão. A má nutrição prejudica a imunidade inata e adaptativa, que por sua vez, aumenta a susceptibilidade à infecção. As infecções parasitárias comprometem a imunidade humoral e mediada por células. A imunidade aos parasitas é dependente de deficiências de macro e micronutrientes ou da composição corporal (Hughes & Kelly, 2006). As interacções entre infecção-nutrição-imunidade levantam questões importantes. Pode e deve o tratamento de nemátodes intestinais ser utilizado como um meio indirecto de melhorar o estado nutricional? Podem os suplementos nutricionais ser utilizados como um meio de reduzir indirectamente a infecção? A resistência (e até mesmo a direcção) da associação entre a infecção e subnutrição

depende da espécie do parasita, da idade e sexo do indivíduo e de infecções concomitantes.

Há estudos epidemiológicos sobre má nutrição e nemátodes, mas a maioria dos estudos continua a ignorar as deficiências nutricionais múltiplas em infecções concomitantes de helmintes, protozoários, bactérias e vírus (Solomons & Scott, 1994). É necessário estudar as interações entre as deficiências nutricionais e infecções por protozoários e nemátodes intestinais, os factores nutricionais que influenciam a imunidade do hospedeiro aos parasitas GI e as implicações para o seu controlo. O problema das zoonoses parasitárias na saúde pública é a principal razão para o grande interesse na imunidade aos parasitas e para o desenvolvimento da imunoparasitologia (Scrimshaw & Giovanni, 1997).

4.2 Nemátodes gastrointestinais e má nutrição

Os nemátodes gastrointestinais (GI) aqui estudados (entre os quais *Toxocara canis* e *Ancylostoma caninum*) têm um ciclo de vida directo que envolve um hospedeiro (e por vezes um paraténico), em que os helmintes adultos amadurecem e reproduzem-se no tracto GI, e libertam os ovos ou larvas no meio ambiente através das fezes do hospedeiro.

Há várias relações de causa-efeito entre a má nutrição e os nemátodes GI. A infecção leva à má nutrição, e alternativamente a subnutrição aumenta a susceptibilidade a infecções. No entanto, como ambas as vias podem ocorrer concomitantemente, muitas vezes, é difícil saber se a má nutrição precedeu ou resultou da infecção parasitária. Os nemátodes intestinais podem levar à má nutrição, pois causam anorexia e uma variedade de respostas fisiopatológicas no TGI (vómitos, diarreia, má absorção) que afectam directamente a capacidade do hospedeiro para obter os efeitos nutritivos da dieta. Só posteriormente foi reconhecida a importância da má nutrição como um factor predisponente aos nemátodes. Em geral, a má nutrição promove o estabelecimento, sobrevivência e fecundidade destes parasitas, mas a magnitude do efeito depende de factores como: espécie do hospedeiro, espécie do parasita; protocolo particular da infecção usado, a magnitude da infecção, presença de infecções simples ou múltiplas; severidade da deficiência nutricional; e existência de deficiências nutricionais únicas ou múltiplas (Koski & Scott, 2001).

4.3 Deficiências de nutrientes promovem a sobrevivência de nemátodes GI

4.3.1 Deficiências de macronutrientes

A má-nutrição energético-proteica continua a ser a mais estudada deficiência nutricional associada a doenças infecciosas e imunossupressão. A eliminação da infecção por nemátodes facilita o crescimento, talvez devido a uma melhor digestibilidade proteica. Há poucos estudos sobre a intervenção dietética para averiguar o impacto da má nutrição sobre nemátodes intestinais. Deficiências ligeiras de energia têm uma influência dramática sobre a resposta imune do hospedeiro às infecções por nemátodes GI. Há evidências que os efeitos

da restrição energética durante estas infecções são independentes e superiores aos da restrição proteica (Koski & Scott, 2001).

Os nemátodes prejudicam a produtividade dos bovinos, ovinos e suínos, uma vez que induzem a redução no consumo alimentar, a má digestão e absorção dos alimentos, e defeitos fisiopatológicos em processos epiteliais, como a fuga intestinal de proteínas plasmáticas. As infecções com nemátodes aumentam as necessidades de proteína do hospedeiro ou reduzem a eficácia da resposta imune (Koski & Scott, 2001).

A espécie *Heligmosomoides polygyrus* normalmente induz uma fraca resposta imune do hospedeiro, devido à acção imunossupressora dos nemátodes adultos, que promovem infecções crônicas prolongadas. Protocolos de infecção repetidos com *H. polygyrus* normalmente estimulam uma forte imunidade após a re-infecção, e todos os estudos suportam a hipótese de que a restrição de proteína dietética prolonga a sobrevivência do nemátode GI e que a deficiência proteica compromete a capacidade de resistência adquirida do hospedeiro em ratos previamente imunizados (Koski & Scott, 2001). O mecanismo subjacente à sobrevivência do nemátode é a imunidade comprometida do hospedeiro, e em todos os casos de eliminação do parasita houve mediação imunológica normal (Ing, Su, Scott & Koski, 2000).

4.3.2 Deficiências de micronutrientes

4.3.2.1 Zinco

Em ratos com deficiência de zinco houve redução da absorção dos alimentos, maior número de nemátodes e maior produção individual de ovos. Os parasitas desenvolveram-se rapidamente em larvas adultas e sobrevivem melhor em ratos com restrição energética durante uma infecção primária, e mais ainda em ratos com deficiência de zinco, o que pode reflectir que alterações nos hábitos de migração do nemátode, na resposta inflamatória local à fase larvar, e/ou na fisiologia GI (como o tempo de trânsito ou contractilidade intestinal), dependem de zinco e de energia. A deficiência de zinco leva a uma perturbação da resposta inata e mediada por células T (Koski & Scott, 2001). Níveis subóptimos de zinco diminuíram a capacidade de destruição dos parasitas fagocitados pelos macrófagos. Esta capacidade dos macrófagos pode ser restaurada após o tratamento com zinco (Hughes & Kelly, 2006).

4.3.2.2 Vitamina A

Vários estudos sugerem que a infecção por *Ascaris* conduz a má absorção de vitamina A (Koski & Scott, 2001), mas esta relação ainda é controversa. Poucos estudos têm analisado os efeitos da deficiência de vitamina A na resistência do hospedeiro a infecções por nemátodes. Durante a infecção primária com *Trichinella spiralis*, a deficiência de vitamina A não alterou: a taxa de expulsão do nemátode, o número de larvas no intestino ou no músculo, ou o nível de saída dos ovos, apesar da indução de defeitos imunológicos sistêmicos e associados ao intestino, em ratos. No entanto, o número de larvas no intestino

ou no músculo, e a produção de ovos de *H. polygyrus* foram elevados em ratos com deficiência de vitamina A (Gagnon et al., 1996). O parasitismo intestinal pode levar a hipovitaminose A porque prejudica o enterócito, que apresenta menor capacidade de conversão de β -caroteno em retinol (Hughes & Kelly, 2006).

4.3.2.3 Ferro

A deficiência de ferro e anemia hemorrágica têm sido frequentemente observados em pacientes com infecção por ancilóstomos. Estes nemátodes obtêm os seus nutrientes do sangue e tecidos do hospedeiro e podem induzir perdas significativas de ferro no intestino. Estudos em humanos mostram que altos níveis de ingestão de ferro, não baixam a prevalência de infecção e levaram à conclusão de que a infecção por ancilóstomos provoca deficiência de ferro, em vez da deficiência de ferro predispor à infecção. Mas em ratos, a deficiência de ferro aumentou o estabelecimento de larvas e sobrevivência de adultos de *Nippostrongylus brasiliensis* (Hughes & Kelly, 2006). A repleção de ferro não restaurou completamente os valores de hemoglobina mas foi eficaz na aceleração da expulsão do parasita, sugerindo que a resistência adquirida a infecções secundárias de nemátodes é dependente da nutrição adequada de ferro. É necessária uma investigação sobre os efeitos da deficiência de ferro em outros nemátodes GI, particularmente os que causam infecções crônicas, para averiguar o papel do ferro dietético no desenvolvimento e controlo de parasitismo intestinal (Koski & Scott, 2001).

A má-nutrição energético-proteica bem como a deficiente ingestão de vitamina A, zinco e ferro predispoem a infecções por nemátodes GI, que, por sua vez, agravam as deficiências nutricionais e ainda prolongam a sobrevivência de nemátodes no hospedeiro. O grau de deficiência para que a carga de helmintes aumente difere para cada nutriente. Para a proteína e energia, alterações nas cargas dos parasitas ocorreram sem sintomas de estado nutricional comprometido. Isto sugere que as mudanças nos mecanismos de defesa do hospedeiro ocorreram antes de sinais bioquímicos de deficiência clínica de proteína e energia. Enquanto que, para a vitamina A e zinco, as deficiências dietéticas severas (que foram acompanhadas por diminuições nas concentrações no soro e/ou tecidos) surgiram antes dos efeitos nas defesas do hospedeiro serem notados. Além disso, cada deficiência nutricional foi independente das outras, sugerindo que cada uma tem um efeito fisiológico diferente sobre o SI do hospedeiro. Estudos futuros poder-se-ão focar na elucidação da sensibilidade nutricional das respostas imunes subjacentes à infecção parasitária (Koski & Scott, 2001).

4.4 Mecanismos imunológicos subjacentes à interacção nutrição - infecção

4.4.1 Imunidade aos nemátodes GI

O fenótipo da resposta produz um padrão dominante de citocinas e efectores imunitários. Além disso, cada perfil fenotípico (Th1/Th2) é antagónico na diferenciação e actividade de

efectores pertencente ao fenótipo recíproco. Células primárias Th2 secretam interleucinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-10, que promovem a proliferação e a activação de efectores associados a Th2, como IgE ou IgG1 secretoras de plasmócitos, eosinófilos e mastócitos, enquanto as células Th1 produzem IL-2 e IFN- λ e interagem com APC para sintetizar IL-12. As citocinas associadas a Th1 são importantes na actividade de macrófagos e para a selecção de isotipos IgG2a, IgG2b e IgG3, que medeiam respostas contra infecções bacterianas e virais. A distinção entre estes dois ramos não é completa, e ambos os tipos de células Th secretam IL-3, factor de necrose tumoral- α , e factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos. Além disso, cada citocina tem efeitos pleiotrópicos (fenotípicos) sobre vários tipos de células linfóides, e há duplicação de funções entre as diferentes citocinas (Abbas, Lichtmann & Pober, 2005).

A imunidade funcional a nemátodes GI envolve citocinas e efectores sistémicos do tipo Th2 e a IL-4 é um requisito para a resposta de células Th2 (com raras excepções). Em humanos infectados com helmintes, os níveis séricos de IgE e IgG1 são directamente proporcionais à produção de IL-4 induzida pelo parasita e inversamente relacionados com a síntese de IFN- λ , e as actividades de eosinófilos e mastócitos mediadas por IgE são associadas com a resolução eficaz das infecções helmínticas. Ratos infectados com *N. brasiliensis* e com deficiência no sinal activador da transdução e transcrição de IL-4, secretaram quantidades inferiores de anticorpos dependentes de Th2, mas não de anticorpos dependentes de Th1 (Hughes & Kelly, 2006).

A deficiência de nutrientes prejudica a imunidade sistémica Th1/Th2. A regulação recíproca de citocinas Th1/Th2 e seus efectores, produz um fenótipo imunológico dominante, que para os nemátodes GI é representado pelo fenótipo Th2. As deficiências nutricionais podem impedir a expressão do fenótipo Th2 dominante. As restrições de energia, proteína, zinco e vitamina A, resultam na inibição de IL-4 e outras citocinas Th2, e na sobreexpressão de citocinas Th1 IFN- λ . A ausência de citocinas Th2 e seus efectores resulta na sobrevivência prolongada do nemátode GI. Estudos em vários nemátodes, demonstram diferenças importantes de mecanismos entre nutrientes, na sua capacidade para modificar a relação recíproca entre fenótipos Th1/Th2 e sugerem que a imunopatologia pode ser resultado de defeitos em vias específicas, e não simplesmente um resultado da desregulação nos fenótipos Th1/Th2 (Hughes & Kelly, 2006).

4.4.2 Importância da imunidade intestinal em infecções por nemátodes

O TGI é um componente fundamental do sistema imunológico do corpo e a primeira linha de defesa contra os nemátodes GI. As células no TLAI respondem aos parasitas intestinais através do processamento de antigénios para reconhecimento pelos linfócitos. Inicia-se uma cascata de respostas imunes Th2 especializadas aos antigénios específicos de parasitas, em locais intestinais e sistémicos, através da regulação do trânsito de mediadores imunitários desde da periferia até ao intestino infectado. As células intestinais participam em

actividades citotóxicas que limitam o estabelecimento e a sobrevivência do parasita. Os progenitores dos mastócitos, basófilos e eosinófilos são atraídos por quimiotaxia à lâmina própria e ao intraepitélio intestinal. Aí eles ligam-se a IgE e antigénios do parasita, o que leva à desgranulação e libertação de histamina e proteases, que estão associados com a expulsão do helminte (Koski & Scott, 2001).

Estes acontecimentos ocorrem rapidamente após a infecção, com um início precoce de síntese, produção e absorção de citocinas Th2 pelo TLAI. Outra resposta imune única na mucosa intestinal é a grande percentagem de células T com receptores delta gama (T- δ / λ) que fornecem um sinal de contacto para troca de isotipo para produção de IgE na presença de IL-4. Estas observações demonstram que as células mucosas residentes no intestino são a fonte essencial de citocinas locais durante a infecção parasitária inicial (Koski & Scott, 2001).

A imunidade intestinal é afectada por deficiências nutricionais durante as infecções por nemátodes. Em estudos no modelo de *H. polygyrus* em ratos, as respostas imunes de locais linfóides intestinais e periféricos são diferentes, durante as deficiências de proteína, de energia e de vitamina A. A má nutrição proteica prejudicou mais a produção de IL-4 associada ao intestino do que a sistémica. Células deficientes de linfonodos mesentéricos secretaram menos IL-4 e mais INF- λ pouco tempo depois do desafio imunitário, enquanto células deficientes do baço secretaram mais INF- λ após 2 semanas de infecção. A ingestão proteica adequada foi necessária para a expressão de ARNm e síntese de proteínas de IL-4 no TLAI, mas não afectou a produção de IL-5 e IL-10. A diminuição da IL-4 combinada com o aumento do INF- λ contribuiu para a redução dos níveis de IgE, mastócitos e eosinófilos intestinais e para prolongar a sobrevivência do parasita, apoiando a hipótese de que a má nutrição proteica aumenta a sobrevivência do nemátode, diminuindo citocinas e efectores Th2 associados aos intestino e aumentando INF- λ (Ing et al., 2000).

No entanto, nem as deficiências de vitamina A nem de energia, suportam a teoria clássica que postula a inibição de Th2 e estímulo simultâneo de citocinas Th1. A restrição de energia baixou ambos os perfis Th1 (INF- λ) e Th2 (IL-4, IL-5, IgE, IgG1 e eosinófilos), quer nos tecidos linfóides intestinais quer nos esplénicos. É necessário um aumento inicial repentino na produção de IL-4 pelos sistemas imunitários sistémico e TLAI, durante a primeira exposição a uma infecção por nemátode, mas a restrição energética impede isso (Koski, Su & Scott, 1999).

Evidências actuais mostram que o SI, durante as infecções por nemátodes em hospedeiros desnutridos (em proteína, energia, zinco e vitamina A), é caracterizado por redução de vários efectores imunitários Th2: IgE, IgG1 específicos de parasita e eosinófilos. O zinco e a energia alteram o funcionamento de componentes celulares específicos, sobretudo células T e APC (Urguhart et al., 1998), o que indica que defeitos celulares específicos resultam de deficiências nutricionais. Nenhuma deficiência de um nutriente suprimiu todas as respostas

imunes nem todas respostas imunes respondem da mesma forma a cada nutriente. Cada nutriente tem um papel diferente em modificar perfis Th1/Th2 durante infecções por nemátodes GI, e as respostas nos tecidos intestinal e sistémico diferem significativamente.

O estado imunológico do hospedeiro limita o nível de contaminação por modificar o desenvolvimento de novas infecções, pela destruição de parasitas, ou por inibição nos estágios larvais, enquanto as cargas de parasitas adultos existentes são expulsas ou a sua produção de ovos é drasticamente reduzida.

O número de parasitas que sobrecarrega o hospedeiro é controlado por factores genéticos do hospedeiro e pela natureza da resposta do hospedeiro a esses parasitas. Alguns animais podem estar predispostos a uma forte infecção, como resultado de factores genéticos, comportamentais, nutricionais ou ambientais. Esta predisposição deve também reflectir diferenças na exposição, susceptibilidade ou resistência. Há evidências de que a resistência a infecções intestinais por protozoários como a coccidiose, cai durante a gravidez e a lactação, aumentando, portanto, a disseminação destas importantes infecções (Urguhart et al., 1998).

4.4.3 Imunidade contra as infecções por protozoários e helmintes gastrointestinais

Ao contrário das infecções agudas de curta duração causadas pelas bactérias e vírus, as infecções causadas pelos protozoários ou helmintes são de longa duração e crónicas. Estas infecções indicam uma inibição do SI do hospedeiro bem sucedida, em que esses parasitas manipulam as respostas imunes e regulam a imunidade do hospedeiro para assegurar um ambiente benéfico para a sobrevivência de ambos (Tizard, 2002). O parasita, ao mesmo tempo, permite que outras respostas ocorram, prevenindo a morte do hospedeiro por outras infecções. Além disso, muitos parasitas fazem uso das vias metabólicas ou de controlo para seu próprio uso. Por exemplo, vários protozoários fazem uso de citocinas e factores de crescimento para promover seu próprio crescimento, tais como IL-2, GM-CSF (*Granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), IFN- λ e factor de crescimento epitelial (Roitt & Delves, 2006).

Os protozoários e helmintes dão origem a infecções crónicas e persistentes, porque a imunidade inata contra eles é fraca e os parasitas desenvolveram múltiplos mecanismos para escapar e resistir à imunidade específica (Abbas et al., 2005). A resistência do hospedeiro depende de inúmeros mecanismos de defesa, mas de uma forma geral, os protozoários que vivem dentro das células do hospedeiro são destruídos pela imunidade mediada por células, enquanto os helmintes são eliminados por anticorpos IgE e pela destruição mediada por eosinófilos e por outros leucócitos (Roitt & Delves, 2006). Geralmente estes parasitas têm especificidade de hospedeiros e os antigénios dos parasitas são estágio-específicos (Roitt, Brostoff & Male, 2003).

4.4.3.1 Imunidade Inata

Apesar de diversos protozoários e helmintes activarem diferentes mecanismos de imunidade inata, estes parasitas são frequentemente capazes de sobreviver e replicar-se nos seus hospedeiros, porque estão bem adaptados para resistir às suas defesas. A principal resposta imune inata aos protozoários é a fagocitose, mas muitos deles são resistentes à morte fagocítica e podem mesmo replicar-se dentro dos macrófagos. Os coccídeos são extremamente hospedeiro-específicos (Tizard, 2002). Os fagócitos também atacam helmintes e secretam substâncias microbicidas para destruir parasitas que são muito grandes para serem fagocitados. Muitos helmintes possuem tegumento duro que os tornam resistentes aos mecanismos citocidas dos neutrófilos e macrófagos. Os macrófagos actuam como células killer através da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Os intermediários reactivos do oxigénio (ROI) são gerados pelos macrófagos e granulócitos após a fagocitose de alguns protozoários. Quando activados pelas citoquinas, os macrófagos libertam mais superóxidos e peróxido de hidrogénio do que os macrófagos residentes normais, e os mecanismos de destruição O₂-independentes também são potencializados. Células efectoras como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e plaquetas podem destruir os protozoários e os helmintes. Estas células secretam moléculas citotóxicas, como os radicais livres e o óxido nítrico (NO), e todas são mais eficientes quando activadas por citoquinas. O NO contribui para a resistência do hospedeiro e no controlo da maioria das infecções parasitárias. A acção conjunta de citoquinas, IFN- λ e TNF α potencia a síntese de NO pelos macrófagos. Alguns helmintes podem também activar a via alternativa do complemento, embora parasitas recuperados de hospedeiros infectados, possam desenvolver resistência à lise mediada pelo complemento (Abbas et al., 2005).

As infecções helmínticas são influenciadas por outros helmintes dentro do mesmo hospedeiro. A presença de parasitas adultos no intestino pode retardar o desenvolvimento posterior dos estágios larvares da mesma espécie dentro dos tecidos. A competição interespecífica entre os helmintes por habitats mútuos e nutrientes no tracto intestinal determina o número, localização e composição de helmintes de um animal. Os factores inatos do hospedeiro que influenciam as cargas de helmintes incluem idade, sexo e base genética do hospedeiro. A influência da idade e do sexo nas cargas de helmintes parece ser em grande parte hormonal. Nos animais cujo ciclo sexual é sazonal, os parasitas tendem a sincronizar o seu ciclo reprodutivo com os dos seus hospedeiros. As larvas de *Toxocara canis* podem migrar de uma cadela infectada para o fígado do feto, resultando em infecção congénita. Uma vez nascidos, os cachorros infectados podem reinfectar a mãe através da via fecal-oral mais convencional (Tizard, 2002).

Os mecanismos hormonais e imunológicos medeiam as diferenças sexuais na infecção parasitária. A prevalência e intensidade de infecções causada por protozoários e nemátodes, são maiores no sexo masculino do que no feminino. As diferenças imunológicas

subjacentes entre os sexos aumentam o parasitismo no sexo masculino. Vários estudos relacionam as diferenças sexuais na função imune com hormonas esteróides circulantes (como a testosterona, estradiol, progesterona e glicocorticóide). Além do hospedeiro afectar as respostas hormonais à infecção, os parasitas podem produzir hormonas e alterar as suas concentrações nos seus hospedeiros. Apesar das diferenças imunológicas entre os sexos, as diferenças genéticas e comportamentais podem explicar algumas diferenças de variabilidade na resposta à infecção. A resistência do hospedeiro aos helmintes pode ser geneticamente regulada. Em muitos casos, a resistência aos parasitas está associada ao CMH (Klein, 2004).

4.4.3.2 Imunidade Adquirida

A diversidade estrutural e antigénica dos protozoários e helmintes, com diferentes propriedades bioquímicas, ciclos de vida e mecanismos patogénicos, reflecte-se na heterogeneidade das respostas imunes adaptativas que eles desencadeiam. De forma geral, os protozoários evoluíram para sobreviver dentro de células do hospedeiro, de forma que a imunidade contra estes parasitas é mediada por mecanismos semelhantes aos que eliminam bactérias e vírus intracelulares. Os protozoários escondem-se dos anticorpos dentro dos macrófagos e são destruídos quando os macrófagos são activados por citocinas Th1 produzidas durante as respostas imunes mediadas por células (Abbas et al., 2005). Os mecanismos de imunidade contra alguns coccídeos intestinais são obscuros. Por exemplo, infecções em galinhas com algumas estirpes do parasita intestinal *Eimeria maxima* levam ao desenvolvimento da imunidade que pode impedir uma reinfecção, e que inibe o crescimento de trofozoíta (o 1º estágio invasivo) dentro das células epiteliais intestinais. Na infecção pelo estágio coccidiano de *T. gondii* nos gatos, ele estimula efectivamente uma resposta imune capaz de inibir uma reinfecção (Tizard, 2002).

Os helmintes são um desafio para o SI. Eles sobrevivem em tecidos extracelulares, e a sua eliminação depende frequentemente de respostas de anticorpos. Ao contrário de bactérias ou protozoários, os nemátodes possuem uma cutícula extracelular espessa que protege a membrana plasmática hipodérmica da agressão tóxica (Roitt et al., 2003). Na larva infectante de *Toxocara canis*, o revestimento de superfície está ligado a uma ferrina cationizada sobre a cutícula. As cutículas dos helmintes não podem ser penetradas pelo complexo de ataque de membrana do complemento ou pelas perforinas derivadas de células T. Os helmintes adultos são banhados nas enzimas do hospedeiro, IgA e mucinas enquanto se alimentam, e encontram células efectoras no TGI, citocinas, anticorpos e complemento, que podem destruir a cutícula (Tizard, 2002).

4.4.3.2.1 Imunidade Humoral

As superfícies da mucosa intestinal são defendidas por mecanismos antigénio-específicos e antigénio-inespecíficos. A imunidade específica é proporcionada pela IgA secretora e pela IgM, com a IgA1 a predominar no intestino delgado e a IgA2 no intestino grosso. Se um agente infeccioso é bem sucedido e consegue atravessar a barreira de IgA, ele defronta-se com a próxima linha de defesa do sistema excretor, que é dotada de IgE. A maior parte da IgE sérica origina-se de plasmócitos nas mucosas e nos linfonodos que as drenam. Apesar de estar presente em baixa concentração, a IgE liga-se intensamente aos receptores Fc do mastócito, e o contacto com o antigénio leva à libertação de mediadores que recrutam agentes da resposta imune e geram uma reacção inflamatória local. De forma geral, a exclusão imunológica no intestino não é inflamatória, mas a eliminação imunológica dos microrganismos que penetram na mucosa é pró-inflamatória (Roitt & Delves, 2006).

O anticorpo por si só, ou com complemento, é eficiente contra os parasitas extracelulares, favorece o potencial fagocítico e citotóxico das células efectoras e pode impedir a invasão de novas células do hospedeiro pelos parasitas (Roitt et al., 2003). As reacções mediadas por IgE podem ser vitais para a recuperação da infecção, enquanto a resistência em hospedeiros vacinados pode ser mais dependente dos anticorpos IgG e IgA pré-formados (Roitt & Delves, 2006).

A resposta mediada por eosinófilos IgE-dependente é talvez o mecanismo mais importante de resistência aos helmintes, mas outras classes de imunoglobulinas também exercem um papel protector. Os mecanismos envolvidos incluem: o bloqueio dos poros anal e oral de larvas por meio de imunocomplexos, como os anticorpos combinados com os seus produtos excretores e secretores (exemplo: precipitados imunes dos poros da larva de *Toxocara canis*); o dano directo, em que o anticorpo activa a via clássica do complemento e provoca lesão na membrana do nemátode; a neutralização mediada por anticorpos das proteases utilizadas pelas larvas para penetrar nos tecidos; o impedimento da ecdise e inibição do desenvolvimento larvar por anticorpos direccionados contra os antigénios fora da cutícula (Tizard, 2002). Os produtos de excreção e secreção da larva de *T. canis* são os antigénios funcionais mais importantes na resposta imune contra a toxocaríose. No estudo da localização ultraestrutural do 2º estágio da larva de *T. canis*, foram observadas partículas de alta densidade nas células secretoras, ductos excretores, epitélio intestinal e na cutícula da larva (Else, 2005). Em estudo sobre os efeitos do endoparasitismo na resposta imune, demonstrou-se o papel da infecção por *Toxocara cati* no estímulo da resposta IgE a antigénios administrados oralmente em gatos, e, portanto, possivelmente, em indivíduos geneticamente susceptíveis, no desenvolvimento de hipersensibilidade alimentar (Gilbert & Halliwell, 2005).

4.4.3.2.1.1 Resposta imune da mucosa às infecções parasitárias

A infecção por *Giardia* sp. começa quando o hospedeiro ingere cistos deste protozoário presentes na água ou comida contaminada. No ID proximal, os cistos libertam trofozoítos móveis, que se escondem na camada mucosa e atacam a superfície do epitélio. O género *Giardia* pode submeter a superfície a uma variação antigénica através da modulação da expressão de diferentes proteínas de superfície variantes-específicas, permitindo a evasão imune. Os produtos de excreção/secreção (ESP) são glicoproteínas termoestáveis sensíveis a proteases. Anticorpos séricos de pacientes com *Giardia* reconhecem a proteína ESP purificada. A imunização de ratos com ESP estimula a imunidade local, evidenciando o aumento da actividade das células Th e de IgA (Mohamed & Jonathan, 2005).

Em ascarídeos, como *Toxocara canis*, a deficiência nutricional diminui a imunidade da mucosa e aumenta a produção de anticorpos IgE policlonais. A espécie *Ancylostoma caninum* do cão pode habitar humanos, causando diarreia e gastroenterite eosinofílica severa. A infecção do nemátodo adulto é associada com resposta de anticorpos dominada por IgE, IgG1 e IgG4, que são controlados pelas citoquinas Th2. Estes Ac são detectados pela imunoprecipitação à volta da abertura oral do parasita ou por ELISA ou *Western Blotting* com o uso de antigénios excretores/secretores. Anticorpos anti-larva L3 reconhecem a superfície do antigénio na bainha da larva L3 mas não retiram a bainha. Os Ac detectados no fluido da bainha retirada reflectem os Ag que se desviam da resposta imune. As respostas dos Ac IgE aos antigénios L3 do parasita são altamente específicos e sensíveis a um diagnóstico da infecção com alguma reactividade cruzada. A rápida resistência a L3 desenvolvida em ratos é atribuída aos níveis aumentados de IgM, IgG1 e IgE, apesar do ciclo de vida incompleto. A resposta leucocítica à infecção por nemátodos adultos é dominada pela eosinofilia, e o número de eosinófilos no sangue periférico reflecte a carga parasitária (Mohamed & Jonathan, 2005).

4.4.3.2.1.2 Processos envolvidos na expulsão de nemátodes intestinais

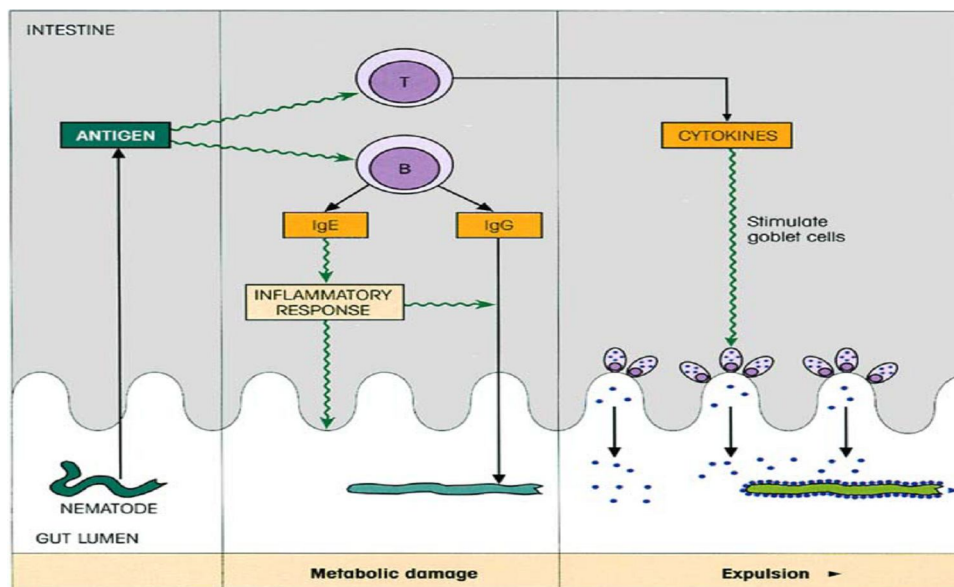
Há dois estágios na expulsão de nemátodes intestinais, alcançada por uma combinação de mecanismos T-dependentes e T-independentes:

1º) Células T (sobretudo Th2) respondem aos antigénios do parasita e induzem a: (a) produção de anticorpos pelas células que sofreram proliferação, em resposta a IL-4 e IL-5; (b) proliferação dos mastócitos da mucosa, em resposta a IL-3, IL-4, IL-9 e IL-10; (c) hiperplasia das células caliciformes, secretoras de muco no epitélio intestinal, induzida por citoquinas libertadas por células T antigénio-específicas. O nemátode é danificado pelo anticorpo IgG passando para o lúmen intestinal, em consequência da inflamação mediada por IgE e possivelmente auxiliado por células ADCC acessórias (Tizard, 2002).

2º) Moléculas inflamatórias inespecíficas, secretadas pelos macrófagos (incluindo TNF e IL-1), estimulam a proliferação das células caliciformes e aumentam a secreção de muco, que

reveste o helminte lesionado e facilita a sua expulsão do animal (Roitt et al., 2003). A combinação dos antígenos de helmintes, com as IgE ligadas a mastócitos desencadeiam desgranulação e libertação de moléculas vasoactivas e proteases. Estas moléculas estimulam a contração da musculatura lisa intestinal e o aumento da permeabilidade dos capilares intestinais, o que permite um efluxo do fluido no lúmen intestinal levando ao desalojamento e expulsão de muitos helmintes (evasão intestinal). A defesa contra muitas infecções por helmintes é mediada pela activação de células Th2, que resulta na produção de anticorpos IgE e na destruição pelos eosinófilos e por outros leucócitos (Tizard, 2002). Os mastócitos da mucosa contêm vários mediadores como as prostaglandinas, proteases e histamina, e são uma fonte de citocinas (como IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF e TNF α), que podem regular a indução de respostas Th2 protectoras e de inflamação intestinal, associadas com a expulsão do nemátode (Ierna, Scales, Saunders & Lawrence, 2008). Os macrófagos ligados com as larvas de helmintes por meio de IgE, activam-se com o aumento das enzimas lisossomais, produção de ROI, IL-1, leucotrienos, prostaglandinas e factor activador plaquetário (FAP), que potencializam a destruição do helminte (Tizard, 2002). Na expulsão do nemátode (Figura7), há uma combinação da estimulação da motilidade intestinal por mediadores do mastócito e da activação das inúmeras células caliciformes intestinais por citocinas. Estas células secretam um gel viscoelástico à volta do helminte, protegendo, assim, as superfícies intestinal e do colón contra a invasão (Roitt & Delves, 2006).

Figura 7 - Expulsão de nemátodes do intestino (Roitt & Delves, 2006)



O número de células caliciformes no epitélio jejunal e a secreção do muco aumentam em proporção à carga parasitária (Roitt et al., 2003). A expulsão do helminte pode ser facilitada pela diarreia, resultante da inibição da absorção de sódio glicose-dependente por histamina derivada do mastócito e PGE₂ (Roitt & Delves, 2006).

4.4.3.2.1.3 Eosinófilos e Destruição de Parasitas

Os eosinófilos são atraídos aos locais de invasão dos nemátodes por meio de moléculas quimiotáticas libertadas por mastócitos em desgranulação. A reacção antigénio-específica dos mastócitos revestidos por IgE leva à exsudação de proteínas séricas, contendo elevadas concentrações de anticorpos protectores e à libertação do factor quimiotático do eosinófilo. Citoquinas como IL-5 de células Th2 também mobilizam um grupo de eosinófilos da medula, libertando um grande número de eosinófilos na circulação. Outras moléculas quimioattractivas incluem as quimiocinas e as eotaxinas, que têm actividade quimiotática selectiva para eosinófilos e actuam sinergicamente com IL-5 (Tizard, 2002).

Os eosinófilos podem ser mais eficazes na destruição de helmintes do que outros leucócitos, porque a proteína básica principal dos grânulos dos eosinófilos é mais tóxica para os helmintes do que as enzimas proteolíticas e os ROI produzidos por neutrófilos e macrófagos. Como possuem receptores de FcE, os eosinófilos podem ligar-se aos parasitas recobertos com anticorpos IgE. Uma vez ligados, eles desgranulam e libertam o seu conteúdo granular sobre a cutícula do parasita. Esses conteúdos granulares incluem os produtos da oxidação respiratória gerados pela peroxidase de eosinófilos e enzimas líticas. A proteína básica principal e o núcleo cristalino dos grânulos específicos, podem danificar as cutículas dos helmintes. A proteína catiónica eosinófilica e a neurotoxina dos eosinófilos são ribonucleases letais para helmintes. Dada a diversidade dos helmintes, é importante salientar que os eosinófilos não devem ser efectivos contra todos os parasitas. Por exemplo, a larva de *Toxocara canis* exposta a eosinófilos *in vitro*, liberta apenas a sua capa larvar juntamente com células aderentes (Abbas et al., 2005). Evidências sugerem que os eosinófilos estão envolvidos na defesa específica contra os estágios teciduais dos helmintes que são grandes demais para serem fagocitados, e que a reacção do mastócito dependente de IgE vai localizar os eosinófilos próximos ao parasita e, então, potencializar as suas funções anti-parasitárias (Roitt et al., 2003).

4.4.3.2.2 Imunidade Mediada por Células

As respostas imunes aos microorganismos infecciosos envolvem duas categorias de células T *helper* (Th). As Th1 são responsáveis pela imunidade mediada por células contra bactérias, vírus, protozoários e parasitas intracelulares, enquanto as Th2 medeiam a imunidade dependente de anticorpo contra parasitas extracelulares, como os nemátodes GI (Roitt & Delves, 2006). O principal mecanismo de defesa contra protozoários que sobrevivem dentro dos macrófagos é a imunidade mediada por células, particularmente a activação do macrófago por citoquinas de células Th1. A infecção de ratos com *Leishmania major* é o exemplo melhor documentado de como a predominância das respostas Th1 ou Th2 determina a resistência ou susceptibilidade à doença. A resistência à infecção está associada à activação de células Th1 CD4+ específicas para *Leishmania*, que produzem

citoquinas (como o IFN- λ) que activam macrófagos para destruírem parasitas intracelulares. Pelo contrário, a activação de células Th2 pelos protozoários resulta no aumento da sobrevivência do parasita e exacerbação das lesões devido às acções supressoras no macrófago das citoquinas Th2, sobretudo a IL-4 (Abbas et al., 2005).

Um aspecto marcante da reacção imune às infecções por helmintes é a eosinofilia e altos níveis de anticorpos IgE produzidos, características da resposta às citoquinas do tipo Th2. Os melhores exemplos de imunidade adquirida aos helmintes são descritos em estirpes de ratos consanguíneos, que têm diferenças na capacidade de expulsar nemátodes intestinais (Roitt & Delves, 2006). Alguns hospedeiros montam uma resposta Th1 e então desenvolvem infecção crónica, enquanto outros montam uma resposta Th2 e expulsam os seus parasitas. A capacidade para expulsar nemátodes intestinais depende das células T CD4+. A resposta Th2 está associada com a produção de citoquinas IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, induzindo a uma produção de IgE e hipertrofia dos mastócitos intestinais (mediadas pela IL-4), bem como o desenvolvimento da eosinofilia (mediado pela IL-5). A produção de citoquinas Th2 tem efeito directo na população dos parasitas. A espécie do parasita, sua localização anatómica no intestino e o estado imunitário do hospedeiro, são factores que provavelmente influenciam se um determinado mecanismo effector será ou não eficaz na eliminação do parasita (Tizard, 2002).

O que determina se um animal monta uma resposta Th1 ou Th2 não está esclarecido. Isso depende de como o antigénio é processado, da carga antigénica ou do haplótipo do CMH do animal. Pode ser que a natureza da resposta seja influenciada pelos próprios parasitas. Estirpes de parasitas diferem na sua habilidade de desencadear respostas Th1 e Th2. Alguns predominantemente desencadeiam uma resposta ou outra. A quantidade de parasita também deve causar algum efeito. Assim, baixos níveis de infestações de *T. muris* estimulam uma resposta Th1. Quando a carga parasitária aumenta, a resposta muda gradualmente para Th2 e os parasitas são expulsos. Dessa forma, o limiar de detecção é crítico para a construção da resistência. As células T sensibilizadas deprimem as actividades dos helmintes por meio de dois mecanismos: 1) desenvolvimento de uma hipersensibilidade retardada que atrai as células mononucleares para o local de invasão larvar e torna o ambiente local inadequado para o crescimento ou a migração; 2) os linfócitos citotóxicos podem causar a destruição larvar. Os antigénios de helmintes estimulam preferencialmente respostas Th2, mas podem ocorrer respostas Th1 e, como resultado, as células citotóxicas atacam os helmintes que se encontram profundamente incrustados na mucosa intestinal ou que sofrem migrações teciduais. Parece que a resposta Th1 ocorre, quando o parasita não consegue modular muito tempo a resposta imune do hospedeiro (Tizard, 2002). A capacidade dos helmintes em direccionar as respostas do tipo Th2 ainda precisa ser explicada, mas existem inúmeras possibilidades. As APC, em

particular a célula dendrítica que apresenta o antígeno para a célula T, parece exercer um papel fundamental na determinação do fenótipo final da resposta (Roitt et al., 2003).

Um estudo de Little, Bell, Cliffe e Else (2005) fez a caracterização de linfócitos intraepiteliais (IEL), leucócitos da lâmina própria (LPL) e folículos linfóides isolados no intestino grosso de ratos infectados com o nemátode intestinal *Trichuris muris*, para averiguar o papel das citocinas e o mecanismo efector local que culmina na expulsão dos nemátodes do intestino grosso. Utilizaram-se técnicas imunohistoquímicas e de citometria de fluxo para caracterizar o fenótipo de IEL e LPL do intestino grosso de estirpes resistentes e susceptíveis de ratos infectados com *T. muris*. Assim, este estudo revela as respostas imunes locais subjacentes à expulsão de nemátodes (Th2 - IEL CD4+ e LPL F4/80+) ou a persistência de uma infecção crónica (Th1 - IEL CD8+ e LPL F4/80+).

A sinalização da célula T TGF- β é essencial para a estimulação helmíntica da produção de IL-10 da mucosa, na modulação da imunidade intestinal de helmintes através de IFN- λ e na supressão de colite crónica mediada pelo helminte (Ince et al., 2009). A IL-33 é um indutor potente da imunidade adaptativa aos nemátodes intestinais, com capacidade para induzir uma resposta Th2, sobretudo no início da mesma. A IL-33 actua independentemente das células T, alterando a patologia da mucosa intestinal em ratos cronicamente infectados, conduzindo a um aumento do comprimento da cripta e da proliferação celular intestinal, mas reduzindo a hiperplasia das células de Goblet (Humphreys, Xu, Hepworth, Liew & Grecis, 2008). As células epiteliais intestinais produzem TSLP (linfopoiétina RNAm do estroma do timo). A TSLP regula a imunidade intestinal e a inflamação em modelos de rato com infecção de helmintes e colite. A TSLP e o seu receptor induzem respostas Th2 e a expulsão do helminte (Taylor et al., 2009).

4.5 Mecanismos de evasão da resposta imune

Os parasitas desenvolveram várias estratégias para escapar à imunidade do hospedeiro: perda de imunogenicidade, variação antigénica, eliminação do glicocálice, bloqueio dos anticorpos e de tolerância.

a) Alguns helmintes evitam o reconhecimento do antígeno ao se disfarçarem como o hospedeiro, através do mimetismo molecular ou da absorção, síntese e expressão dos antígenos do hospedeiro na sua superfície, de tal forma que este não os distingue dos seus próprios antígenos. Muitos helmintes desenvolveram métodos de resistência, expressando antioxidantes de superfície como superóxido-dismutase e glutatona-peroxidase (Roitt & Delves, 2006);

b) Os parasitas modificam os seus antígenos de superfície durante o seu ciclo de vida nos hospedeiros. Duas formas de variação antigénica estão bem definidas em protozoários. A 1ª é uma alteração estágio-específica na expressão antigénica, de tal forma que os estágios teciduais maduros produzem antígenos diferentes dos produzidos pelos estágios

infeciosos. A 2ª é variação contínua dos seus antígenos de revestimento externo, a glicoproteína variável de superfície. O novo antígeno dominante é alterado por mecanismos de troca genética para uma molécula diferente quando é formado o anticorpo para a primeira variante. Uma consequência da variação antigénica é que é difícil vacinar de forma eficaz indivíduos contra estas infecções. Nos helmintes é reconhecida uma variação antigénica sequencial. Os antígenos cuticulares das larvas de *T. spiralis* são muito alterados após cada muda (Abbas et al., 2005).

c) Alguns helmintes, eliminam o seu glicocálice e, a partir disso, os seus antígenos de superfície quando expostos a anticorpos específicos (Tizard, 2002);

d) Alguns nemátodes desenvolveram um mecanismo elegante de neutralização dos anticorpos que consiste na secreção de proteases que clivam as imunoglobulinas, removendo a porção Fc do anticorpo (Roitt et al., 2003);

e) Os parasitas também podem expelir as suas coberturas antigénicas, espontaneamente ou após ligação com anticorpos específicos. A expulsão torna o parasita resistente aos mecanismos imunitários efectores (Abbas et al., 2005).

Os parasitas desviam-se da resposta imunológica do hospedeiro. Os protozoários podem esconder-se do SI dentro das células do hospedeiro ou desenvolvendo cistos que são resistentes aos efectores imunes. Os nemátodes que residem no lúmen intestinal são protegidos dos mecanismos mediados por células (Roitt & Delves, 2006). A invasão dos parasitas na resposta imune do hospedeiro ocorre de várias maneiras. Alguns exploram as respostas do hospedeiro para o seu próprio desenvolvimento, mas a maioria interfere na resposta. A imunossupressão pode contribuir para a sobrevivência dos helmintes e reflecte-se na redução da resistência a outras infecções e uma pobre resposta à vacinação. Enquanto alguns parasitas podem causar o rompimento das células ou dos tecidos linfóides directamente (por ex. larvas jovens de *T. spiralis* que libertam um factor solúvel linfotóxico), a supressão pode resultar da interferência com a função macrófagica, com indução de macrófagos que suprimem a proliferação de células T. Também existem consideráveis evidências de que os parasitas interferem com a apresentação de antígenos (Roitt et al., 2003).

Os parasitas produzem moléculas que interferem na função imune do hospedeiro. Um nemátode com fosforilcolina inibiu a proliferação das células T e B. Esta molécula causa uma redução nos níveis de proteína cinase C e pode tornar as células T e B alérgicas. Os parasitas também produzem moléculas semelhantes a citocinas que mimetizam o TGF-β, o factor de inibição da migração e um factor libertador da histamina. Os genes que codificam os possíveis homólogos das citocinas estão a ser encontrados como parte dos projectos em curso de sequenciação do genoma de parasitas. Embora as sequências estejam relacionadas com as citocinas ou seus receptores, as suas funções ainda precisam ser estabelecidas (Roitt et al., 2003).

4.6 Consequências imunopatológicas das infecções parasitárias

Além dos efeitos destrutivos directos de alguns parasitas e seus produtos, nos tecidos do hospedeiro, muitas respostas imunes possuem por si só efeitos patológicos. A imunopatologia é sobretudo mediada pelas células T. A IgE das infecções helmínticas pode ter efeitos severos no hospedeiro, através da libertação de mediadores pelos mastócitos. As infecções parasitárias estão associadas com grandes quantidades de anticorpos inespecíficos, esplenomegália e hepatomegália. As infecções helmínticas apresentam sinais característicos da hipersensibilidade do tipo I, como eosinofilia, edema, asma e dermatite. Reacções semelhantes à asma ocorrem nas infecções por *Toxocara canis* (Roitt et al., 2003). Quando ocorre no intestino, a reacção está associada ao aumento de permeabilidade intestinal a macromoléculas como proteínas, o que pode ser um factor significativo em animais imunes sob desafio larvar intenso (Ulguhart et al., 1998) Algumas infecções helmínticas, como a ancilostomose, são acompanhadas por uma reacção positiva de anafilaxia cutânea passiva aos antígenos do parasita (Tizard, 2002).

4.7 Nutrição, infecção e imunidade – um paradigma co-evolutivo

O conceito dum compromisso co-evolutivo entre a imunidade protectora no hospedeiro e a infecção parasitária não é novo. Ao invés de conspirarem contra o SI, os helmintes têm co-evoluído com ele, vivendo em equilíbrio através da produção de uma gama de agentes imunomoduladores que apoiam uma relação parasita-hospedeiro bem sucedida. Os nemátodes GI têm desenvolvido uma capacidade afinada de reconhecer sinais bioquímicos e fisiológicos do hospedeiro, a fim de iniciar o seu estabelecimento. A resistência do hospedeiro aos nemátodes GI é uma característica hereditária ligada directamente à expressão de imunidade do hospedeiro, com um espectro fenotípico que varia da susceptibilidade exagerada à rápida depuração da infecção. Como as infecções helmínticas, em geral, não induzem imunidade de longa duração, a estratégia imunitário mais eficaz pode não ser debelar completamente uma infecção já existente, mas suportar uma infecção crónica de baixo nível que forneça uma estimulação antigénica contínua (Koski & Scott, 2001).

Será que com a melhoria das condições nutricionais, o hospedeiro fez evoluir os recursos adicionais para investir em crescimento, reprodução e manutenção dos tecidos, ou para montar uma resposta imune mais vigorosa? A resposta poderá estar na *hipótese da higiene* que propõe que a estimulação do SI pelos microrganismos protege o hospedeiro do desenvolvimento de doenças inflamatórias. Assim, uma exposição reduzida a agentes infecciosos pode explicar o aumento de doenças alérgicas e auto-imunes em países desenvolvidos, devido a regulação desordenada do SI (Roitt & Delves, 2006). A hipótese estabelece que a falta de maturidade no SI de crianças, de uma resposta imune do tipo Th1 ou Th2, pode ser causada pela menor estimulação microbiana nesses países (Romagnani,

2004). É proposto que as infecções virais e bacterianas durante o início da vida, estimulam uma resposta imune Th1, reduzem respostas Th2 potencialmente alérgicas, prevenindo reacções de hipersensibilidade tipo I. A suposta redução na carga microbiana geral permite que as respostas Th2 naturais dos neonatos persistam e assim aumenta a alergia (Cave, 2008).

Os países desenvolvidos são caracterizados pela abundância de alimentos, cuidados adequados de saúde, intervenções farmacêuticas, e redução drástica das infecções por nemátodes GI, apesar do aumento da incidência de alergias alimentares. Em contraste, países em desenvolvimento, caracterizam-se por má nutrição, cargas elevadas de helmintes e outros parasitas, mas redução da prevalência de alergias e doenças auto-imunes (Koski & Scott, 2001). A contribuição de estudos com parasitas e alergia para a compreensão da hipótese da higiene tem duas vertentes: 1º vários estudos mostraram uma associação inversa entre a exposição a helmintes intestinais e a alergia, com supressão de reacções alérgicas tipo Th2 pela infecção helmíntica; 2º os mecanismos que suportam estes efeitos protectores forneceram novas perspectivas e teorias sobre a capacidade das moléculas derivadas do parasita em inibir as respostas imunes e desse modo, controlar doenças inflamatórias como as alergias (Roitt & Delves, 2006).

Os parasitas têm um papel relevante na regulação da resposta alérgica ao alimento e outros alérgenos. O aumento de níveis de citocinas (como a IL-10), que ocorre durante uma infecção prolongada de helmintes, está inversamente relacionado com a alergia. Foi sugerido que a resposta do hospedeiro ao parasita determina a sua predisposição para o desenvolvimento de doenças alérgicas, e que a indução de uma resposta reguladora anti-inflamatória intensa (IL-10), induzida pelo desafio imune persistente, oferece uma explicação unificadora para a associação inversa de muitas infecções com as alterações alérgicas (Yazdanbakhsh, Kremsner & Ree, 2002). Com a “hipótese da higiene”, o papel do parasitismo e outras infecções tem de ser definido relativamente à sua influência no desenvolvimento da hipersensibilidade alimentar.

Demonstrou-se que a colonização com helmintes altera a reactividade imune e protege contra a inflamação desregulada. Os helmintes podem minimizar a imunopatologia, reduzir a susceptibilidade a doenças alérgicas e imuno-mediadas, bem como a sua severidade (Elliott, Summers & Weinstock, 2007). Também há evidências que a infecção com helmintes pode proteger o desenvolvimento de DII, doenças neuroinflamatórias, depressão associada com o aumento das citocinas inflamatórias e algumas neoplasias (McKay, 2009).

As respostas Th2 induzidas por alérgenos ou helmintes têm características comuns. Contudo, IgE alérgeno-específicos podem ser sempre detectados em pacientes atópicos, enquanto IgE helmintes-específicos não são frequentemente detectados e a anafilaxia ocorre na atopia mas não na infecção helmíntica. Isto pode ser devido a respostas T

reguladoras induzidas por helmintes ou pela falta de IgE específicos dos helmintes (Erb, 2007).

Os helmintes protegem contra a doença alérgica e a atopia. Estes parasitas induzem uma rede sistémica imunomoduladora, que inclui células T reguladoras e anti-inflamatórias IL-10, que podem proteger contra o fenótipo alérgico. Estudos recentes não apoiam a hipótese de saturação dos mastócitos IgE, mas sugerem que a protecção é associada com produção de IL-10. Há uma relação negativa entre asma clínica e infecção com algumas espécies de helmintes, sobretudo *Ancylostoma*. Além disso, nenhum estudo demonstrou um aumento na alergia clínica após o tratamento anti-helmíntico.

Começam-se a compreender os factores genéticos do hospedeiro que podem estar envolvidos. Uma célula do tipo Th2 geneticamente predeterminada num meio dominado por citocinas, reduz a carga parasitária e melhora a sobrevivência do hospedeiro num ambiente em que os helmintes são prevalentes. A falta de exposição ao parasita nesses hospedeiros pode levar a uma hipersensibilidade a um estímulo alérgico ambiental aparentemente menor (Flohr, Quinnell & Britton, 2009). As respostas Th2 de limpeza da mucosa são patológicas na alergia e protectoras nas infecções helmínticas. As variantes genéticas comuns estimuladoras de Th2, sobretudo IL-13 e STAT6, predizem o aumento do risco de alergia e o decréscimo da infecção pelo nemátode *Ascaris* (Hopkin, 2009).

Croese e Speare (2006) observaram que a alergia intestinal expulsa os nemátodes. Ao contrário da resposta neutral à volta dos nemátodes residentes, os adultos recém-chegados provocam uma enteropatia eosinofílica. Esta reacção alérgica restringe o ataque dos nemátodes e acompanha a passagem de outros, à medida que eles são expulsos do ID proximal. Estudos mostraram que a activação de glicanos - expressos pelos helmintes nas células imunitárias do hospedeiro - regula grande parte da polarização Th2 e anti-inflamatória observada. Os glicanos dos helmintes induzem a produção de citocinas, quimiocinas e anticorpos (Thomas & Harn, 2004). Alguns biólogos evolucionistas têm sugerido que os parasitas intestinais têm exercido uma força selectiva intensa para um fenótipo imune específico de Th2 no TLAI (Koski & Scott, 2001). O TLAI é considerado o órgão imunológico mais primitivo dos vertebrados, e existe um suporte considerável para a ideia de que as consequências patológicas da resposta Th2 (por exemplo, alergia alimentar) são um efeito evolutivo secundário de uma época em que hospedeiro necessitava de uma forte resposta Th2 para se proteger contra os parasitas (Pritchard, Hewitt & Moqbel, 1997).

Se essas observações se confirmarem, então poderíamos argumentar que o aumento da incidência de alergia resulta não só da menor exposição às infecções por nemátodes, mas também de uma maior disponibilidade de nutrientes. É pouco provável que a relação entre a co-evolução hospedeiro-parasita e o estado nutricional termine com a imunidade do hospedeiro. O estado nutricional pode afectar directamente os parasitas, e estes adaptam-se rapidamente de acordo com o ambiente nutricional presente.

Assim, há questões a considerar em intervenções que visam as deficiências nutricionais e os nemátodes GI. Tais como: os possíveis efeitos do estado nutricional na biologia do parasita, a heterogeneidade genética na população dos hospedeiros relativamente à resistência e susceptibilidade à infecção; e o papel de um melhor estado nutricional na redução da infecção e imunopatologias (Solomons & Scott, 1994). Para combater directamente a tríade má nutrição-infecção-imunossupressão, há 3 principais tipos de intervenções: melhoria do estado nutricional; prevenção ou tratamento da infecção; reforço da imunocompetência. Cada intervenção pode ser alcançada de muitas formas, e cada uma deveria, em teoria, ter repercussões benéficas nas outras condições (Koski & Scott, 2001).

4.8 Intervenções nutricionais

Apesar de se presumir que os hospedeiros bem nutridos estão em melhores condições de controlar as suas infecções helmínticas, há falta de estudos sobre os benefícios da melhoria nutricional na resistência às infecções. No laboratório, a repleção com zinco após dietas com deficiência de zinco, restabeleceu a capacidade de roedores para controlar infecções por *T. spiralis*. A realimentação de ratos deficientes em proteína, com metionina, melhorou a sua capacidade de controlar *N. brasiliensis* (Koski & Scott, 2001). Estes estudos indicam que a melhoria do estado nutricional reduz a infecção ou a patologia induzida pela infecção. A população de hospedeiros é constituída por um largo espectro de indivíduos que diferem em suas predisposições genéticas para resistir a determinadas infecções, e que podem diferir na resposta à suplementação.

Existem três paradigmas: 1º) se os efeitos da má nutrição são subtis relativamente à resistência a uma infecção determinada geneticamente, as intervenções nutricionais não podem modificar a prevalência global de infecção, mas podem ser benéficas para aqueles indivíduos fortemente infectados que têm alta necessidade de nutrientes para reparação tecidual; 2º) se a deficiência nutricional age de uma maneira sinérgica nos indivíduos geneticamente susceptíveis, a nutrição será muito importante para eles, mas terá pouco impacto nos indivíduos geneticamente resistentes que estão protegidos da infecção apesar de desnutridos; 3º) se a má nutrição inibe o desenvolvimento da resistência, as intervenções nutricionais serão úteis em restaurar a capacidade dos indivíduos geneticamente resistentes para controlar a infecção, mas podem aumentar o risco de imunopatologia.

As intervenções nutricionais também podem ser benéficas se os próprios constituintes dietéticos tiverem propriedades antiparasitárias. A ingestão de plantas medicinais antihelmínticas, adicionada ao alimento pode controlar parasitas intestinais em cães. Num estudo de Deshpande (2004) com uma combinação de plantas (como o alho), a quantidade de hemoglobina aumentou e o número de ovos por grama nas amostras fecais diminuiu nos grupos de cães tratados.

4.9 Antihelmínticos

A eficácia dos fármacos também é afectada pelo estado nutricional. A capacidade de benzimidazol para eliminar *N. brasiliensis* é significativamente menor nos hospedeiros alimentados com uma dieta deficiente em ferro e proteína, em comparação com hospedeiros bem nutridos, presumivelmente devido ao reduzido nível de absorção de fármaco pelo parasita (Koski & Scott, 2001). Uma variedade de mecanismos pode contribuir para esta observação, incluindo o facto do estado nutricional poder afectar o metabolismo do fármaco, e a absorção do fármaco pelo hospedeiro e/ou pelo parasita. A má nutrição pode reduzir a eficácia dos fármacos, que é susceptível de promover a selecção de parasitas resistentes a fármacos, limitando ainda mais o controlo quimioterapêutico de infecções por nemátodes GI. Pode-se concluir, que a intervenção nutricional deve preceder os tratamentos antihelmínticos para assegurar a máxima eficácia dos fármacos. No entanto, as infecções parasitárias podem, por sua vez, reduzir a absorção de nutrientes e portanto, a eficácia da intervenção nutricional pode ser melhorada se os parasitas forem primeiro eliminados. São necessários mais estudos para avaliar as vantagens da tratamentos medicamentosos antes, durante ou após as intervenções nutricionais, de modo a alcançar o objectivo de maximizar os benefícios destas abordagens integradas.

4.10 Reforço da imunocompetência

Os nemátodes GI não induzem imunidade prolongada, talvez porque não conseguem estimular células B IgE+ de longa vida, responsáveis pela memória, como relatado em ratos infectados por *N. brasiliensis* (Gros et al., 1996). Uma consequência de uma resposta protectora incompleta é a necessidade de ponderar cuidadosamente se se deve administrar uma vacina para nemátodes, de forma a obter a máxima protecção. É conhecida uma experiência de vacinação para um nemátodo GI em ratos, na qual a vacina foi ineficaz em crianças desnutridas e o mesmo problema pode surgir quando vacinas para uso contra nemátodes GI estiverem disponíveis (Koski, Su & Scott, 1999). Outras formas de reforços imunes nas infecções por nemátodes GI têm sido consideradas, como injeções intradérmicas em ratos de plasmídeos de DNA contendo genes que expressam citocinas-chave (Raz et al., 1996) e a administração de probióticos para estimular a resposta Th1 no intestino.

4.10.1 Vacinação

Apesar de intensos esforços de investigação, as vacinas contra os helmintes não fazem parte das estratégias imunoproláticas de controlo regular. Os principais antígenos de helmintes são de 2 tipos: 1) excretor solúvel/produtos secretores; 2) antígenos somáticos - uns fixados na superfície de parasitas, outros como os do intestino do parasita, estão escondidos uma vez que eles não são expostos à resposta do SI do hospedeiro e podem, dessa forma, ser potenciais candidatos para vacinas (Mulcahy et al., 2004).

A vacinação de cães com a protease cisteína recombinante a partir do intestino de ancilóstomos de cães diminui a fecundidade e o crescimento destes nemátodes (Loukas et al., 2004). A vacinação com larvas L3 de *Ancylostoma caninum* irradiadas induz uma resposta Th2 protectora em cães. Animais vacinados tiveram uma forte resposta anticorpo para ASP-2 (Proteínas secretadas por *Ancylostoma*), uma promissora vacina-antigénio que é um produto de excreção/secreção de L3 (Fujiwara et al., 2006). A infecção de helmintes concorrentes altera as respostas óptimas induzidas por vacinas. As consequências desta condição não foram ainda devidamente estudadas, sobretudo no caso de uma infecção após a vacinação (Urban et al., 2007).

4.11 Sorodiagnóstico

Os testes imunológicos nunca foram largamente utilizados no diagnóstico das infecções por helmintes. É geralmente muito mais fácil chegar-se a um diagnóstico ao examinar a presença de ovos nas fezes. Na larva migrante visceral (*Toxocara canis*), em que os ovos não são eliminados, o diagnóstico serológico torna-se essencial. Os testes de ELISA correspondem às técnicas diagnósticas mais úteis (Tizard, 2002).

4.12 Modulação neuroimunoendócrina no hospedeiro pelos helmintes

Para que os nemátodes GI sobrevivam dentro dos seus hospedeiros, é necessário que eles fiquem durante tempo suficiente para se reproduzirem. Para suportar as suas formas de vida parasitárias sofisticadas, os nemátodes GI têm explorado o nicho intestinal e escolhido o intestino como um habitat independentemente do forte potencial do TLAI. Eles têm a capacidade de modular a resposta imune dos seus hospedeiros. A imunomodulação é essencial para evitar a sua própria destruição mas é subtilmente equilibrada para evitar comprometer a sobrevivência do hospedeiro. As capacidades imunomoduladoras dos nemátodes reflectem-se a vários níveis do SI. Os nemátodes desenvolveram uma série de estratégias nesse contexto, como: a indução de células T reguladoras e a modificação do fenótipo dos macrófagos activados; a produção de moléculas derivadas do parasita que são capazes de interferir com a apresentação de antigénios; imitar citoquinas do hospedeiro, destruir quimioatractivos e desarmar potenciais respostas efectoras (Else, 2005).

A indução de respostas Th2 muito polarizadas podem prejudicar a capacidade dos hospedeiros dos parasitas para eliminar outros patógenos. Evidências recentes indicam que apesar dos helmintes serem responsáveis pela doença, imunopatologia e comprometimento da imunidade para outros patógenos, uma ausência completa de infecção helmíntica durante o início da vida pode ser um factor predisponente para o desenvolvimento da patologia auto-imune. Os helmintes que estão na mucosa do TGI, não vivem (no sentido estrito) dentro do organismo hospedeiro, e estão, de certa forma menos expostos aos mecanismos de defesa imunitários do hospedeiro do que os helmintes que vivem dentro dos tecidos do hospedeiro (Mulcahy et al., 2004).

Na infecção helmíntica intestinal, há fases no ciclo de vida do parasita em que ele interage com a parede intestinal. Existe a possibilidade da exposição do SI aos antígenos do parasita via mucosa do intestino, favorecer uma resposta tolerante a esses antígenos (Roitt & Delves, 2006). No entanto, a típica resposta imune Th2 induzida por helmintes, que entre os seus mecanismos efectores inclui o aumento da motilidade intestinal, pode ser adaptada à eliminação de helmintes intestinais. Outro passo de evolução pode ter ocorrido, quando os helmintes no TGI de seus hospedeiros, atravessaram esta barreira mucosa para continuar o seu ciclo de vida noutros locais, dentro dos tecidos do hospedeiro, em alguns casos voltando para o intestino de forma a ter um acesso fácil para estádios reprodutivos num ambiente exterior. Existem muitos exemplos deste tipo entre helmintes, entre os quais *Toxocara canis*. A evolução destes padrões de migração entre os helmintes pode ter sido impulsionada pela necessidade de escapar aos mecanismos de defesa imune, dirigidos especificamente a helmintes que habitam locais da mucosa (Mulcahy et al., 2004).

À medida que o conhecimento do sistema neuroendócrino cresce, é cada vez mais claro que a rede complexa de neurotransmissores, hormonas e citocinas, desempenham um papel na modulação da imunidade. Os helmintes têm uma relação complexa com estes sistemas fisiológicos, e factores do hospedeiro dependentes de hormonas, como o sexo e a idade, estão relacionados com o sucesso do parasita (Escobedo, Griego & Montor, 2009).

A avaliação da resposta imunofisiológica aos helmintes permite identificar que a infecção com helmintes específicos pode ser útil em termos terapêuticos (apesar de muitos helmintes não terem esta função). Isto poderá levar ao conhecimento preciso dos eventos imunes que se seguem à infecção, para identificar vias para intervir em processos patológicos, e eventualmente tratar de doenças inflamatórias e auto-imunes. A imunoparasitologia pode levar à identificação de novos biomarcadores e até ajudar na terapêutica de doenças alérgicas (McKay, 2009).

A compreensão das estratégias imunomoduladoras empregues pelos nemátodes GI pode trazer duas grandes vantagens. Assim, poder-se-á produzir vacinas contra as moléculas imunomoduladoras para permitir as respostas efectoras antiparasitárias, sem provocar doença. Além disso, poderemos utilizar factores imunomoduladores dos nemátodes para desenvolver novas estratégias para controlar a alergia e doença auto-imune (Else, 2005).

III. CASOS CLÍNICOS E INQUÉRITO

1. CASOS CLÍNICOS OBSERVADOS NA FCAV (BRASIL)

Nesta secção da dissertação são apresentados 7 casos clínicos que correspondem a doenças gastrointestinais (GI) frequentes, seguidos por uma discussão conjunta dos casos com ênfase nos procedimentos de Nutrição Clínica. Foram acompanhados no Hospital Veterinário (HV) da FCAV no atendimento ambulatorial do Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos, complementar às áreas de Clínica Médica e Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais e Obstetrícia. São casos com vários tipos de suporte nutricional, como enteral, parenteral, microenteral, dieta caseira e dieta comercial, o que permite discutir as possíveis modalidades nutricionais a serem empregues.

1.1 Caso 1 - Gastroenterite aguda associada a Giardiose ou Isosporose

Joey, um cão macho de raça Poodle, com 4 anos de idade e 2,350 kg de peso corporal, apresentou-se à consulta com queixa de emése, diarreia e fraqueza. Este quadro clínico tinha-se iniciado havia 2 semanas. O vômito continha água com espuma, por vezes alimento; as fezes eram amolecidas e escuras. Num tratamento anterior em clínica veterinária foi prescrito silimarina, oxitetraciclina e Plamet®¹ com certa melhoria. As fezes ficaram mais duras mas 2 dias antes da consulta voltaram a estar moles. A proprietária referiu aplicação de antibiótico injectável na clínica, cada dia de um tipo diferente. Já teve diarreia noutras ocasiões. Tinha pulciose e ixodidiose. Uma das vacinas estava desactualizada e não tinha sido desparasitado. Referiu normodipsia e urina de cor amarelo ouro, volume normal. O Joey tinha criptorquidismo unilateral, tendo sido sendo recomendada castração. O exame físico revelou abdómen tenso à palpação.

Foram solicitados exames complementares: hemograma, ALT, creatinina e glicémia. Os resultados indicaram leucopénia (leucócitos globais $3,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) e hipoglicémia (53 mg/dL), sem outras alterações. Não se realizou o exame coproparasitológico². Estabeleceu-se suspeita clínica de Gastroenterite e Giardiose (*Giardia* sp.) ou Isosporose (*Isospora canis*). Prescreveu-se³: Plasil®; ranitidina; sulfametoxazol + trimetoprim; metronidazol².

No serviço de Nutrição Clínica verificou-se que o animal comia ração semi-húmida Delidog Purina®. Uma semana antes havia mudado para Ração *Super Premium* Royal Canin® Crescimento, misturada com frango cozido em água. Apresentava normorexia e além da ração *ad libitum*, alimentava-se de comida caseira e petiscos. A proprietária informou que o animal foi sempre magro. Peso actual: 2,350 Kg; peso ideal estimado: 2,8 Kg (aumento de 20%). Estipulou-se um aumento de 20% de peso devido à sua condição corporal (ECC 3).

¹ Plamet® (bromoprida)

² O método de flutuação com centrifugação de sulfato de zinco permite encontrar cistos de protozoários como *Giardia* e coccídios (*Isospora*), mas a giardiose oculta pode ser diagnosticada mais facilmente por resposta à terapêutica sintomática com metronidazol.

³ Plasil® (cloridrato de metoclopramida) 0,5 mg/kg SC, BID durante 3 dias; Ranitidina (25 mg/ml) 2 mg/kg SC, BID durante 3 dias e após (15 mg/ml) 2 mg/kg SC, PO 12 dias seguintes; Sulfametoxazol + Trimetoprim (40 mg/ml) 5 mg/Kg PO, BID 15 dias; Metronidazol (40 mg/ml) 25 mg/Kg PO, BID 15 dias.

Prescrição: Dieta caseira branda 100 g/dia dividida em 2 refeições, por uma semana; depois passar para Ração *Super Premium* Cães Adultos 60 g/dia em 2 refeições mais palatilizante.

Procedimento de cálculo: Necessidade Energética de Manutenção (NEM) em cães adultos

$$NEM = 95 \times (\text{peso desejado em kg})^{0,75} = 95 \times 2,16 = 205,6 \text{ Kcal por dia.}$$

Energia metabolizável (EM) por grama da dieta: caseira 2 Kcal/g; comercial 3,70 Kcal/g.

Quantidade de alimento = NEM (Kcal/dia) / EM (Kcal/g)

$$\text{Dieta caseira} = 205,6/2,00 \approx 100 \text{ g/dia; Dieta comercial} = 205,6/3,70 = 55,6 \text{ g}$$

Após calcular a quantidade a ser administrada em gramas por dia da dieta, deve calcular-se a quantidade de cada ingrediente da dieta caseira, como no exemplo a seguir:

Arroz*: do total calculado (100 gramas), 60% será compreendido por arroz:

100 gramas da dieta ----- 100% (total)

x gramas de arroz ----- 60% (% de arroz); x = 60 gramas de arroz por dia

* realizar este cálculo para todos os ingredientes. Prescrição da dieta calculada:

60 g de arroz cozido; 20 g de carne moída bovina; 5 g de fígado bovino; 13 g de cenoura; 0,7 g de fosfato bicálcico; 0,7 g de levedura de cerveja; 1 g de suplemento mineral e vitamínico; 0,1 g de sal e 1 ml de óleo de soja (consultar Tabela 1).

Tabela 1 - Dieta de manutenção para cães adultos

Composição (% da Matéria Seca)		Ingredientes - Fórmula (% da Matéria Original)	
Proteína Bruta	25,30	Arroz cozido	60
Carboidrato	50,45	Carne moída bovina ou peito de frango	20
Extrato Etéreo	16,31	Fígado bovino	5
Fibra Bruta	1,48	Cenoura	13
Matéria Mineral	1,78	Fosfato Bicálcico	0,7
Humidade	55,15	Levedura de Cerveja	0,7
Cálcio	1,03	Suplemento Mineral e Vitamínico	1
Fósforo	0,92	Sal	0,1
		Óleo de soja	1
		Energia Metabolizável	2,00 Kcal/g

1.2 Caso 2 - Gastroenterite parasitária - Ancilostomose

Pity, um cão macho de raça American Pitbull, apresentou vários antecedentes mórbidos. Com 4 meses e 6,4 Kg (ECC 4) apresentou vômitos, diarreia e hematoquêsia. Nessa altura foi submetido a uma transfusão sanguínea IV de 200 ml devido a anemia grave (hematócrito 9,3%), além de trombocitopénia severa (plaquetas $26 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) e babesiose. No ambulatório¹ deu-se atropina e imidocarb. Foi prescrito²: Drontal®; ranitidina; doxiciclina; Frontline® spray. Foi solicitado apoio nutricional, prescrevendo-se duas opções para a dieta. A primeira escolha era a ração comercial : Ração *Premium* Cães Filhotes 400 g/dia. Se o animal não comesse esta ração, o proprietário teria a alternativa da dieta caseira.

¹ Atropina 0,022 mg/kg 0,3 ml SC e Imidocarb 5 mg/kg 0,3 ml SC

² Drontal® (praziquantel + pamoato de pirantel + febantel); Ranitidina 2mg/kg 1ml VO, BID 30 mins. antes da Doxiciclina 5 mg/kg ¼ comp. 50 mg VO, BID, ANR (21 dias); Frontline® spray (fipronil) a cada 30 dias.

Procedimentos de cálculos: necessidade energética de cães em crescimento:

$$NE = 130 \times (\text{peso corporal ideal})^{0,75} \times 3,2 \times [2,718^{(-0,87 \times p)} - 0,1] \approx 1400 \text{ Kcal/dia;}$$

como o ECC era 4 usou-se o peso ideal 7,68 Kg (6,4 Kg +20%)

$$p = \text{Peso actual (kg)}/\text{peso estimado adulto (30 Kg)} = 6,4/30 = 0,21$$

EM por grama da dieta: caseira 2,04 kcal/g; comercial 3,5 kcal/g

$$\text{Dieta caseira} = NE/EM = 1400/2,04 \approx 686 \text{ g/dia de dieta caseira}$$

$$\text{Dieta comercial Ração Premium Cães Filhotes} = 1400/3,5 = 400 \text{ g}$$

Aplicando o mesmo raciocínio da tabela 1 na tabela 2, calculou-se 685 g/dia de dieta caseira, constituída por: 397 g (58%) de arroz cozido; 137 g (20%) de carne moída; 55 g (8%) de fígado; 55 g (8%) de cenoura; 6,85 g (1%) de fosfato bicálcico; 2,05 g (0,3%) de carbonato de cálcio; 6,85 g (1%) de levedura de cerveja; 6,85 g (1%) de suplemento mineral e vitamínico; 9,11 g (1,33%) de sal light e 36,4 ml (5,32%) de óleo.

Tabela 2 - Dieta para cães em crescimento

Composição (% da Matéria Seca)		Ingredientes - Fórmula (% da Matéria Original)	
Proteína Bruta	26,47	Arroz cozido	58
Carboidrato	47,52	Carne moída bovina ou peito de frango	20
Extrato Etéreo	16,35	Fígado bovino	8
Fibra Bruta	1,27	Cenoura	8
Matéria Mineral	2,53	Fosfato Bicálcico	1
Humidade	53,98	Carbonato de cálcio	0,3
Cálcio	1,32	Levedura de Cerveja	1
Fósforo	0,93	Suplemento Mineral e Vitamínico	1
		Sal light	1,33
		Óleo	5,32
		Energia Metabolizável	2,04 Kcal/g

O proprietário empregou a Ração *Premium* Cães Filhotes 400 g/dia em 4 refeições mais palatilizante e o animal comeu bem a ração com carne moída e arroz.

Sujeito a tratamento teve melhoria do quadro clínico. Com 5 meses prescreveu-se Drontal® Plus¹ e enfatizou-se a necessidade de controlo de ectoparasitas. O Pity engordou 2,8 kg em 20 dias (11,4 Kg); ECC 5. Era-lhe oferecida ração misturada com carne moída. A Nutrição Clínica prescreveu só ração *Premium* Cães Filhotes 400g/dia: 3 refeições.

Com 6 meses e meio, o Pity tinha 12,6 Kg (ECC 5) e regressou com queixa de diarreia, vômito quando bebe, anorexia e emése. À palpação sentiu-se conteúdo fluido nas alças intestinais. Estabeleceram-se como diagnósticos diferenciais: Gastroenterite (viral/bacteriana/verminótica); cinomose, pancreatite, ingestão de corpo estranho. A terapêutica ambulatorial² incluiu: fluidoterapia Lactato Ringer + complexo B IV 200 ml; ampicilina; ondansetrona; ranitidina; metronidazol. Após cumprimento da prescrição do protocolo terapêutico³ houve normalização do quadro clínico.

¹ Drontal® Plus para 10 Kg 1 cp + ¼ comp. VO (repetir após 15 dias).

² Fluidoterapia Lactato Ringer + complexo B IV 200 ml; Ampicilina 22mg/kg 1,4 ml SC; Ondansetrona 0,2 mg/Kg 2ml IV; Ranitidina 2 mg/Kg 1 ml SC; Metronidazol 15 mg/kg 40 ml IV.

³ Prescrição: Ampicilina 22mg/kg 1,4 ml SC; Ranitidina + Metoclopramida 0,5 mg/kg 1,3 ml SC, por 3 dias consecutivos + dieta branda + água gelada + água de coco; depois Ampicilina 22mg/kg (250 mg/5ml) 6 ml VO, BID 14 dias; Ranitidina 2 mg/Kg 1,7 ml (15mg/ml) VO, BID 14 dias; Metronidazol 15 mg/kg 5 ml (40 mg/ml) VO, BID 10 dias; Vitamina B uma drageia VO, SID ANR.

Aos 7 meses, Pity tinha peso corporal de 16,8 Kg. Com 11 meses, já com 20 Kg (ECC 5) regressou ao HV e o proprietário referiu que na véspera da consulta o animal apresentou 3 episódios de emése de conteúdo esbranquiçado. Tinha fezes amolecidas, inicialmente eram escuras, depois amareladas e após tinha hematoquésia. Antes da diarreia, fezes sem alterações. Tinha normorexia até 3 dias antes, depois hiporexia, hipodipsia e urina de cor alaranjada. A vermifugação estava desactualizada e tinha ixodidiose. As vacinações estavam actualizadas. Negou medicações. O exame físico revelou condição normal. Solicitou-se hemograma, glicémia, creatinina e dosagens de enzimas (ALT e FA). A fosfatase alcalina estava um pouco elevada (157,5 U/L). Os resultados indicaram ligeira trombocitopenia (plaquetas $147 \cdot 10^3/\mu\text{L}$). O exame coproparasitológico pelo Método directo de Willis teve resultado negativo.

Com base nos sinais clínicos, foram considerados como diagnósticos diferenciais: hemoparasitose, gastroenterite, giardiose ou isosporose. Prescreveu-se o protocolo terapêutico¹: ranitidina; Plasil®; sulfametoxazol + trimetoprim; metronidazol.

Após dois meses, o Pity já com 1 ano e 24,4 Kg (ECC 5) voltou e o proprietário referiu que após a última consulta, fez tratamento conforme prescrito e o animal apresentou melhoria do quadro clínico. Só que na véspera apresentou diarreia pastosa alaranjada. No dia da consulta não defecou e nessa manhã apresentou 4 episódios eméticos com aspecto de espuma branca. Referiu hiporexia, emése após alimentação e após ingestão de água. A urina estava normal, quanto ao volume, frequência e aspecto. A vacinação e desparasitação estavam actualizadas. Negava ectoparasitas nos últimos 2 meses. Não estava com nenhuma medicação. Ao exame físico, a temperatura rectal era de 39,1°C, apresentava mucosas hipercoradas e TRC 1". À palpação sentiu-se conteúdo fluido em alça e alças intestinais espessadas. Foram solicitados os seguintes exames complementares: hemograma, dosagens de ALT e FA, creatinina e exame coproparasitológico (Tabela 3).

Diagnosticou-se gastroenterite verminótica - Ancilostomose. A medicação prescrita² foi: ranitidina; metoclopramida; Endogard®; metronidazol. Foi aconselhada desparasitação a cada 4 meses. Na consulta de Nutrição Clínica soube-se que o Pity só comia ração económica, se misturada com arroz e carne moída, frango ou bife. De manhã, era-lhe oferecido pão e leite. Durante a consulta não aceitou alimento. Foi prescrita Ração *Premium* Cães Adultos 300 gramas, dividida em 2 refeições diárias.

Procedimentos de Cálculos: Necessidade energética de manutenção em cães adultos

$\text{NEM} = 95 \times (\text{peso em kg})^{0,75} = 95 \times 10,9 \approx 1042 \text{ Kcal por dia. EM dieta comercial } 3,5 \text{ Kcal/g}$

$\text{Quantidade de alimento} = \text{NEM (Kcal/dia)} / \text{EM (Kcal/g)} = 1042/3,5 \approx 297\text{g/dia.}$

¹ Ranitidina (25 mg/ml) 2 mg/kg, SC, BID durante 3 dias e após (150 mg/ml) 2 mg/kg SC, PO nos 15 dias seguintes; Plasil® (5 mg/ml) 0,5 mg/kg SC, BID 3 dias; Sulfametoxazol + Trimetoprim (400 mg) 15 mg/Kg PO, BID 15 dias; Metronidazol (400 mg) / 25 mg/ Kg PO, BID 15 dias

² Ranitidina 2 mg/kg 2 ml SC, BID durante 4 dias e Ranitidina ½ comp. 150 mg VO, BID 15 dias, após término da medicação injectável; Metaclopramida 0,5 mg/Kg 2,5 ml SC, BID, 4 dias; Endogard® (febantel + pirantel + praziquantel + ivermectina) para 30 Kg (repetir após 15 dias); Metronidazol 15 mg/Kg 1 comp. 400 mg VO, BID 10 dias.

Tabela 3 - Resultados dos exames hematológico, de bioquímicas séricas e coproparasitológico

Parâmetros (unidades)	Resultados	Valores de referência
Hemácias ($\cdot 10^9/\mu\text{L}$)	6,35	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dL)	15,3	12-18
Hematócrito (%)	45,1	37-55
Leucócitos globais ($\cdot 10^3/\mu\text{L}$)	6,8	6-18
Segmentados (%)	76	60-77
Bastonetes (%)	1	0-3
Eosinófilos (%)	6	2-10
Basófilos (%)	0	0-1
Linfócitos (%)	13	13-30
Monócitos (%)	4	3-10
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	147	180-400
Hemoparasitas	Negativo	Negativo

Parâmetros (unidades)	Resultados	Valores de referência
Glicemia (mg/dL)	64	60-110
ALT (U/L)	23,11	10-88
FA (U/L)	84,48	20-150
Creatinina (mg/dL)	1,26	0,5-1,5

Exame microscópico	Material: fezes
Método: Willis	Resultado: <i>Ancylostoma caninum</i>

1.3 Caso 3 - Gastroenterite crônica

Jully, uma cadela de raça Collie de 5 anos de idade, com 23 kg de peso corporal (ECC 5) chegou à consulta apresentando episódios de emese havia 4 meses. Estes eram praticamente contínuos, por vários dias, parando por 1 ou 2 dias. O vômito tinha conteúdo esverdeado com espuma, por vezes com alimento. O proprietário referiu que o animal teve erliquiose havia 1 ano, que a última desparasitação tinha sido 1 mês antes e negou ectoparasitas. O animal apresentava normorexia e a sua alimentação consistia em ração comercial mais carne, leite e petiscos. O exame hematológico revelou trombocitopénia severa (plaquetas $86 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) e eosinofilia. Considerou-se como diagnósticos diferenciais: gastroenterite crônica (eosinofílica/linfocítica-plasmocítica), hemoparasitose, pancreatite, trombocitopénia imunomediada e hipoplasia medular. O ionograma indicou hiponatremia (devido ao vômito crônico). Com base no exame clínico e resultados laboratoriais, estabeleceu-se o diagnóstico de gastroenterite crônica e hemoparasitose. Teve tratamento ambulatorial¹ com atropina e imidocarb. Foi prescrito: ranitidina, doxiciclina e Luftal²

¹ Atropina 0,022 mg/kg 1 ml SC e Imidocarb 5 mg/kg 1ml SC

² Ranitidina 2 mg/kg 1/2 comp. 150 mg VO, BID 28 dias; Doxiciclina 5 mg/kg 1 e 1/4 100 mg VO, BID 28 dias; Luftal® (dimeticona + metilbrometo de homatropina) 1 g VO, TID até 2 dias antes da ultrasonografia (US) abdominal marcada para 2 semanas depois

Duas semanas depois a Jully regressou à consulta, aparentemente bem. O proprietário relata que 5 dias antes o animal ficou apático. Continuava com emése, quando comia ração o vômito tinha conteúdo alimentar, quando não comia a coloração era esverdeada. No dia da consulta teve 2 episódios de emése mas só com espuma. Apresentava normoquésia, mas defecava poucas vezes, pois não se alimentava normalmente. Tinha normodipsia, urina normal, apenas um pouco amarelada. Relatava ixodidiose. A proprietária não cumpriu a prescrição, pois interrompeu a administração de doxiciclina e administrou metoclopramida por conta própria. No hemograma, o número de plaquetas aumentou para $109 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. As alterações na urianálise eram: aspecto turvo, cor amarelo ouro e pH 7,5. A sedimentoscopia revelou presença de células epiteliais de transição, ligeira presença de células granulosas e leucócitos.

O protocolo terapêutico¹ foi: omeprazol, sucralfato, mesalazina e domperidona. Foi solicitado apoio do Serviço de Nutrição Clínica. A Jully perdeu 500 g em 2 semanas (22,5 Kg) apresentando ECC 5. Havia 5 dias que só tomava leite, tendo dificuldade na mastigação por ter um dente partido. Apresentava anorexia havia 4 dias, continuava a vomitar (sem conteúdo alimentar) e não o fazia no máximo durante 3 dias. Na véspera tinha comido bem peito de frango.

Prescrição: Dieta caseira branda 490 g/dia divididas em 3 refeições, para diminuir o volume por refeição, já que o animal estava a vomitar. Cálculos: Dieta caseira de manutenção

$\text{NEM} = 95 \times (\text{peso em kg})^{0,75} \approx 981 \text{ Kcal por dia}$. EM da dieta 2 Kcal/g.

Quantidade de alimento = $\text{NEM} / \text{EM} = 981/2 = 490,5$ gramas por dia. Consultando a tabela 1 prescreveu-se: 294 g (60%) de arroz cozido; 98 g (20%) de carne moída bovina; 24,5 g (5%) de fígado bovino; 63,7 g (13%) de cenoura; 3,43 g (0,7%) de fosfato bicálcico; 3,43 g (0,7%) de levedura de cerveja; 4,9 g (1%) de suplemento mineral e vitamínico; 0,49 g (1%) de sal e 4,9 ml (1%) de óleo de soja.

No retorno a Jully estava melhor, só tinha tido emése na véspera. Havia 5 dias que aumentou o apetite e aumentou o seu peso em 600 g (23,1 Kg). Relatou normorexia, normodipsia e urina normal. O proprietário cumpriu o tratamento prescrito, tendo iniciado a medicação com sucralfato e domperidona havia 4 dias. O número de plaquetas continuou a subir para $135 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. O serviço de radiologia não estava disponível. Na ultrasonografia (US) abdominal observou-se o estômago com paredes espessadas. O abdômen direito apresentava ecogenicidade aumentada. O baço preservava a estrutura, com vasos dilatados; o fígado apresentava ecoestrutura grosseira; não foi visível o pâncreas. Manteve-se o protocolo terapêutico prescrito. Em face da gastrite, optou-se por não retornar ao tratamento com doxiciclina.

Uma semana depois o animal retornou com melhoria do quadro clínico. Neste período vomitou apenas uma vez e o proprietário parou de fornecer sucralfato havia oito dias, pois o

¹ Omeprazol 0,7 mg/kg VO, SID ANR; Sucralfato 30 mg/kg 5 ml VO, TID durante 5 dias; Mesalazina (sulfasalazina) 500mg/kg ano-rectal BID ANR; Domperidona 5 mg ½ comp. 10 mg VO, BID ANR.

animal apresentava vômito após a sua toma.

Referiu normorexia, normoquésia, normodipsia e urina normal. O número de plaquetas estabilizou em $137 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Não foi possível a realização de exame radiográfico. A US revelou-se semelhante à anterior. O exame coproparasitológico pelo Método de Willis teve resultado negativo e a citologia fecal registou a presença de quantidades normais de bactérias e alguns cristais. Diminuiu a dose de sucralfato¹ e manteve as outras medicações². Após mais uma semana, o animal melhorou significativamente, mas tinha dias em que comia menos. Referiu normorexia, normoquésia, normodipsia e urina normal. Estava a realizar toda a terapêutica prescrita. Não teve mais emése e negava diarreia. Engordou 1,150 Kg (23,650 Kg) e tinha ECC 6. Comeu bem a dieta caseira branda. As fezes e urina estavam normais. Ao exame físico revelou alguma sensibilidade à palpação abdominal. Na radiografia (Rx) abdominal observou-se esplénomegália e conteúdo alimentar líquido no estômago; sem alterações sugestivas em projecção ventro-dorsal. O tratamento manteve omeprazol e mesalazina e suspendeu-se a domperidona e sucralfato; reforçou-se o controlo de ectoparasitas.

Em relação à alimentação, continuou-se com a dieta caseira de manutenção (510 g) mas com a possibilidade de alteração para Ração *Premium* Cães Adultos (290 g/dia) dividida em 2 refeições. Deve mudar-se gradualmente de ração para evitar que o animal tenha alteração da qualidade das fezes.

Procedimentos de Cálculos: Necessidade energética de manutenção em cães adultos

$\text{NEM} = 95 \times (\text{peso em kg})^{0,75} = 95 \times 10,7 = 1018,81 \text{ Kcal por dia.}$

EM da Dieta Caseira 2 Kcal/g. $\text{NEM/EM} \approx 510 \text{ g/dia}$

EM da Ração *Premium* 3,5 Kcal/g. Quantidade de alimento = $\text{NEM} / \text{EM} \approx 291 \text{ g/dia.}$

Marcou-se retorno para três semanas depois, para reavaliação geral; se o quadro clínico piorasse seria recomendado fazer trânsito gastrointestinal e endoscopia. Nesse período, foi referido bem estar geral, tendo apenas 3 episódios eméticos em 30 dias. O animal estava mais activo e ao exame físico não apresentou sensibilidade à palpação. Estava a comer ração com frango cozido. O número de plaquetas desceu bastante para $61 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. O valor da glicémia era de 75 mg/dl .

A Jully regressou um mês depois com 23,9 Kg (mais 250 g) e ECC 5, revelando bem estar geral. Em 30 dias, houve 3 episódios eméticos espaçados. O número de plaquetas normalizou em $348 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. Relatou ixodidiose. Estava a comer uma ração de qualidade média (e não *Premium*), com arroz, frango e cenoura. Neste dia, teve alta médica, com a indicação de não fornecer alimentos condimentados (como o proprietário confessou que fazia) restringindo-se à dieta caseira de manutenção ou Ração *Premium* cães adultos 290 g dividida em 2 refeições. Manteve-se a quantidade prescrita de energia para não deixar o animal continuar a engordar.

¹ Sucralfato 1 comprimido 1g

² Omeprazol ANR e Mesalazina até completar 30 dias

1.4 Caso 4 - Hipersensibilidade alimentar

Frederico, um cão macho de raça Maltês com 2 anos de idade, 6,550 kg de peso corporal, (ECC 6) apresentou-se à consulta com queixa de prurido intenso e áreas alopecicas com crostas eritematosas distribuídas pelo corpo. Estava em tratamento para suspeita de hipersensibilidade alimentar, mas sem obter a melhoria esperada. Estava a ser tratado com meticortex (corticóide), óleo de peixe e banhos com champô à base de clorexidine. Tinha sido mudada a ração para hipoalergénica, mas também comia biscoitos e palitos de couro. Não mudou os hábitos alimentares depois das lesões. O paciente apresentava as vacinações e desparasitações em dia. O exame físico apenas revelou aumento dos linfonodos submandibulares. A inspeção indireta com lâmpada de Wood mostrou-se positiva. Apresentava lesões eritematosas, crostosas, circunscritas no dorso e abdómen, e quérions dermatofíticos. Com base nos sinais clínicos e na resposta insatisfatória ao tratamento realizado, foram considerados como diagnósticos diferenciais: dermatofitose, atopia, hipersensibilidade alimentar e piodermite superficial secundária.

Os exames hematológico e bioquímicos não apresentaram alterações significativas. Ao exame microscópico, a raspagem cutânea teve resultado negativo (*Imprint e swab* sem alteração). De acordo com o exame clínico e resultados laboratoriais, estabeleceu-se o diagnóstico de dermatofitose e piodermite superficial secundária. Prescreveu-se o protocolo terapêutico¹: ranitidina; itraconazol; óleo de peixe; banhos e champô manipulado. Reduziu e retirou-se o corticóide que estava a tomar.

Cerca de um mês depois, o Frederico regressou à consulta para reavaliação geral. A proprietária relatou que o animal não teve melhora, tendo parado todas as medicações e suspenso o itraconazol por conta própria. O animal apresentava lesões periorcárias mais eritematosas, com prurido intenso por todo o corpo. Lambia muito a região ventroabdominal e as patas torácicas; apresentava poucas crostas, mas houve aparecimento de pústulas. Teve uma convulsão recente, medicada com Gardenal® (fenobarbital) por outro veterinário. Referiu normorexia, normodipsia, normoquésia e urina normal. Surpreendentemente o exame com lâmpada de Wood foi negativo. Ao exame microscópico, a raspagem cutânea teve resultado negativo. *Imprint*: apenas células queratinizadas. Instituiu-se nova terapêutica² com cefalexina e clemastina, mantendo a ranitidina e os banhos. Perdeu 50 g (6,5 Kg) e tinha ECC 6. Foi solicitado apoio do Serviço de Nutrição Clínica para se realizar a dieta de eliminação específica para confirmação ou eliminação da suspeita de hipersensibilidade alimentar. A dieta era Ração hipoalergénica Royal Canin® 2x/dia, prescrita por outro veterinário, oito meses antes mas sem melhora. Tomava suplemento de óleo de peixe e comia dois petiscos por semana.

¹ Ranitidina 2 mg/kg VO, BID, 2 h antes de Itraconazol até novas recomendações; Itraconazol 5 mg/kg 33mg VO, BID, ANR; Óleo de peixe 1g VO, SID, ANR; Banhos e Champô manipulado: Clorexidine 3% + Miconazol 2% + Glicerina 2% a cada 2 dias por 10 dias, e depois a cada 3 dias;

² Cefalexina 500 mg: ¼ comp. BID 21 dias e Clemastina (como fumarato ácido) 10 dias

A alimentação prescrita anteriormente foi substituída pela dieta de eliminação fase I. A quantidade oferecida baseou-se nos seguintes cálculos: Necessidade Energética de Manutenção em cães adultos $NEM = 95 \times (\text{peso em kg})^{0,75} = 95 \times 4,07 \approx 386,7$ Kcal por dia. EM da dieta caseira 0,91 Kcal/g; $NEM/EM = 390 : 0,91 \approx 428$ g/dia.

Após calcular a quantidade a ser administrada em gramas por dia da dieta, calcula-se a quantidade de cada ingrediente da mistura, de acordo com a Tabela 4 (% da Matéria Original). A fase I da dieta consistia em 320 g (75%) de batata cozida mais 110 g (25%) de carne de cordeiro, totalizando 430 gramas de alimento, dividido em duas refeições diárias.

Tabela 4 - Dieta de Eliminação Fase I

Composição (% da Matéria Seca)		Ingredientes - Fórmula (% da Matéria Original)	
Proteína Bruta	27,55	Batata cozida	75
Carboidrato	58,62	Carne de cordeiro	25
Extrato Etéreo	6,66		
Fibra Bruta	4,24		
Matéria Mineral	2,24		
Humidade	73,10		
Cálcio	0,013	Energia Metabolizável	0,91 Kcal/g
Fósforo	0,26		

Um mês depois, a proprietária trouxe o Frederico ao HV, informando que houve melhoria significativa do prurido e das lesões dermatológicas durante 15 dias, dando a clemastina nos primeiros 10 dias. O prurido tinha cessado mas houve recidiva. Houve um episódio convulsivo para o qual foi medicado havia 20 dias, negando crises neste período. Devido à recidiva do prurido, conduziu o animal a outro veterinário, que prescreveu¹ hidroxizina, Capstar®, Frontline® e Triatox®. Deu hidroxizina durante 15 dias e parou havia 2 dias. Voltou a ter sinais de prurido nos membros posteriores, anteriores, face e períneo. Relatou lesão em região inguinal. Ao exame clínico constatou-se eritema em região periorcular e perianal, lesões húmidas interdigitais. Contrariando o que afirmou, a proprietária não estava a cumprir o prescrito. Ela notou que quando o animal saía da rotina, as lesões pioravam. O novo protocolo terapêutico² incluiu: ranitidina, cefalexina; óleo de peixe; banhos, pedilúvios e Rifocina® spray.

Na consulta de Nutrição constatou-se que emagreceu 150 g em 4 semanas (6,35 Kg) e tem ECC 6. Notou melhora com a clemastina e com a dieta caseira que manteve. Negava ter dado petiscos. Sem vômito e diarreia, as fezes estavam normais. Relatou puliciose (suspeita de doença alérgica à picada de pulga). Foi orientada a continuar a fase I da dieta de eliminação. Em próximo retorno estabeleceu-se reavaliar prurido e pele - se melhorasse passava para a dieta caseira de fase II; senão mudar-se-ia para Ração *Super Premium* Cães Adultos, porque provavelmente seria atopia.

Um mês depois o animal retornou com melhoria no quadro dermatológico. Não havia nenhuma lesão na região ventral e relatava melhoria no prurido, que permanecia, no entanto

¹ Hidroxizina 1/2 comp. VO, BID durante 15 dias; Capstar® (nitempiram), Frontline® (fipronil) e Triatox® (amitraz).

² Ranitidina: 2 mg/kg 1 ml VO, BID, ANR; Cefalexina 30 mg/Kg ¼ comp 500 mg BID, ANR; Óleo de peixe 1g VO, SID ANR; Banhos com Clorexidine 2% + fluoxinolona 0,01% + Glicerina 2% a cada 3 dias ANR; Clorexidine 2% diluída em 100 ml H2O (5 ml) para pedilúvios ANR + Rifocina® spray (rifamicina) ANR.

nos membros. As regiões interdigitais estavam ligeiramente eritematosas. A proprietária estava a cumprir a prescrição, com excepção da cefalexina que tomou durante 21 dias. Confirmou execução dos pedilúvios, banhos, Frontline®. Teve um episódio emético durante o tratamento. Negou convulsões e ectoparasitas. O exame de raspagem cutânea obteve resultado negativo. O swab otológico revelou bactérias *Coccus* no ouvido direito e esquerdo e fungos raros no ouvido esquerdo. Orientou-se para manter óleo de peixe, pedilúvios, Rifocina® e banhos a cada 5 dias. Foi instituída nova terapêutica¹ com Vetriderm® ceruminolítico e Otogen® para otite externa.

O animal estava a comer batata e carneiro havia 2 meses, suplementado com óleo de peixe (rico em ácidos gordos ω3) havia 1 mês. Engordou 400 g (6,85 Kg) e tinha ECC 7. Foi instituída a fase II da dieta de eliminação. Nesta fase introduziu-se cálcio, fósforo e ácidos gordos, balanceando melhor a dieta do paciente.

Procedimento de cálculo: Necessidade Energética de Manutenção em cães adultos

$NEM = 95 \times (\text{peso em kg})^{0,75} = 95 \times 4,2 \approx 402,1 \text{ Kcal por dia.}$

EM da dieta caseira 1,22 Kcal/g; $NEM/EM = 402/1,22 \approx 329 \text{ g/dia}$

Tabela 5 - Fase II da dieta de eliminação

Composição (% da Matéria Seca)		Ingredientes - Fórmula (% da Matéria Original)	
Proteína Bruta	25,0	Batata cozida	72
Carboidrato	55,12	Carne de cordeiro	25
Extrato Etéreo	12,45	Carbonato de Cálcio	0,2
Fibra Bruta	4,14	Fosfato Bicálcico	0,6
Matéria Mineral	3,29	Óleo de Soja	2,2
Humidade	65,74	Sal	0,1
Cálcio	0,8		
Fósforo	0,7		
		Energia Metabolizável	1,22 Kcal/g

De acordo com a tabela 5, a fase II da dieta consistia em 240 g de batata cozida (72%), 80 g de carne de cordeiro (25%), 0,66 g de carbonato de cálcio (0,2%), 1,98 g de fosfato bicálcico (0,6%), 7,26 ml de óleo de soja (2,2%), 0,33 g de sal (0,1%), totalizando 330 gramas de alimento, divididos em 3 refeições diárias.

Um mês depois, Frederico regressou em bom estado geral e a proprietária relatou grande melhoria no quadro dermatológico e ausência de alopecia. Apresentava ligeiro prurido sobretudo nas orelhas (com excepção do prurido pela lesão por fungo). Relatou melhoria da hiperémia, prurido nos membros e da otite externa. Demonstrou zonas hiperémicas com formação de crostas de coloração amarela. Apresentou 3 lesões crostosas no dorso de 1,5 cm de diâmetro. Duas semanas antes observou 2 lesões no pescoço e dorso. Referiu normorexia, normodipsia, normoquésia e urina normal. Relatou que está a fazer correctamente medicações e dieta. O tratamento com Vetriderm® e Otogen® terminou havia poucos dias e obteve sucesso. O exame com lâmpada de Wood obteve resultado muito positivo, reforçando o diagnóstico de dermatofitose.

¹ Vetriderm® ceruminolítico (champô de clorexidine) BID 5 dias e Otogen® (sulfato de gentamicina, betametasona e miconazol) BID 21 dias

O Frederico estava a manter o peso (6,85 Kg) e com ECC 6. Comia batata, carneiro e suplementação. Não comia nada além do prescrito e diminuiu a ingestão hídrica. Na fase III da dieta de eliminação administrou-se suplemento vitamínico e mineral (Centrum®), juntamente com a dieta de eliminação II. A dose de Centrum® é um comprimido para 20 kg de peso corporal. Assim a dieta passou a consistir em 330 g/dia: 2 refeições + Centrum ¼ comprimido/24h, além da suplementação com óleo de peixe. Definiu-se mudar progressivamente da dieta de eliminação fase III para Ração *Hypoallergenic* Royal Canin®.

Cálculo da Necessidade Energética de Manutenção em cães adultos:

$NEM = 95 \times (\text{peso em kg})^{0,75} \approx 402,1$ Kcal por dia. EM da dieta comercial 3,99 Kcal/g

Quantidade de alimento $NEM/EM = 402/3,99 \approx 101$ g/dia de ração em 3 refeições.

Caso o animal voltasse a apresentar prurido, retornaria à dieta anterior com suplementação e Centrum®. Passadas 5 semanas, o Frederico registou melhoria absoluta, com resolução do quadro dermatológico, sem prurido. Apresentava normorexia, normodipsia, normoquêsia. Estava a realizar o tratamento prescrito com banhos, Gardenal® e dieta. Os exames hematológico e bioquímicos não apresentaram alterações significativas. Engordou 100 g (6,9 Kg) num mês, tinha ECC 6, estava a comer batata, carneiro e suplementação. A proprietária ofereceu ração hipoalergénica e em 2 dias, o animal começou a apresentar prurido e lesões. Voltou como recomendado à dieta anterior, deixando de apresentar prurido. Foi aconselhada a manter banhos de manutenção com champô hidratante e dar Drontal® Plus.¹ Manteve a dieta de eliminação fase III 330 g/dia em 2 refeições (com suplementação). O animal teve alta médica.

1.5 Caso 5 - Enterite crónica - Doença Inflamatória Intestinal

Bebel, uma cadela de raça Maltês com 4 anos e 2,5 kg, compareceu à consulta de Clínica Médica com queixa de emése havia 2 dias. Teve 4 episódios de vômito por dia, de coloração amarelada com espuma. Teve 4 episódios de diarreia. As fezes eram pastosas, escuras, com muco. Apresentava anorexia havia 2 dias e estava apática. Não bebia água havia 2 dias. A urina estava mais escura e em menor volume. Alimentava-se de Ração *Super Premium* com “bifinho” Pedigree®. Emagreceu cerca de 600 gramas em 3 dias. A vacinação e desparasitação estavam actualizadas e negava presença de ectoparasitas. Ao exame físico detectou-se mucosas hipocoradas, presença de pústulas na pele, mas nenhuma alteração à palpação abdominal. Foram realizados exames complementares hemograma, ALT e creatinina, que não indicaram alterações. O exame directo das fezes pelo método directo de Willis não revelou qualquer estágio de parasitas. O Rx abdominal não demonstrou alterações. Suspeitou-se de gastroenterite e a terapêutica sintomática foi: Plasil®; ranitidina; Bactrim® e metronidazol.²

¹ Drontal® Plus ¾ comp. VO repetir após 15 dias.

² Plasil® 0,5mg/Kg/ BID 5 dias; Ranitidina 2 mg/ Kg/ BID 5 dias; Bactrim® (sulfametoxazol + trimetoprim) 15 mg/Kg BID 10 dias; Metronidazol 25 mg BID 10 dias.

A proprietária regressou com a Bebel 9 dias depois, relatando que fez o tratamento conforme prescrito. No entanto, o animal continuava a apresentar emése com líquido amarelo e espumoso, esporadicamente de conteúdo alimentar não digerido. As fezes permaneceram amolecidas e com muco. Apresentava prurido anal manifestando com frequência o hábito de lambedura. Aumentou 100 g de peso (2,6 Kg) e estava um pouco menos apática. Diminuiu a ingestão hídrica e a urina estava com odor mais forte e coloração mais intensa. Estava com normorexia até ao dia anterior à consulta, mas no dia desta não aceitou alimento. As mucosas já estavam normocoradas e o hemograma não tinha alterações significativas. As concentrações séricas de enzimas hepáticas ALT e FA eram normais. Suspeitando-se de Giardiose prescreveu-se Panacur®.¹

A Bebel retornou 5 dias depois e estava melhor. Os episódios eméticos cessaram. As fezes estavam só amolecidas, mas quase próximo do normal. Engordou 300 g (2,9 Kg). Apresentava normorexia e normodipsia. Ao exame físico constatou-se conteúdo fluido e alças espessadas à palpação. Dois dias depois regressou mais magra 300 g (2,6 Kg) e mais apática. Tinha fezes amolecidas com muco, hiporexia, normodipsia e urina normal. No dia da consulta estava “arqueada” em posição de dor. O proprietário acreditava que o animal tinha vomitou, embora não tivesse observado.

Face à diarreia crónica e suspeita de Doença inflamatória intestinal prescreveu-se² Prednisona e Bentyl® na tentativa de se estabelecer diagnóstico de exclusão pela terapêutica, uma vez que o diagnóstico definitivo só com análise histopatológica do tecido intestinal por endoscopia. Pediu-se retorno uma semana depois para reavaliação e se não houvesse melhora indicar-se-ia endoscopia. O animal só regressou 20 dias depois com queixa de desconforto abdominal para a qual se administrou Buscopan®³. Relatou que com o uso da prednisona as fezes ficaram mais firmes e sem muco. Foi solicitado apoio ao Serviço de Nutrição Clínica. O animal vinha mantendo o peso e alimentava-se de Ração *Super Premium Royal Canin® Mini Adult*. Prescreveu-se uma dieta caseira para Hipersensibilidade alimentar fase I de 215 g/dia dividida por 2 refeições e cápsulas de óleo de peixe.⁴ Cálculo da Necessidade Energética de Manutenção em cães adultos:

$NEM = 95 \times (2,6 \text{ Kg})^{0,75} = 194,5 \text{ kcal/dia}$; EM da dieta caseira hipoalergénica: 0,91 kcal/g. Quantidade de alimento: $NEM/EM = 194,5/0,91 \approx 215 \text{ g/dia}$, com 160 g (75%) de batata cozida e 55 g (25%) de carne de cordeiro (cálculos de acordo com a tabela 4).

A Bebel regressou mês e meio depois com grande melhoria no quadro clínico de enterite crónica. Engordou 400 gramas em 40 dias (3,0 Kg); não tinha desconforto abdominal.

Na consulta de Nutrição referiu que o animal não aceitou bem a dieta caseira hipoalergénica

¹ Panacur® (fenbendazole) 50 mg/Kg BID 5 dias.

² Prednisona 5 mg ¼ BID 7 dias; Bentyl® (diciclomina) gota/kg TID ANR : a diciclomina alivia o espasmo da musculatura lisa do tracto gastrointestinal por um duplo mecanismo: um efeito anticolinérgico específico (anti-muscarínico) nos receptores acetilcolínicos, e um efeito directo sobre o músculo liso (musculotrópico)

³ Buscopan® (butilescopolamina)

⁴ Óleo de peixe 500 mg 1comp. VO, SID, ANR.

mudando para Ração *Hypoallergenic* Canine DR 21 Royal Canin®.¹ A quantidade necessária para o paciente foi de 55 g/dia em 2 refeições, à qual se adaptou. Cálculo da Necessidade Energética de Manutenção em cães adultos:

$NEM = 95 \times (3 \text{ Kg})^{0,75} \approx 216,5 \text{ Kcal por dia}$. EM da dieta comercial 3,76 Kcal/g.

Quantidade de alimento $NEM/EM = 216,5/3,76 \approx 57,5 \text{ g/dia}$ de ração em 2 refeições.

Não administrou as cápsulas de óleo de peixe. As fezes estavam normais, firmes, sem muco e deixou de ter fezes pastosas com a nova dieta. Referiu normoquêsia e esporadicamente havia ocorrência de fezes um pouco amolecidas. Negava emése e referiu melhoras após suspender Buscopan®.

1.6 Caso 6 - Gastroenterite aguda e Diabetes *mellitus*

Pantera, uma cadela de raça American Pitbull, com 2 anos, 12,7 Kg (ECC 1), pariu 8 filhotes havia 2 meses, data a partir da qual que o proprietário começou a observar emagrecimento contínuo. Perdeu 22 Kg em 20 dias! Depois de aplicar pentabiótico houve uma melhoria e começou a comer melhor. Dez dias antes o animal ficou apático e parou de comer. Cada vez que bebia água vomitava um conteúdo com sangue. Relatou pouca ingestão hídrica e não estava a urinar. Três dias antes começou com secreção vaginal sanguinolenta. Suspeitou-se de endometrite e de gastroenterite ou hepatopatia. Veio do Serviço de Obstetrícia e foi solicitado apoio aos serviços de Clínica Médica, Cirurgia e Nutrição.

Figura 8 – A) Vista lateral da Pantera, apresentando ECC 1;
B) Vista dorsal do animal, com ECC1



¹ **Conteúdo nutricional:** Humidade: 10%; Proteína: 21%; gorduras: 19%; amido: 37,1%; matéria fibrosa: 2,2%; minerais: 8,5 %; EM (NRC 85): 3761 Kcal/kg; cálcio: 1%; fósforo: 0,8%; sódio: 0,4%.

Composição básica : Arroz quebrado, proteína hidrolisada de soja, gordura animal estabilizada, polpa de beterraba, óleo vegetal, óleo de borragem, zeolita, óleo de peixe refinado, fruto-oligossacáridos, tirosina, taurina, extrato de rosa da Índia, palatabilizante, premix micromineral transquelatado, premix vitamínico-mineral.

A vermifugação estava desatualizada, revelando presença de ectoparasitas. Tinha anorexia havia 10 dias e não estava a defecar. Ao exame físico constatou-se mucosas hipocoradas, 8% de desidratação e estado nutricional caquético (Figura 8). Foram solicitados exames complementares (Tabela 6). O hemograma indicou anemia grave e trombocitose, e a bioquímica sérica revelou hipoalbuminémia e hiperglicémia.

Tabela 6 - Resultados dos exames hematológico e de bioquímicas séricas

Parâmetros (unidades)	Resultados	Valores de referência
Hemácias ($\cdot 10^9/\mu\text{L}$) [He]	2,67	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dL) [Hb]	6,8	12-18
Hematócrito (%) [Ht]	19,6	37-55
Leucócitos globais ($\cdot 10^3/\mu\text{L}$)	8,3	6-18
Plaquetas ($\cdot 10^3/\mu\text{L}$)	883	180-400
Hemoparasitas	Negativo	Negativo

Parâmetros (unidades)	Resultados	Valores de referência
ALT (U/L)	40,45	10-88
Creatinina (mg/dL)	0,63	0,8-2,0
Albumina (g/dL)	1,62	2,6-4,3
Glicémia (mg/dL)	218	70-150

Após a recolha por cistocentese realizou-se a urianálise e detectou-se acentuada glicosúria, acetato na urina, marcada presença de sangue oculto na urina e ligeira proteinúria. A densidade urinária era 1.042 - hiperstenúria; pH 5,0; cor amarelo ouro. A análise do sedimento indicou presença de células epiteliais de transição, hemácias raras e ligeira presença de células granulosas e leucócitos. A US abdominal revelou pelvis renais dilatadas e conteúdo uterino com 3,5 cm diâmetro.

A hipoalbuminémia pode geralmente ser atribuída a causas hepáticas (diminuição da produção de proteínas), renais, gastrointestinais (perda de proteínas) ou nutricionais. Dada a ausência de sinais de envolvimento hepático, excluiu-se a participação deste órgão como o responsável pela hipoalbuminémia. A análise da densidade urinária, aliada aos dados da creatinina e ureia séricas permite avaliar a função renal. Como a proteinúria era ligeira pode-se assim eliminar causas renais de hipoalbuminémia. Com base nos resultados destes exames, sobretudo a hipoalbuminémia, descartou-se lesão hepática e renal e a suspeita clínica recaiu sobre uma possível enteropatia e hiporexia, com baixo consumo proteico. Dada a perda de peso bastante severa e a hipoalbuminémia, optou-se por iniciar o tratamento. Devido à severidade da anemia e após exame hematológico do dador, procedeu-se à transfusão sanguínea IV 500 ml. Na terapêutica ambulatoria foram usados: solução fisiológica + bicarbonato IV (9ml em 250 ml); solução fisiológica + potássio IV (10 ml em 1L). Foi diagnosticada Diabetes *mellitus* e enterite. Para combater a hiperglicémia

administrou-se insulina regular 0,1 UI/Kg BID. Protocolo prescrito: enrofloxacina; metronidazol; ranitidina; Plasil®; Furacin® com açúcar para limpeza de ferida cirúrgica.¹

Foi solicitado apoio à Nutrição Clínica. Antes do parto, a Pantera comia ração económica para adultos, após o qual passou a comer essa ração para filhotes, além de arroz, carne cozida e ossos. O animal estava muito mal e ficou internado. No 1º dia esteve em jejum alimentar e restrição hídrica. Como não comia, foi sugerida a nutrição parenteral, mas esta não foi realizada devido aos custos do procedimento para o proprietário. No 2º dia colocou-se a sonda esofágica (Folley 18). Foi fornecida Ração *Super Premium* Cães Filhotes e depois de diagnosticada a Diabetes, passou para Ração *Super Premium* Cães Light.

Durante o internamento traçou-se a curva glicémica regularmente². A prescrição médica incluiu enrofloxacina, metronidazol, ranitidina, Plasil®, Tramal® (tramadol), ondansetrona, ampicilina e Buscopan®. Durante este período, a Pantera foi submetida a fluidoterapia dia 16/4, no dia 18 comeu espontaneamente e as fezes eram normais. Dias 19, 20 e 21/4 foi alimentada via sonda esofágica e dia 21 teve um episódio de emése à tarde.

No caso da Pantera foi calculada alimentação para manutenção e um aumento de peso de 20% (12,7 kg + 20% = 15,24 kg). EM da ração comercial de filhotes empregada = 3,8 Kcal/g
 $NEM = 95 \times (P)^{0,75} = 95 \times (15,24)^{0,75} \approx 732 \text{ Kcal/dia}$; $NEM/EM = 732/3,8 \approx 193 \text{ g/dia}$.

Protocolo alimentar: a ração foi previamente humedecida em água potável, batida no liquidificador e coada em peneira. O alimento foi introduzido gradualmente e fornecido em bolus com seringa.

No dia 16/4 o hemograma indicou que a anemia tinha diminuído. A glicémia aumentou para 244 mg/dl. A urianálise diferenciava-se da anterior: densidade 1011 e presença acentuada de hemácias. Dia 22/4 apresentou emése sob alimentação enteral. Colectou-se amostras para hemograma: hematócrito teve ligeira subida 24,8%; hemácias $3,5 \cdot 10^6/\mu\text{L}$; hemoglobina 8,3 g/dL; nº plaquetas $899 \cdot 10^3/\mu\text{L}$. A albumina (1,99 g/dL) subiu um pouco. Uríanálise: densidade 1017; pH 8,0; sem glicosúria, traços de proteína e diminuição do sangue oculto na urina. Neste dia foi prescrita Insulina e Ração SP Light 210 g/dia.

Cálculos : $NEM = 95 \times (P)^{0,75} = 95 \times (15,24)^{0,75} \approx 732 \text{ Kcal/dia}$. EM Ração Light 3,1Kcal/g. Quantidade de alimento $NEM/EM = 732/3,1 \approx 235 \text{ g/dia}$ de ração em 2 refeições a cada 12 horas antes da insulina.

No dia 23 fez-se fluidoterapia IV com soluto fisiológico. No dia 24, durante o exame ultrasonográfico foram verificados 2 pontos de intussuscepção intestinal, sendo o paciente encaminhado de emergência ao centro cirúrgico, onde se fez uma enterectomia. Dia 25 demonstrou apetite, comeu voluntariamente e defecou. Dia 26 teve alimentação voluntária de manhã e de tarde. Dia 30 teve alta médica.

¹ Enrofloxacina 5 mg/kg SC, BID; Metronidazol 25 mg/kg IV, BID; Ranitidina 2mg/kg SC, TID; Furacin® (nitrofurazona em base de polietilenoglicol) com açúcar; Plasil® 0,5 mg/kg SC, TID. Limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica 0,9% + iodo.

² Medição da glicémia, 10 min depois alimentação, 30 mins. depois administração de insulina com registo dos picos de glicémia após 6h e 8h).

Dia 07/05 a Pantera regressou para reavaliação geral. O proprietário referiu bem estar geral; normorexia, normoquésia, normodipsia e urina normal. Tinha ganho um pouco de peso (13,1 Kg). Estava a ser alimentada às 9h e 18h, recebendo insulina e petiscos durante o dia. Ao exame físico a única alteração detectada à palpação foi conteúdo fluido nas alças intestinais. Foram pedidos análises hematológicas e de bioquímicas séricas (Tabela 7).

Interpretação do hemograma: anemia moderada/grave e leucocitose. O nº de plaquetas normalizou. O valor de fosfatase alcalina (FA) denota hepatotoxicidade.

Tabela 7 - Resultados do hemograma e de bioquímicas séricas

Parâmetros (unidades)	Resultados	Valores de referência
Hemácias ($\cdot 10^6/\mu\text{L}$)	2,72	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dL)	6,7	12-18
Hematócrito (%)	20,9	37-55
Leucócitos globais ($\cdot 10^3/\mu\text{L}$)	22,9	6-18
Plaquetas ($\cdot 10^3/\mu\text{L}$)	258	180-400
Hemoparasitas	Negativo	Negativo

Observações: anisocitose; policromasia

Parâmetros (unidades)	Resultados	Valores de referência
ALT (U/L)	52,0	10-88
Creatinina (mg/dL)	0,64	0,8-2,0
FA (U/L)	131,4	10-80
Albumina (g/dL)	2,7	2,6-4,3
Glicémia (mg/dL)	511 (jejum)	70-150

Deu-se¹ atropina e imidocarb e prescreveu-se² silimarina. Uma semana depois, a Pantera regressou com 14 Kg, em bom estado geral e sem alterações no decorrer do exame físico. A glicémia havia diminuído para 355 mg/dl em jejum. O hemograma indicou que a anemia era moderada (Tabela 8). Mudou-se a insulina de 2UI para 3UI/3V (0,21 UI/Kg).

Tabela 8 - Resultados do hemograma

Parâmetros (unidades)	Resultados	Valores de referência
Hemácias ($\cdot 10^6/\mu\text{L}$)	3,02	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dL)	7,3	12-18
Hematócrito (%)	22,6	37-55
Leucócitos globais ($\cdot 10^3/\mu\text{L}$)	9,9	6-18

1.7 caso 7 - Obstrução intestinal por corpo estranho (Enterectomia)

Ursinha, uma cadela de raça Husky siberiano, com 6 meses de idade e 9,55 Kg (ECC 4) apareceu na consulta com vômitos havia 3 dias, vomitando após a ingestão de água. A proprietária relatava ingestão de pequenos ossos. A sua alimentação era composta por ração com petiscos. Estava com anorexia, emése, normodipsia, urina normal e sem diarreia.

¹ Atropina 0,022mg/kg 0,5 ml SC; Imidocarb 5mg/kg 0,5 ml

² Silimarina 10mg/kg 140 mg VO, TID, ANR

Ao exame físico apresentou mucosas hipercoradas; TRC > 2"; 5% de desidratação. Sentiu dor à palpação e tinha alças espessadas, configurando indicação para Rx, para avaliar o trânsito GI. Os exames hematológicos e das bioquímicas séricas não revelaram alterações significativas. O ionograma indicou hiponatrêmia e hipocalêmia (devido ao vômito). Tinha hiperglicémia (175 mg/dL). Suspeitou-se de corpo estranho intestinal, que depois se confirmou (gastroenterite aguda severa). Para estabilizar a sua condição, foi tratada preliminarmente com Fluidoterapia - Ringer simples; indometina; ranitidina.¹ A Ursinha regressou no dia seguinte, tendo durante a noite apresentado alguns episódios eméticos. Perdeu 500g (tinha 9,50 Kg) em 3 dias e ECC 4. Apresentava anorexia havia 4 dias, vomita havia 4 dias (também neste dia) e tinha disquêsia.

No dia 14/4 no centro cirúrgico foi realizada uma enterectomia com remoção do corpo estranho linear do intestino. Ficou internada e não apresentou emése durante a noite. No dia 15/04 tinha 9,250 Kg e ECC 4. Estava alerta e caminhou um pouco. No pós-operatório foi administrado:² Tramal®; cefazolina; metronidazol; ranitidina; Maxican®. Esteve internada até dia 17/4.

Em Nutrição Clínica soube-se que comia Ração *Premium* Filhotes e pão. Quando evacuava, as fezes estavam ressecadas, pois não se alimentava normalmente. Foi indicada Nutrição Parenteral. Fez-se a preparação da solução num total de 692,61 mL por dia, de acordo com o protocolo (anexo 8). A receita diária do animal foi: 74,1 mL de solução de glicose 50%; 37,8 mL de solução de lípidos 20%; 56,7 mL de solução de aminoácidos a 10%; 3,78 mL de complexo B; 496,03 mL de Ringer Simples; 5,34 mL de solução de NaCl a 20%; 8,98 mL de solução de KCl a 2mEq/mL. A velocidade de infusão foi de 47,5 mL/hora (Figuras 9 e 10).

Figura 9 – Solução preparada de Nutrição Parenteral Parcial



Figura 10 – Suporte de Nutrição Parenteral Parcial com a solução revestida de papel de alumínio para protecção das vitaminas do complexo B



¹ Fluidoterapia - Ringer simples 250 ml em 2 horas; Indometina IV 0,05 mg/kg; Ranitidina SC 2,2 mg/kg.

² No pós-operatório foi administrado : Tramal® injectável 4 mg/kg 0,7 ml IM, BID 10d; Cefazolina 30 mg/kg 1,3 ml IM, BID 10 dias; Metronidazol 25 mg/kg 50 ml IV, BID 10 dias; Ranitidina 2,2 mg/kg 0,8 ml SC, BID; Maxican® (meloxicam) 0,1 mg/kg (15mg/1,5ml) 0,09ml IM SID 5 dias.

No 1º dia deu-se 692 ml de Nutrição Parenteral Parcial (NPP). No 2º dia deu-se somente 500 ml de NPP (não foi possível dar 692 ml) mais nutrição microenteral 100ml (10 ml/hora). No 3º dia infundiu-se apenas 190 ml de NPP mais nutrição microenteral 120ml (12 ml/h).

A solução microenteral foi administrada por meio de seringa directamente na cavidade oral (podendo também ser feita via sondas). A solução é composta por glicose (5% a 25 %), enriquecida com um quarto de solução de Lactato de Ringer e adicionada de soluções comerciais de polímeros e péptidos.

A partir do dia 19/04, após a recuperação da cirurgia, forneceu-se dieta enteral hipermetabólica. Utiliza-se esta dieta para cães em estado de hipermetabolismo através de sonda nasoesofágica, via seringa ou por consumo voluntário do animal (que foi o caso). A quantidade total diária foi de 750 ml/dia, com início gradual nas proporções de 33% no 1º dia, 66% no 2º e 100% no 3º, de forma a evitar-se o risco de síndrome da realimentação.

Cálculos : $NEM = 130 * x (\text{peso em kg})^{0,75} \approx 720 \text{ Kcal por dia}$ (*factor para filhotes)

Volume de solução = $NEM / EM = 720 \text{ Kcal por dia} / 0,96 \text{ Kcal/mL} = 750 \text{ ml/dia} \approx 700 \text{ ml/dia}$.

Cinco dias depois a Ursinha, com 9,0 Kg e ECC 4, foi trazida pela proprietária que disse que no dia seguinte à última consulta no HV foi para uma clínica por causa de um edema ao lado das suturas. Foi alimentada com a dieta enteral prescrita na clínica no dia 18/4 e o animal não defecou; no dia seguinte as fezes eram aquosas, fétidas e escuras. Na clínica suspendeu a dieta no dia 18 à noite e desde então não se alimentou; dias 20 e 21/4 recebeu apenas fluidoterapia. Foi retirado Tramal® na clínica. A proprietária não sabia se o animal defecou nos dias 20 e 21 mas no dia 22 produziu fezes moles.

Dieta enteral hipermetabólica no volume de 700 ml/dia (início gradual 33%, 66%, 100%), conforme o mesmo cálculo apresentado anteriormente. A fórmula da dieta está apresentada na Tabela 9. A administração da dieta hipermetabólica foi feita por via oral, já que o animal tinha apetite e tomou a dieta sozinho sem sonda.

Para fazer os cálculos da preparação - administração durante 3 dias: 230 ml (33%) + 460 ml (66%) + 700 ml (100%) = 1390 ml ; prepara-se 1500 ml (tabelado).

Tabela 9 - Dieta para Cães Hipermetabólicos e/ou com perda proteica extra

%	Ingredientes	1500 mL
1,1	Nutrilon/Mucilon	16,5 g
1,1	Dextrose	16,5 g
15,3	Extrato solúvel de soja	229,5 g
11,4	Creme de Leite	171 ml
69,5	Água	1042,5 ml
0,8	Suplemento Mineral e Vitamínico	12 g
0,5	Ornitagin®	7,5 ml
0,3	KCl a 20%	4,5 ml

Composição nutricional na matéria seca (% da MS)

Proteína Bruta: 32,1%

Extrato Etéreo: 27,3 %

Energia Metabolizável: 0,96 Kcal/ml

Forneceu-se ainda 15 g de prebiótico (levedura de cerveja) e 2 g de probiótico para auxiliar na microbiota intestinal, uma vez que o animal passou por uma cirurgia intensa e ficou um tempo sem alimentação por via oral.

Dia 24/04 o animal retornou para retirar os pontos. Estava bem, com normorexia e normoquésia. Estava a comer bem a dieta enteral hipermetabólica. As fezes ainda estavam pastosas e um pouco aquosas; urina normal. No entanto, emagreceu 450 g em 3 dias (8,55 Kg) e tem ECC 3. A partir deste ponto foi prescrita ração *Super Premium* para cães filhotes.

Procedimentos de cálculo – Dieta para cães em crescimento

$$NE = 130 \times (\text{peso corporal})^{0,75} \times 3,2 \times [2,718^{(-0,87 \times p)} - 0,1] \approx 684 \text{ Kcal por dia}$$

$$p = \text{Peso actual (kg)}/\text{peso estimado adulto} = 8,55/20 \approx 0,427$$

Ração *Super Premium* com EM de 3,8 Kcal/g. NE/EM = 684/3,8 \approx 180 g/dia.

Divide-se o alimento em várias refeições.

1º dia: 60g (33%) de ração seca e 66% de dieta enteral;

2º dia: 120 g (66%) de ração seca e 33% de dieta enteral;

3º dia: apenas ração seca 180 g/dia (100%).

A Ursinha regressou dia 30/4 para acompanhamento pós-cirúrgico. Estava bem, sem vômito, com bastante apetite, já estava a comer a ração seca recomendada. Fezes diarreicas, na véspera pastosas. Relata que está a ingerir muita água mas a urina está normal. A radiografia abdominal não contrastada não revelou alterações. Estava com 8,600 Kg e ECC 3. Manteve-se a prescrição da dieta: Ração *Super Premium* Cães Filhotes 180 g/dia em 4 refeições. Teve alta médica.

1.8 DISCUSSÃO DOS ASPECTOS NUTRICIONAIS DOS CASOS CLÍNICOS

O correcto manejo nutricional do animal doente depende de uma adequada recolha de informações a respeito da alimentação e estado nutricional do paciente durante a anamnese e exame físico (incluindo a determinação da condição ou escore corporal) e da realização de exames laboratoriais específicos, quando necessário. Devem estruturar-se protocolos e procedimentos internos que permitam a definição das necessidades energéticas do animal, tipo de alimento a ser empregue, sua composição nutricional, via de administração e a quantidade de alimento a ser fornecida (Carciofi, Fraga & Brunetto, 2003).

Animais que durante 24 ou 48 horas não apresentem consumo voluntário de alimento, as suas necessidades energéticas entrarão em balanço calórico-proteico negativo, devendo receber intervenção nutricional enteral ou parenteral (Remillard et al., 2000). A necessidade energética de manutenção (NEM) pode aumentar bastante no animal hipermetabólico. Deste modo, em algumas condições, mesmo ingerindo uma quantidade importante de alimentos verifica-se emagrecimento no animal, em função da sua elevada exigência calórico-proteica (Carciofi, 2008b).

Como regra geral deve alimentar-se o animal da maneira mais simples, eficiente e barata. Esta é, sem dúvida, a alimentação voluntária. Quanto esta não é efectiva, em função de anorexia ou é contra-indicada, a próxima opção passa a ser a alimentação enteral. Esta via é mais fisiológica, barata e menos sujeita à complicações. A terceira opção será a nutrição parenteral (Carciofi, 2008e).

A estruturação e condução de um protocolo ou serviço nutricional para animais doentes deve incluir, no mínimo, os seguintes pontos: a) determinar a condição nutricional do paciente; b) estimar a proporção e relação entre as fontes de energia do alimento (proteínas, gorduras e carboidratos); c) estimar as necessidades energéticas do paciente; d) seleccionar a dieta e a via de administração (oral, enteral ou parenteral); e) condução do programa nutricional; f) avaliar as respostas e realizar ajustes necessários; g) planear a transição para a dieta e alimentação de manutenção.

Todos os animais, na avaliação clínica, devem ser pesados e ter estimada a sua Necessidade Energética de Manutenção (NEM), em Kcal de energia metabolizável por dia. Esta pode ser estimada por meio de fórmulas publicadas, como por exemplo pelo *Nutrient Requirements of Dogs and Cats* (NRC, 2006). O registo do peso é fundamental, ainda, para se avaliar a eficácia do programa nutricional por meio da perda, manutenção ou ganho de peso. Ganhar peso não é importante, essencial é a manutenção de um balanço energético positivo. Uma melhor avaliação da condição nutricional do paciente depende da determinação e registo na ficha clínica do seu score de condição corporal ou nutricional (ECC). Este é determinado com base na escalas de 1 a 9, sendo 1 o animal caquético e 9 o animal obeso. Uma descrição mais completa do sistema de avaliação da condição corporal dos cães encontra-se no Anexo 5. Uma avaliação da condição muscular do paciente, por meio de palpação, também é importante. Depleção muscular na região parietal e frontal do crânio determina atenção nutricional imediata, pois esta sinaliza um estado avançado de perda de massa corporal magra e vem acompanhada de perda de massa hepática, cardíaca e intestinal.

Pode-se determinar também, o score de doença (ED), apresentado no Anexo 7. Este é um guia de prognóstico que também é útil na definição de estratégias nutricionais. Pacientes com scores de doença 4 e 5 não podem deixar de receber calorias, mas também não as podem receber em excesso, pois devido ao seu comprometimento funcional isto poderia precipitar a sua morte (Carciofi, 2007b).

A quantidade de alimento a ser administrada deve ser calculada considerando-se a NEM do paciente e a energia metabolizável (EM) do alimento. Esta última pode ser verificada junto ao fabricante do alimento industrializado ou, na ausência desta informação, estimada a partir da composição de rótulo dos alimento pelas fórmula:

$$EM = [(proteína\ bruta \times 3,5) + (extrato\ etéreo \times 8,5) + (extrativos\ não\ nitrogenados \times 3,5)]$$

Kcal por 100 gramas para alimentos para cães (NRC, 1985).

De posse das informações a respeito da NEM do paciente e da EM do alimento, a quantidade a ser fornecida é calculada como:

Quantidade de Alimento (gramas) = NEM / EM do alimento.

O manejo alimentar deve incluir o fornecimento de 2 refeições por dia para cães. Deve registrar-se, também, a produção e qualidade das fezes. A qualidade das fezes pode ser avaliada com base no sistema de escore fecal de 0 a 5. No Anexo 6 encontra-se uma ilustração dos 6 tipos de fezes (Carciofi, 2008d).

As doenças gastrointestinais (GI) constituem o terceiro grupo de afecções mais comuns em cães e gatos (Lund, 1999). Os sinais mais comuns associados com afecções digestivas incluem vômitos, diarreia, anorexia e perda de peso. As doenças GI provocam alterações directas nos órgãos envolvidos e na perda da capacidade de absorção de nutrientes, e a consequente desnutrição pode levar a complicações sistémicas. Desta forma, o objectivo do manejo nutricional destes pacientes é fornecer nutrientes que favoreçam a restauração das funções digestivas, o restabelecimento do equilíbrio da microbiota intestinal, com efeito modificador no TLAI e no SI geral. A terapêutica dietética desempenha um papel essencial no tratamento e, dependendo da condição subjacente, pode ser mais importante que a intervenção farmacológica, podendo a modificação da dieta ser por vezes a única intervenção necessária (Carciofi, 2007b). Nesta discussão faz-se uma abordagem conjunta dos aspectos da composição e utilização de dietas nos casos clínicos (CC) estudados. A função dos dietéticos é considerada especificamente para cada tipo de doença.

As necessidades nutricionais de pacientes com doença gastrointestinal são aumentadas. O fornecimento inicial de 0,85 x NEM, ou seja 25% a mais, pode ser um ponto de partida. Nestas situações a necessidade de maior ingestão para suplantar perdas e gastos maiores deve ser contrabalançada com a menor habilidade e capacidade intestinal, reforçando a importância do oferecimento de alimentos de elevadas digestibilidade e densidade nutricional.

O tratamento de doenças GI agudas, muitas vezes envolve algum descanso para o tracto digestivo. O alimento é retirado por um período de 24 a 48 horas de forma a reduzir-se a carga digestiva e osmótica intestinal, bem como reduzir-se o substrato intestinal para fermentação bacteriana. Este conceito foi recentemente revisto. A interrupção da alimentação pode ter consequências nutricionais desastrosas. A continuação da alimentação, mesmo com diarreia, mantém a integridade da mucosa intestinal e aumenta a taxa de sobrevivência dos pacientes (Hall, 1996).

Na prática veterinária, no entanto, por vezes a alimentação é impossível, nas patologias GI agudas, devido ao vômito dos animais (*vide* CC 6). De qualquer forma, assim que se controle o vômito deve alimentar-se o animal (como se fez nos casos 1, 2, 6 e 7) evitando-se com isto a atrofia de vilosidades intestinais, a imunossupressão local no intestino, a translocação intestinal de bactérias com septicémia e degradação da condição nutricional do

paciente (Rabelo, 2008). Deve corrigir-se o desequilíbrio hidro-electrolítico e se não ocorrerem vômitos, oferecer soro oral em forma de cubos de gelo (Costa, 2007) (como se fez no CC 2).

Após um período de descanso GI, a dieta deve ser reintroduzida gradualmente em pequenas e frequentes refeições, durante um período de 4 a 7 dias. Um alimento de elevada digestibilidade e gordura e fibras moderadas é a melhor opção. Este pode ser caseiro ou comercial, para manutenção (CC 1) ou crescimento (CC 2), desde que apresente menos de 2,5% de fibra bruta e seja composto por ingredientes proteicos e fontes de amido de alta digestibilidade.

Em muitas situações, seja por decisão do clínico ou do proprietário, opta-se pelo emprego de dietas caseiras no manejo nutricional de cães com gastroenterite (GE). Foi o que sucedeu nas GE agudas dos CC 1 e 2 e nas GE crônicas dos CC 3 e 5. Esta opção pode basear-se no elevado custo de dietas comerciais específicas, por problemas de palatabilidade, desejo do proprietário, falta de uma dieta específica que reúna as necessidades nutricionais de pacientes com mais de uma condição clínica concomitante, entre outros. Uma alimentação caseira correcta depende de preparar-se alimentos especialmente para os animais. De forma geral, um bom alimento industrializado formulado para a condição fisiológica específica de cada animal é mais barato, simples e seguro do ponto de vista nutricional (Carciofi, 2008c).

Algumas dietas de suporte (terapêuticas) para o manejo de doenças GI estão disponíveis comercialmente. Elas são formuladas para terem elevada digestibilidade (> 87% da proteína e > 90% dos carboidratos e gorduras), sendo compostas por fontes proteicas e de carboidratos refinados, de elevada qualidade. Estas dividem-se, de forma geral em 2 tipos:

- 1) *Dietas enriquecidas em fibra*: contêm mistura ou combinação de fontes de fibra, que podem colaborar no manejo clínico de patologias de ID ou IG. De forma geral, recomenda-se o emprego de fibra de moderada fermentação e solubilidade, agregando os benefícios destas duas características à dieta do animal. Em casos de diarreia de ID (como parecem ser os casos 1, 2, 6 e 7) recomenda-se pouca fibra (< 2-3%), de modo a se aumentar a digestibilidade. Para diarreia de IG (como no caso 5) maior quantidade deste nutriente (> 8-10%), o que pode favorecer a função do cólon. Também se devem fornecer dietas ricas em fibras em casos de presença de corpo estranho intestinal (CC 7) e cirurgias (CC 6 e 7) (Carciofi & Brunetto, 2008). No caso 6, como foi diagnosticada Diabetes também se aumentou a fibra.

- 2) *Dietas com teor moderado ou reduzido de gordura*: via de regra as gorduras são mais digeríveis do que carboidratos e proteínas, fornecendo 2,25 vezes mais energia aos animais. Pacientes com doença gastroentérica podem não tolerar dietas ricas em gordura (> 25% da matéria seca), pois ácidos gordos não absorvidos no lúmen intestinal provocam diarreia osmótica. Alimentos com teor moderado de gordura (em cães - 12 a 15% da matéria

seca) como nos CC 1, 3 e 7, geralmente são tolerados pelos animais e apresentam densidade calórica suficiente para lhes fornecer energia. Menores teores de gordura (9% na dieta Light do CC 6) podem tornar necessário o fornecimento de maiores quantidades de alimento. Várias alterações do TGI induzem má digestão e/ou má absorção. Em pacientes com gastroenterites, com marcada redução da superfície das vilosidades secundária a inflamações crônicas (CC 3 e 5), agentes infecciosos (parasitários dos CC 1 e 2), neoplasia ou cirurgia (CC 6 e 7), dietas com gordura reduzida são indicadas, pelo menos no início da realimentação (Carciofi, 2008c).

Outras características das dietas para doenças intestinais: altamente digestível, porém não marcadamente hipertônica; suplementada com vitaminas lipo e hidrossolúveis; nutricionalmente balanceada e de elevada palatabilidade. Esta deve ser fornecida em 2 ou 3 pequenas refeições. Um maior número de refeições pode abolir a “limpeza” intestinal promovida pelas ondas peristálticas interdigestivas, o que não é recomendável (Carciofi & Brunetto, 2008).

Por vezes a dieta habitual do animal é o principal factor causal da afecção gastroentérica, seja devido a alergia ou intolerância alimentar. A alergia (ou hipersensibilidade) é imunologicamente mediada enquanto a intolerância é uma reação não imunológica ao alimento. Nestas situações, a modificação dietética é curativa e o tratamento primário da afecção. Em casos agudos, o proprietário facilmente associa o alimento causal ao episódio gastroentérico, o que resulta na remoção do alimento e cura do animal. Em casos crônicos, no entanto, o alimento particularmente envolvido na doença é de mais difícil detecção.

As dietas de eliminação são utilizadas para o diagnóstico e mesmo para o manejo da alergia ou hipersensibilidade alimentar em cães, como ocorreu no CC 4. A dieta deve ser composta de uma única fonte proteica e uma única fonte de carboidrato. Os ingredientes propostos para a sua formulação foram carne de carneiro e batata, que provavelmente o animal foi pouco exposto previamente. Essa dieta é recomendada para o início do manejo dos animais suspeitos, como forma de se confirmar o diagnóstico, sendo fornecida por um período de 6 a 8 semanas. Não deve ser empregue a longo prazo pois não é uma dieta completa e balanceada, sendo nutricionalmente inadequada para crescimento ou manutenção. As dietas caseiras, em geral, são pobres em cálcio, certas vitaminas e outros micronutrientes, portanto devem ser suplementadas. Confirmado o diagnóstico, quando o proprietário não opta pelo emprego de alimentos comerciais hipoalergénicos (no CC 4 não foi aceite pelo animal) ou não se propõe a realizar a exposição provocativa para detecção dos alimentos para os quais o animal é alérgico, o cão pode receber o mesmo alimento que resultou em melhoria clínica, mas a dieta deve receber novos ingredientes, de forma a tornar-se nutricionalmente completa e balanceada.

Quadros de hipersensibilidade alimentar com processo dermatológico associado, nos quais as infecções secundárias por bactérias ou fungos já tenham sido controladas, só

apresentam melhoria quando a terapia nutricional adequada for estabelecida por aproximadamente 6 a 10 semanas (Costa, 2007), o que se verificou no caso 4.

A doença inflamatória intestinal pode também ser manifestação de alergia alimentar. O manejo dietético de pacientes com DII crónica (como o do CC 5) é semelhante aos princípios estabelecidos para as reacções adversas ao alimento, com dietas “hipoalergénicas”, ou dietas com alimentos novos, nunca oferecidos ao animal, na tentativa de eliminar antigénios e intolerâncias (Zentek, 2008). Dietas comerciais ou caseiras podem ser usadas, com teor moderado de gordura e ingredientes de baixa antigenicidade e de fácil digestão. Os objectivos da dieta são facilitar a regulação da motilidade intestinal, modificar de forma benéfica a composição e a actividade metabólica da microbiota intestinal e excluir os antigénios da dieta. Uma fonte de proteína de alta digestibilidade (ex. frango) em combinação com carboidratos de alta digestibilidade (ex. arroz cozido), é a base da dieta recomendada. A concentração da gordura deve ser restringida, mas o fornecimento de ácidos gordos ω 3 (óleo de peixe no CC 5) tem efeitos anti-inflamatórios. Deve ser dada suplementação adequada de vitaminas e oligoelementos (Zentek, 2008). A “hipoalergenicidade” é conferida por conter uma única fonte proteica ou a proteína ser hidrolizada (tratada enzimaticamente para alterar a sua estrutura) (German & Zentek, 2006), podendo ser incorporada em dietas terapêuticas comerciais. No caso 5 o animal adaptou-se melhor à dieta comercial hipoalergénica. Frequentemente, a modificação da dieta requer tratamento adicional com medicamentos antibacterianos ou imunossuppressores (o que se verificou no CC 5).

Diferentes condições clínicas resultam em diarreia crónica, como DII (CC 5), intolerância alimentar, colite responsiva à fibra e neoplasias do IG. O manejo dietético varia de acordo com a doença subjacente. Geralmente, o animal deve receber uma dieta com níveis moderados de fibras e gordura, dividida em pequenas porções durante o dia. Os princípios de manejo dietético são similares aos expostos para a DII. Muitos pacientes com colite crónica respondem a dietas hipoalergénicas (*vide* CC 5) (Carciofi & Brunetto, 2008).

Mais frequentemente, no entanto, a dieta do animal não é a causa da doença gastroentérica. No entanto, devido ao comprometimento do TGI, o oferecimento de uma dieta convencional pode resultar em diarreia. Nesta condição, modificações na dieta não curam propriamente a doença, mas reduzem os sinais clínicos, actuando como coadjuvante da terapia medicamentosa. Danos na “bordadura em escova” da mucosa intestinal podem reduzir a capacidade digestiva e absorptiva do animal, de modo que alimentá-lo com uma dieta altamente digestível é recomendado (digestibilidade da matéria seca > 87%). (Carciofi, 2008c). A proteína deve ser de elevada digestibilidade (> 85%) e valor biológico. O emprego de uma única fonte proteica pode ser a melhor opção para várias doenças GI, reduzindo-se o risco do intestino doente desenvolver hipersensibilidade à dieta habitual do animal. Nos

carboidratos, o arroz é o grão de maior digestibilidade para cães, tendo o arroz cozido sido uma excelente opção nas misturas caseiras dos casos 2, 3 e 6.

Nas dietas caseiras, o fígado e a levedura de cerveja (usado no CC 7 como prebiótico) entram como fontes naturais de vitaminas e minerais. Os minerais (fosfato bicálcico, carbonato de cálcio e suplemento vitamínico-mineral) e a levedura de cerveja devem ser adicionados após o alimento arrefecer. Deve-se conversar com o proprietário sobre a importância deste manter as quantidades prescritas dos ingredientes, como sucedeu no CC 4. Alguns dos ingredientes são necessários em muito pequena quantidade, podendo a sua preparação ser feita em farmácias de manipulação (Carciofi, 2008b).

Pacientes com doença grave (como nos casos 6 e 7) devem ser alimentados com quantidade moderadas de calorias. Para estes animais, recomenda-se o fornecimento de calorias suficientes para atender a sua necessidade energética de repouso (NER), o que se considerou no CC 7. A ingestão da NER, estimada para cães como $70 \times (\text{peso em kg})^{0.75}$ Kcal/dia, é utilizada como o critério para considerar-se o animal em balanço energético positivo (Carciofi, 2008b). Deve empregar-se alimentos de alto valor calórico (conferido pela elevada inclusão de gorduras), alto valor proteico e de alta digestibilidade. No caso 7 a dieta enteral hipermetabólica tem 32% de proteína e 27% de gordura na matéria seca. A elevação de gorduras na dieta favorece a ingestão de energia por animais hiporéticos, que apresentam reduzida ingestão de alimento (*vide* CC 2, 3, 5, 6 e 7). Minimizar o estado catabólico e o balanço nitrogenado negativo são um dos principais objetivos do suporte nutricional. Em função disso, deve empregar-se alimentos com elevado teor proteico: acima de 24% para cães adultos (CC 1, 3, 4, 5 e 6); acima de 26% para cães filhotes (CC 2) e idosos; acima de 30% para cães filhotes (CC 7) em reparação tecidual importante (Carciofi, 2008e).

Se o alimento oferecido não é consumido ou se o for em baixa quantidade, pode utilizar-se palatilizantes como ração húmida, água morna, creme de leite e comida caseira. Quando este artifício não contorna a anorexia, pode praticar-se a ingestão forçada, com a colocação de alimento directamente na boca do animal. Este recurso, no entanto demora muito tempo e tem baixa eficácia (Carciofi, 2008b).

Nesta condição, o melhor é partir para o suporte nutricional enteral através da colocação de sondas nasoesofágica, esofágica, gástrica ou duodenal, dependendo da situação clínica do paciente. Nos animais em que a via gastroentérica apresenta-se inviável, devido a vômitos ou recuperação de cirurgias do sistema digestivo, deve instituir-se o suporte nutricional parenteral, que pode ser total ou parcial (caso 7) (Carciofi, 2008e). Armstrong (1988) apontou os seguintes critérios para a identificação dos pacientes que necessitam de apoio nutricional: ingestão oral reduzida por 3 a 5 dias (CC 6) ; ingestão oral interrompida durante 3 dias (só no CC 7); evidências que sugiram uma perda aguda de peso maior que 5% (em ausência de perda de líquidos); exame físico que indique sinais de depleção muscular ou

perda de peso maior que 8 a 10%. O CC 6 preencheu estes requisitos em limites inferiores ao mínimo, mas só o caso 7 fez nutrição parenteral, porque o dono do animal do caso 6 não aceitou a sugestão de nutrição parenteral devido ao custo mais elevado.

Nas gastroenterites, o fornecimento de alimento no primeiro momento pode estar contraindicado, havendo a necessidade do uso de suporte microenteral ou parenteral. Evidências crescentes sugerem que a nutrição enteral em pacientes anoréticos ou durante o período em que não há nenhuma ingestão oral de alimento, é benéfica para os animais com gastroenterite (Brunetto, 2008).

A terapia nutricional enteral (NE) é definida como um conjunto de procedimentos terapêuticos utilizados para a manutenção ou recuperação do estado nutricional por meio do fornecimento de nutrientes no lúmen do tracto GI, administrados pela boca, sondas ou ostomias (Brunetto, 2008b). Sempre que possível, o uso do suporte nutricional enteral é preferível ao parenteral, por ser mais próximo do fisiológico, mais seguro e económico, além de garantir o aporte de nutrientes ao lúmen intestinal, mantendo dessa forma a integridade da mucosa e evitando a translocação bacteriana (Macintire, 2000). As pesquisas dão suporte à ideia de que a alimentação enteral em geral, mais do que o aporte de nutrientes através do jejuno, é a razão primária para os efeitos benéficos da nutrição enteral, mas esta hipótese precisa ser mais bem avaliada (Mohr, Leisewitz & Jacobson, 2003).

A opção da nutrição parenteral não deve ser excluída, mas o seu uso deve ser restrito a pacientes em que o consumo calórico adequado está dificultado por vômitos persistentes (Simpson & Birnbaum, 2006). A nutrição enteral deve ser iniciada o mais cedo possível, restringindo a nutrição microenteral ao período de transição entre a anorexia e o suporte nutricional enteral. O suporte nutricional como factor independente influencia no prognóstico e deve ser considerado como parte integrante do tratamento do paciente crítico (Carciofi, Fraga & Brunetto, 2003). Apresenta como objectivos prevenir a desnutrição calórico-proteica, situação muito comum devido ao hipermetabolismo e anorexia, e actuar como um agente modulador sobre a resposta inflamatório-metabólica, melhorando as condições do paciente e aumentando as hipóteses de recuperação (Brunetto, 2008a).

Animais inapetentes, mas que apresentem o tracto GI funcional devem ser prioritariamente alimentados via sonda nasoesofágica, esofágica, gástrica ou intestinal (Brunetto, 2008). A colocação da sonda pela via nasoesofágica é o método mais indicado para cães que necessitam de suporte nutricional por período inferior a uma semana, como ocorre nas gastroenterites (Abood & Buffington, 1992). A alimentação deve ser iniciada logo após a colocação do tubo, de forma lenta e gradual para a adaptação dos pacientes, prevenindo a síndrome de realimentação. Como dieta indica-se o uso de alimentos enlatados hipercalóricos para cães. O Serviço de Nutrição Clínica do Hospital Veterinário da Unesp de Jaboticabal desenvolveu fórmulas caseiras de dietas para uso em sondas de reduzido calibre, sendo de fácil preparação e que têm demonstrado bons resultados (Brunetto, 2008).

A dieta enteral hipermetabólica para cães pode ser administrada via sonda nasoesofágica ou por consumo voluntário do animal, de que é exemplo o caso 7. O hipermetabolismo é uma doença catabólica com aumento da necessidade de energia e nutrientes, em especial de proteína. É caracterizada pelo aumento do consumo de oxigênio e nutrientes, elevação dos níveis de cortisol, catecolaminas e glucagon, o que origina balanço nitrogenado negativo. Este estado limita a eficiência de uso de glicose infundida parenteralmente; a glicose não limita a gliconeogênese e a lipólise (Carciofi, 2007b).

Quando a desnutrição e o hipermetabolismo ocorrem ao mesmo tempo, a degradação proteica não é suprimida e pode mesmo acelerar. Sistemas orgânicos que dependem de um *turnover* celular rápido, tais como o intestino e o sistema imunitário, são mais vulneráveis. A combinação de função imunitária deprimida e falha da barreira da mucosa GI apresenta graves consequências para o prognóstico do paciente. O TLAI sofre depleção e há uma redução na secreção de IgA, aumentando-se os riscos de translocação bacteriana (Carciofi, 2007a). O animal deve receber alimentos ricos em proteína e gordura, prevenindo-se no entanto, ingestões excessivas de energia, acima da NEM. Sem um adequado suporte nutricional, o balanço nitrogenado negativo com perda de massa magra, pode resultar em dificuldades de cicatrização, imunossupressão, maior tempo de recuperação e mortalidade (Carciofi, 2007b).

No caso 6 utilizou-se uma sonda esofágica, cuja técnica de colocação é de fácil realização e não apresenta desconforto para o animal. A simplicidade do manejo da sonda e administração do alimento permite a cooperação dos proprietários, minimizando os custos de internamento no hospital veterinário. A sua vantagem é o maior diâmetro do tubo (relativamente à sonda nasoesofágica), o que viabiliza a administração de alimento mais grosseiro e em maior quantidade, próximo ao usualmente consumido por cães (Devitt & Seim, 2000). As complicações associadas a esta técnica são: infecção do campo operatório, esofagite, aspiração de alimento, disfagia, vômito, saída da sonda através da cavidade oral e gastrite (Remillard et al., 2000). A alimentação através da sonda esofágica deve iniciar-se aproximadamente 8 horas após o término do procedimento cirúrgico.

Os pacientes anoréticos há mais de 7 dias devem passar por um processo inicial de adaptação, sendo conveniente iniciar com aproximadamente 25 a 30% da quantidade calculada no 1º dia de suporte e atingir os 100% em torno do 3º ao 7º dia, dependendo da gravidade do caso (*vide* CC 7). Como alimento pode utilizar-se, via sonda esofágica, ração comercial seca tipo *Super Premium*, para cães em crescimento, como a que se usou no caso 6. A ração deve ser humedecida em água potável, triturada em liquidificador, coada em peneira e depois administrada via sonda com o auxílio de uma seringa. A quantidade total de alimento diário é dividido em 6 refeições, com o intervalo mínimo de duas horas entre elas e duração de 10 a 15 minutos cada refeição, sendo a dieta fornecida em bolus. A capacidade gástrica pode ser estimada em 50 ml por Kg de peso corporal em cada refeição,

para evitar possível sobrecarga. O cálculo da necessidade hídrica é estimado em 70 ml por kg de peso corporal. O volume hídrico utilizado para humedecer a dieta e para a higienização da sonda deve ser considerado neste cálculo (Brunetto, 2008a).

A terapia nutricional parenteral (NP) consiste na administração de todas ou parte das exigências nutricionais diárias através da via intravenosa (Chan, Freeman & Labato, 2002). A administração de todas as necessidades nutricionais, incluindo calorias, aminoácidos, lípidos, vitaminas e minerais é denominada Nutrição Parenteral Total (NPT). A administração de apenas parte das necessidades nutricionais é denominada Nutrição Parenteral Parcial (NPP), como se fez no CC 7. Esta pode ou não incluir lípidos e microelementos. Normalmente na NPP são administrados os electrólitos e vitaminas necessários e apenas parte das necessidades energéticas e de aminoácidos do paciente (Remillard et al., 2000). As principais indicações para o uso desta terapia são a obstrução GI, hipomotilidade GI, diarreias profusas, vômitos severos, período pós-operatório de determinados procedimentos cirúrgicos do TGI (CC 6 e 7). Esta via pode ser empregue, também, como forma de suplementação da via enteral (Seim & Bartges, 2003).

Há cinco soluções básicas utilizadas na nutrição parenteral: dextrose, aminoácidos, lípidos, electrólitos e compostos vitamínico-minerais. Na NPP estas soluções podem ser diluídas na necessidade hídrica do paciente, sendo assim melhor toleradas em vasos periféricos. As soluções de aminoácidos e dextrose poderão ou não apresentar electrólitos. Compostos multivitamínicos e oligoelementos também são incorporados. As vitaminas, especialmente as hidrossolúveis, são rapidamente perdidas durante a anorexia e o estado catabólico, pois o organismo animal não armazena estes nutrientes, devendo sempre ser suplementadas. O protocolo para NPP está indicado no anexo 8 e pode ser calculado numa tabela de *Excel*. A preparação da solução deve seguir a seguinte ordem: 1º no frasco de solução de fluido seleccionado, desprezar o volume que não será infundido, baseado no cálculo efectuado; 2º adicionar aminoácidos, Ornitagin® e electrólitos; 3º dextrose; 4º emulsão lipídica e 5º vitaminas (Carciofi & Brunetto, 2005).

As principais complicações da TNP são, em ordem de ocorrência, distúrbios mecânicos durante a infusão, transtornos metabólicos, septicémia e flebite. A hiperglicémia é o transtorno metabólico mais comum, seguido pela hiperlipidémia e hiperbilirrubinémia. A hipocalémia é o principal transtorno electrolítico. Para evitar estes transtornos deve-se utilizar a velocidade de infusão de 4-6 mL de soluto/Kg de peso corporal/hora, sendo recomendável o emprego de uma bomba de infusão. Isto é importante pois os transtornos metabólicos são muito mais susceptíveis de ocorrerem em função de uma velocidade muito rápida de infusão do que em função da qualidade do fluido administrado (Chan et al., 2002). A fluidoterapia microenteral, administrada no caso 7, consiste em fornecer pequenas quantidades de água, electrólitos e nutrientes facilmente absorvidos (glicose, aminoácidos e pequenos péptidos) por via digestiva, em bolus ou infusão constante. Ela objectiva estimular

o uso do TGI sem causar os efeitos colaterais da nutrição enteral e tentar compensar os possíveis efeitos deletérios do não uso do TGI, geralmente associado à nutrição parenteral prolongada. Assim, o objectivo da fluidoterapia microenteral não é manter os níveis proteicos ou calóricos do paciente, mas activar o fluxo sanguíneo intestinal, proteger a mucosa do processo degenerativo e da disfunção mecânica, prevenir o mau funcionamento do sistema enzimático digestivo e preservar a integridade imunitária do intestino. Todas estas são dificuldades apresentadas quando se usa a NP sozinha.

Por isso, a fluidoterapia microenteral pode ser utilizada juntamente com a NP (como ocorreu no CC 7) para tentar diminuir os efeitos colaterais da NPT e NPP e manter o paciente em condições de responder à afecção que o agride (Brunetto, 2008b). É também indicada para aqueles pacientes que não podem receber a NE completa. A terapia microenteral pode ser iniciada a partir de 2 a 12 horas após o internamento. A solução deve ser administrada por meio de seringa directamente na cavidade oral ou por tubos (por ex: nasoesofágico, esofágico), e pode ser composta por glicose (5% a 25 %), solução de aminoácidos, solução de Lactato de Ringer e adicionada de soluções comerciais de polímeros e péptidos. A solução deve ser administrada em pequenos volumes e intervalos frequentes, ou infusão constante (preferencialmente). Inicia-se com 0,05 ml/Kg por hora e se o paciente a tolerar bem, o volume pode ser aumentado em intervalos de 0,05 ml/kg por hora por 24 a 48 horas. Se não ocorrer nenhum sinal de intolerância, pode-se transferir para a NE total (Rocha & Rabelo, 2005), como se fez no CC 7.

A reabilitação nutricional pós-jejum é uma etapa essencial. Indivíduos desnutridos, particularmente que perderam mais de 10% do peso corporal nos últimos meses ou não se alimentaram nos últimos 7 a 10 dias (como no CC 6), estão sujeitos à síndrome da realimentação. É comum o proprietário encaminhar o animal ao clínico quando este já está há vários dias sem se alimentar e com importante perda de peso, portanto sob risco de desenvolvimento da síndrome. A reabilitação nutricional destes pacientes deve sempre ser feita gradualmente. Durante o jejum, a homeostasia energética do animal é mantida em mais de 70% pela utilização de triglicéridos, seguido pelas proteínas, corpos cetónicos e, por último, pelo glicogénio hepático, que representa menos de 1% do processo. Estão em vigência catabolismo e mecanismos de conservação dos nutrientes. Ao ser realimentado, este passará para uma fase anabólica, com reconstituição das reservas corporais. É importante que a dieta a ser oferecida nesta situação tenha alta proteína e gordura e seja reduzida em carboidratos. É essencial que seja reintroduzida gradualmente. O animal deve receber no 1º dia apenas 25% de sua NEM, divididos em 4 a 6 refeições. No 2º dia este deve receber 50%, no 3º dia 75% e só no 4º dia recebe a totalidade de suas necessidades calóricas. Se estes animais receberem muito alimento, principalmente se forem alimentados com uma grande quantidade de carboidrato, poderão desenvolver alterações metabólicas incompatíveis com a vida. A síndrome da realimentação pode apresentar um difícil

diagnóstico e, se não for tratada adequadamente, poderá ser fatal para o animal (Carciofi, 2008b).

A convalescença é uma fase bastante importante dentro do manejo nutricional do paciente, mas talvez seja a mais negligenciada. De 40 a 60% do ganho de peso na convalescença corresponde à recuperação da massa magra (músculos e órgãos). Para que esta seja efectiva é importante que a dieta do animal tenha elevados teores de proteína e gordura, alta digestibilidade e adequada suplementação vitamínico-mineral. Uma opção de alimento industrializado para este período são boas formulações *Super Premium* para animais em crescimento (*vide* CC 1, 2, 6 e 7). É importante discutir com o proprietário que uma adequada nutrição na convalescença pode assegurar um mais rápido retorno da saúde e prevenir o aparecimento de novas doenças, justificando o emprego de alimentos de melhor qualidade (Carciofi, 2007b).

Finalizado o tratamento deve determinar-se com o proprietário a dieta de manutenção do paciente. O alimento a ser oferecido dependerá de opções do proprietário e da existência por parte do animal de necessidades nutricionais especiais como condições responsáveis à fibra, sódio, proteína, etc. Seja qual for o alimento, é importante estabelecer-se um período de transição entre as dietas, que pode ser de 2 a 4 dias em casos simples, 4 a 8 em casos complicados e 10 a 14 para problemas gastroentéricos. Neste período ainda é importante monitorar-se o volume consumido e o peso do animal (Carciofi, 2007b).

2. INQUÉRITO REALIZADO EM PORTUGAL A MÉDICOS VETERINÁRIOS SOBRE NUTRIÇÃO CLÍNICA

2.1 Materiais e métodos

O autor desta dissertação realizou um inquérito a 16 Médicos Veterinários em Portugal Continental, incluindo professores universitários, profissionais de clínica de animais de companhia, de hospitais escolares, e recém-formados. Da população em estudo, 12 (75%) dos indivíduos eram do sexo feminino e quatro (25%) do sexo masculino. O inquérito decorreu entre Junho e Setembro de 2009, e os clínicos responderam ao questionário pessoalmente, via e-mail ou por contacto telefónico. O questionário foi constituído por 22 perguntas (ver Anexo 1).

2.2 Resultados

Apesar da amostra ser pouco significativa (mas heterogénea) não deixa de ser interessante realçar alguns pontos que se constatarem do inquérito realizado. Nos hospitais e clínicas em que exercem, cinco (31,25%) veterinários revelam que a nutrição não integra a rotina médica diária como parte do tratamento veterinário (Gráfico 6) e 10 (62,5%) dizem que não há um critério rigoroso para o controlo do consumo de alimentos dos animais internados (Gráfico 7). Quando o animal não come, quatro (25%) clínicos preferem sempre esperar (Gráfico 8) e em animais hospitalizados, cinco (31,25%) acham que se houver uma terapia adequada, o apetite pode regularizar-se até ao 5º dia (Gráfico 9).

Gráfico 6 – Distribuição de resultados do inquérito relativos ao facto de a nutrição integrar ou não a rotina médica diária, como parte do tratamento médico no local em que os veterinários exercem

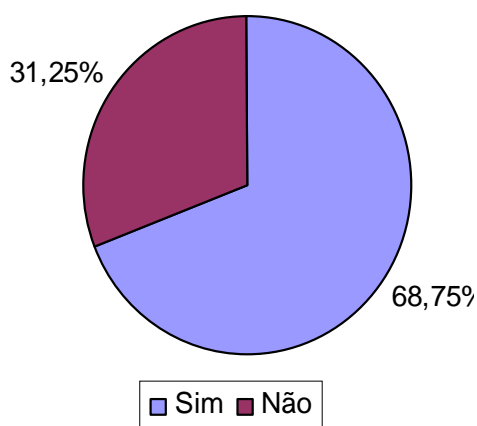


Gráfico 7 - Distribuição de resultados do inquérito relativos à questão de os Hospitais ou Clínicas Veterinárias em que os veterinários exercem, terem ou não um critério rigoroso para o controlo do consumo de alimentos dos animais internados

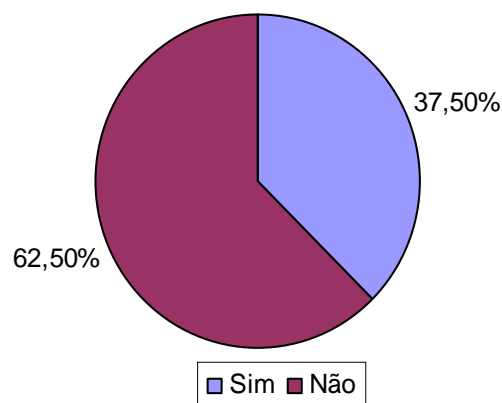


Gráfico 8 - Distribuição das respostas dos veterinários quando questionados sobre o procedimento nutricional adoptado quando o animal não come

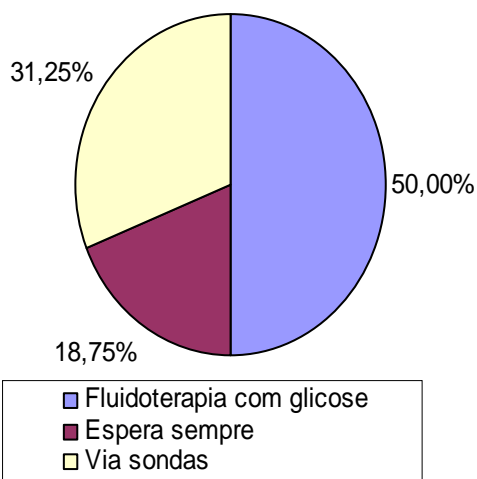
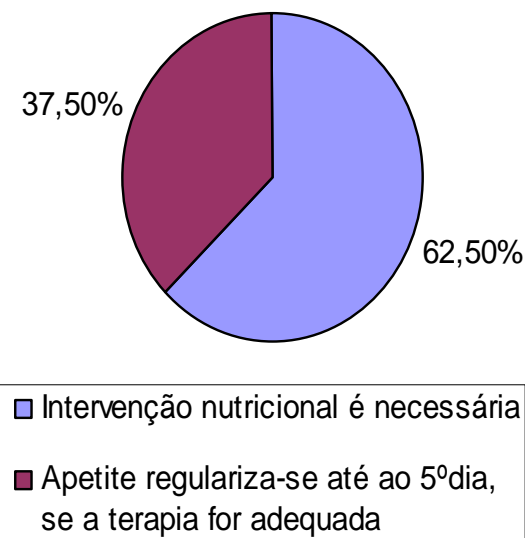


Gráfico 9 - Distribuição de resultados do inquérito relativos à opinião dos veterinários sobre o que fazer quanto à nutrição de animais hospitalizados



Na assistência nutricional ao paciente hospitalizado, três (18,75%) veterinários preferem esperar que o animal melhore para que o apetite retorne e volte a alimentar-se, enquanto 15 (81,25%) alimentam o animal para que este se sinta melhor e recupere mais rapidamente (Gráfico 10). Onze (68,75%) dizem que a maioria dos animais internados estão em balanço calórico negativo (Gráfico 11) e há três (18,75%) que acham que a principal causa para isso é a prescrição dietética incorrecta por parte do veterinário.

Gráfico 10 - Distribuição das respostas dos veterinários quando questionados sobre a sua atitude na assistência nutricional ao paciente hospitalizado

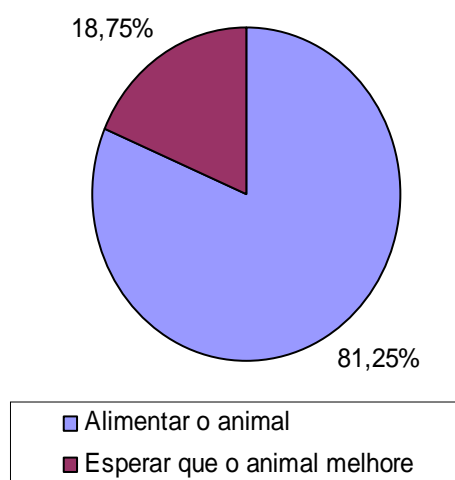
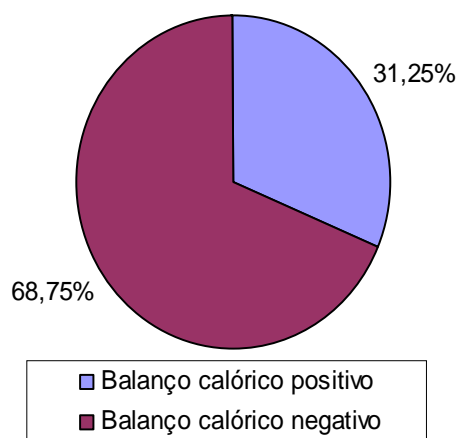


Gráfico 11 - Distribuição de resultados do inquérito relativos à opinião dos veterinários sobre o estado nutricional calórico em que se encontram a maioria dos animais internados no local onde exercem



Oito (50%) clínicos desconhecem os diferentes métodos de suporte nutricional utilizados nas doenças gastrointestinais (Gráfico 12), mas só cinco (31,25%) assumem que não sabem quando, qual e como usar cada um deles. Quatro (25%) só conhecem alguns, só dois (12,5%) referiram todos os tipos de nutrição enteral e só um (6,25%) falou da microenteral. Quanto à terapia enteral, cinco (31,25%) nunca indicaram/colocaram sonda esofágica, nem oito (50%) a sonda nasoesofágica e 12 (75%) não o fizeram com a sonda gástrica. Seis (37,5%) nunca indicaram ou fizeram nutrição parenteral e só um diferenciou a parenteral parcial e total (Gráfico 13).

Gráfico 12 - Distribuição (frequência relativa) das respostas dos veterinários quando questionados se conheciam os diferentes métodos de suporte nutricional enteral utilizados nas doenças gastrointestinais

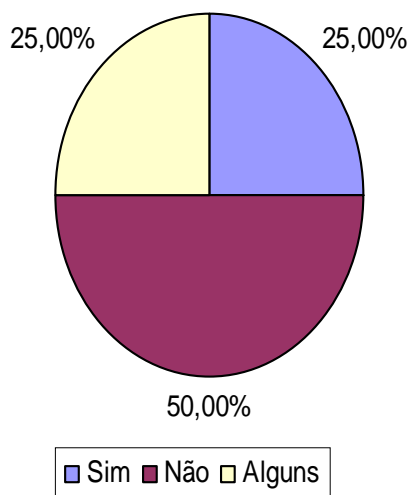
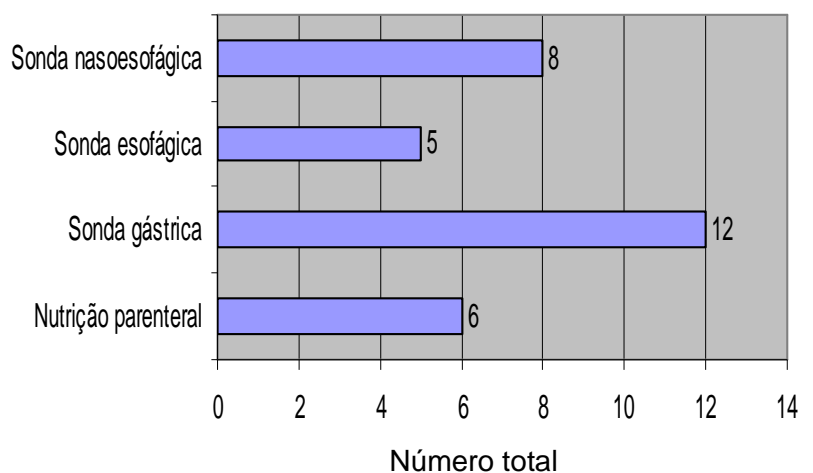


Gráfico 13 - Distribuição (frequência absoluta) dos resultados do inquérito relativos ao número de veterinários que nunca utilizaram estes tipos de vias de administração empregues na alimentação de cães e gatos



Quinze (93,75%) veterinários não conhecem nenhum hospital/clínica veterinária que tenha uma área especializada de Nutrição e o que conhece é em França. Catorze (87,5%) já sentiram necessidade de saber mais na área da Nutrição, seis (37,5%) consideram insuficientes os seus próprios conhecimentos nesta área, mas só três (18,75%) pediram a colaboração de um nutricionista veterinário. No entanto, sete (43,75%) avaliam o estado nutricional do animal de forma incompleta. Dois (12,5%) dizem que não tratam animais com obesidade, dois (12,5%) não prescrevem dietas terapêuticas e um (6,25%) não prescreve a caseira. Dos que prescrevem dietas caseiras, cinco (31,25%) clínicos sugerem alguns alimentos sem se preocuparem com quantidade extra nem se são balanceadas.

Quando questionados sobre o cálculo das necessidades energéticas de manutenção em cães e gatos adultos: dois (12,5%) clínicos não calculam, quatro (25%) fazem-no de forma empírica ou com “cálculo aproximado” e quatro (25%) com tabelas nutricionais das embalagens das rações. Dois (12,5%) assumem não saber como calcular a quantidade de

alimento a ser administrada por dia, dois (12,5%) dizem que não calculam, um (6,25%) faz “a olho” e três (18,75%) com tabelas e indicações dos fornecedores de alimentos para animais.

2.3 Discussão dos resultados do inquérito

Hoje em dia, em Portugal e no Brasil, raramente se encontra algum Hospital ou Clínica Veterinária que possua um rigoroso critério para o controlo do consumo de alimentos dos animais internados. Alguns clínicos ainda acreditam que a intervenção nutricional não é tão necessária e que se houver uma terapia adequada, o apetite pode regularizar-se até ao 5º dia. A maioria dos animais doentes requer uma atenção crítica para a quantidade e qualidade do que comem. O suporte nutricional pode ser tão vital como qualquer outra terapia, como fluidos ou antibióticos (Carciofi 2007a).

O autor deste trabalho realizou o seu estágio sob a orientação do Prof. Aulus Carciofi, que é um profissional de referência a nível nacional e internacional na área de Nutrição de cães e gatos. Esta experiência pessoal enriquecedora levou a conhecer na prática uma realidade bem diferente da presenciada em Portugal. Do contacto com veterinários de ambos os países o autor apercebeu-se que a área de Nutrição Clínica é uma área subvalorizada. A grande maioria dos veterinários que responderam ao inquérito, nunca utilizaram alguns dos tipos de nutrição enteral, demonstrando desconhecimento dos mesmos e desperdiçando uma intervenção que pode ser tão útil. No entanto, o facto de 10 (62,5%) dos clínicos já terem realizado a nutrição parenteral é um indicador positivo, uma percentagem que será superior à média em Portugal e também no Brasil, de acordo com indicações de colegas brasileiros.

O autor recolheu algumas opiniões de profissionais portugueses com experiência, sobre a possibilidade de vir a trabalhar na área de Nutrição Clínica em Portugal. As opiniões foram díspares: as pessimistas disseram que “é uma área com pouco futuro, sobretudo porque os donos dão pouca importância à alimentação do animal, não investindo muito nela”; as optimistas disseram que “a Nutrição é uma área de grande interesse e terão que ser os veterinários a sensibilizar os proprietários sobre a medicina preventiva, uma alimentação saudável e os benefícios terapêuticos duma intervenção nutricional adequada”. Uma postura realista conduz a este tipo de abordagem.

R. Romão, que colaborou no inquérito, comenta que “muitas das questões de falta de intervenção dos médicos veterinários nesta área devem-se à recusa quase constante dos proprietários em assumir que esta é uma questão importante para os seus animais. Dos animais que atendo e que têm muito frequentemente situações de obesidade ou dieta incorrecta, os donos são incapazes de seguir as instruções que damos. São geralmente casos perdidos...” (comunicação pessoal, Agosto 28, 2009). Depois de fazer o questionário, J. Gonçalves recorda “fiquei a pensar que na minha altura na faculdade não aprendemos

nada acerca de nutrição de cães e gatos nem como se calculam as doses diárias para eles (comunicação pessoal, Setembro 7, 2009). Estes testemunhos, entre outros, podem ajudar-nos a reflectir objectivando a melhoria das nossas capacidades.

Nas últimas duas décadas houve um grande crescimento das informações científicas a respeito da nutrição do animal enfermo. A síndrome de imunodeficiência adquirida nutricional é hoje bem conhecida e estabelecida. Este conhecimento, no entanto, ainda não faz parte da rotina médica de clínicas e hospitais veterinários, que usualmente não têm a nutrição como parte do tratamento médico veterinário (Remillard et al., 2000). A má nutrição dos animais internados é mais comum do que habitualmente se reconhece, como comprova um estudo de Remillard et al. (2001). A má nutrição é um factor prognóstico negativo em pacientes criticamente doentes, sendo portanto de essencial relevância a sua identificação e correcção precoces. A literatura apresenta inúmeros factores pelos quais a baixa ingestão calórico-proteica correlaciona-se com uma maior mortalidade.

Carnevale et al. (1991) verificaram uma incidência de desnutrição ou subnutrição de 25% a 65%, baseando-se no histórico, efeitos fisiológicos da doença primária e parâmetros bioquímicos dos pacientes caninos e felinos estudados. Na nossa rotina clínica é comum recebermos os pacientes com histórico de hiporexia, ou mesmo anorexia, há vários dias. Esta condição não pode ser desconsiderada pelo clínico, pois nesse momento o paciente já entra no consultório desnutrido, necessitando de intervenção nutricional imediata.

Um dos objectivos primários do suporte nutricional é prevenir o catabolismo de proteínas teciduais, pois pacientes hospitalizados frequentemente apresentam-se em balanço de nitrogénio negativo. A prevenção do catabolismo pode ser conseguida pelo fornecimento de calorías suficientes e proteína dietética em proporções óptimas (Carciofi 2007b).

Num estudo conduzido pelo Serviço de Nutrição Clínica de Cães e Gatos do Hospital Veterinário da FCAV (Carciofi et al., 2003), os resultados obtidos demonstraram que: animais que receberam um adequado suporte nutricional durante a hospitalização apresentaram maior taxa de alta; a quantidade de energia metabolizável ingerida pelo animal mostrou-se directamente relacionada com sua alta e tempo de internamento e relação inversa com o óbito; a condição corporal do animal demonstrou associação com as taxas de alta e óbito: animais sem reservas corporais, em estado de magreza ou caquexia, apresentaram maior taxa de óbito; o suporte nutricional intensivo mostra-se como uma opção para colocar o animal em balanço energético positivo.

IV. CONCLUSÕES GERAIS

Já está comprovado que a ingestão de alimentos é fundamental para a manutenção da imunocompetência, reparação de tecidos e metabolismo intermediário de fármacos, sendo fundamental para o sucesso da terapia e recuperação do animal (Remillard et al., 2001). A

desnutrição pode ser a causa ou a consequência da doença. Compete ao veterinário investigar estas relações durante a anamnese e exame físico, compondo o raciocínio clínico com a integração de todos os factores causais de morbilidade. Limitar-se ao emprego de fármacos é restringir as opções terapêuticas e piorar o prognóstico do paciente. A instituição de um plano nutricional adequado é fundamental para as duas situações. Este foi o método seguido pelo autor na abordagem dos casos clínicos deste estudo. É fundamental uma mudança de paradigma: não se deve esperar que o animal melhore para que o apetite retorne e ele volte a alimentar-se, mas sim alimentá-lo para que se sintam melhor e recupere mais rápido.

Como se depreende do inquérito analisado pelo autor, os clínicos em Portugal não estão a potencializar a intervenção nutricional que pode em muitos casos ser fundamental. Há vários métodos à sua disposição que podem ser vantajosos para a terapêutica e o prognóstico dos pacientes. Várias das respostas a este questionário revelam desconhecimentos básicos práticos e teóricos, chamando a atenção para a importância de profissionais especializados nesta área e a necessidade de cursos de formação de nutrição clínica para os veterinários. Há uma relação dinâmica entre nutrição, imunidade e doença e esta área interdisciplinar de investigação necessita de uma maior cooperação entre veterinários, parasitologistas, nutricionistas, imunologistas, biólogos moleculares e profissionais de saúde pública.

Relativamente ao tema escolhido para a presente dissertação, algumas limitações impediram a realização de um estudo clínico mais completo: a) não ter sido possível comprovar na prática o tema proposto, avaliando por exemplo, efeitos nutricionais positivos em parâmetros imunológicos de cães (com resultados objectivos) o que também por falta de tempo e meios sairia fora do âmbito deste tipo de mestrado; b) o período de estágio apenas possibilitou a recolha de um pequeno número de casos de foro entérico; c) o baixo número de retornos, com os proprietários a não voltarem à consulta, impediu o seguimento completo de alguns casos; d) as restrições financeiras dos proprietários levaram à ausência de realização de exames complementares, como análises bioquímicas, biópsias e necrópsias; e) o facto do serviço de radiologia do hospital escolar não estar a funcionar de acordo com as necessidades. Todavia, os casos clínicos estudados permitiram a discussão de vários aspectos do maneio dietético das afecções gastrointestinais mais frequentes.

O estágio em Nutrição e Nutrição Clínica de Cães e Gatos foi de imenso valor técnico-prático, possibilitando aprender e consolidar os conhecimentos adquiridos, tanto em nutrição básica quanto em nutrição clínica. A prática clínica obtida durante o estágio consolida a real importância da nutrição clínica, claramente notada pelos benefícios a curto e longo prazos, tanto aos pacientes hígidos quanto aos portadores de doenças. Na busca de longevidade e saúde de cães e gatos, deve estabelecer-se: como alimentar, com o quê e quanto fornecer a cada animal. O atendimento realizado pelo Serviço de Nutrição Clínica só se torna possível através da colaboração dos Aprimorandos e pós-graduandos das demais áreas, discutindo

em conjunto o melhor manejo nutricional, medicamentoso e cirúrgico que deve ser utilizado para cada paciente. O Serviço de Nutrição Clínica tem crescido a cada ano, antes com enfoque nos internamentos e agora priorizando o atendimento de cães e gatos. Compete aos aprimorandos e estagiários da Nutrição, sob orientação do Professor Aulus Carciofi, o estudo constante na área, para a realização de novos protocolos nutricionais e melhoria das dietas já empregues no Hospital Veterinário da FCAV.

Com esta experiência, obteve-se um melhor conhecimento na área de nutrição clínica e clínica médica com o objectivo de preparar o autor desta dissertação para o mercado de trabalho em Hospitais e Clínicas Veterinárias, assim como uma maior preparação na área da pesquisa, através do acompanhamento e desenvolvimento de trabalhos nos Laboratórios de Nutrição de Cães e Gatos e de Imunoparasitologia.

V. BIBLIOGRAFIA

- Abbas, A., Lichtmann, A. & Pober, I. (2005). *Imunologia celular e molecular*. (tradução da 5ª edição). Rio de Janeiro: Editora Revinter
- Abood, S. K. & Buffington, C. A. (1992). Enteral feeding of dogs and cats: 51 cases *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201 (4), 619-622.
- Abrams, S., Hawthorne, K., Aliu O., Hicks, P., Chen, Z. & Griffin, I. (2007). An inulin-type fructan enhances calcium absorption primarily via an effect on colonic absorption in humans *Journal of Nutrition*, 137, 2208 - 2212.
- Ames, B.N. (2001). Research Update from the Purina Pet Institute for the Veterinarian *Nutritional Immunology*, 13 (1), 475, 7-20.
- Anderson, W., Gore, A. & Roos, M. (2008). Efeitos benéficos do levedo natural e da fibra de trigo integral na saúde imunológica dos cães. In *Efeitos benéficos do levedo natural e da fibra de trigo integral na saúde imunológica e digestiva dos cães*. Proplan Purina®, 4-11.
- Armstrong, P. J. (1988). Selected Aspects of Enteral and Parenteral Support. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery*, 3, 216-219.
- Artym, J. (2003) *Immunology Letters*. Research Update from the Purina Pet Institute for the Veterinarian *Nutritional Immunology*, 13 (1), 89, 9-15.
- Babcock, T.A., Dekoj, T. & Espat, N.J. (2005). Experimental studies defining ω 3 fatty acid anti-inflammatory mechanisms and abrogation of tumor-related syndromes. *Nutrition in Clinical Practice*, 20(1), 62–74.
- Bauer, J.E., (2009). Fatty Acid Metabolism in Dogs and Cats. *I International Congress of Pet Nutrition. VII Annual Symposium of Pet Nutrition*, Campinas, 7-8 Maio, pp. 7-12 Campinas:Brazilian College of Animal Nutrition.
- Bazolli, R.S. (2008). Aditivos que auxiliam a função digestiva nas rações comerciais para cães e gatos. In *IV Curso teórico-prático sobre Nutrição de Cães e Gatos*. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.
- Benno, Y., Nakao, H., Uchida, K., Mitsuoka, T. (1992). Impact of the advances in age on the gastrointestinal microflora of Beagle dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 54 (4), 703-706.
- Benyacoub, J., *Journal of Nutrition*. (2003). Research Update from the Purina Pet Institute for the Veterinarian *Nutritional Immunology*, 13 (1), 133, 1158-1162.
- Benyacoub, J. (2004). Probiotics in health and disease: Potential for pets. *Supplement to Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarians*, 26(2), 29-33.
- Benyacoub, J. (2007). Probiotics as tools to improve health: Perspective for pets. *A Supplement to Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 29 (2), 11-19.
- Benyacoub, J., Maulden G. L. C., Cavadini C., Sauthier T., Anderson R. E., Schiffrin E. J., Weid T. v. d. (2003). Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *Journal of Nutrition*, 133 (4), 1158-1162.
- Blachier, F., Mariotti, F., Huneau ,J.F. & Tomé, D. (2007). Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids*, 33 (4), 547-62.

- Brunetto, M.A., (2008a). Suporte nutricional enteral em cães e gatos hospitalizados. Apontamentos teóricos das disciplinas de Clínica das Doenças Carenciais, Endócrinas e Metabólicas.
- Brunetto M. A., (2008b). Suporte nutricional enteral, microenteral e parenteral nas afecções gastrintestinais: quando, qual e como usar. In *II Simpósio de Nutrição Clínica de Cães e Gatos - Foco em Doenças Gastrintestinais*. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.
- Brunetto M. A., (2009). Nutrição Clínica – Emergência e cuidados intensivos. *Revista Clínica Veterinária*, XIV (78), 41-46.
- Brunetto, M.A., Gomes, M.O.S., Jeremias, J.T., Oliveira, L.D. & Carciofi, A.C. (2007). Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35, s230-s232.
- Buddington, R.K. (1996). Structure and functions of the dog and cat intestine. In *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition, Proceedings Iams Nutrition Symposium*, pp. 61-74. Wilmington: Frazer Press.
- Buddington, R.K. & Sunvold, G.D. (2000). *The use of fermentable fibers to manage the gastrointestinal tract*. In G.A. Reinhart & D.P. Carey, *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition*, vol.III. Proceedings Iams Nutrition Symposium Proceedings, pp.169-181. Wilmington: Frazer Press
- Buddington, RK. (2003) Postnatal changes in bacterial populations in the gastrointestinal tract of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 64, 646-651.
- Calabrò S., Cutrignelli, M.I., Bovera, F., Carciofi, A.C., Tudisco, R., Guglielmelli, A., Piccolo, G. , (2008). In vitro evaluation of different fiber sources and potential prebiotics for dogs. In *12th congress of the european society of veterinary and comparative nutrition*. (pp. 63). Vienna: University of Veterinary Medicine.
- Carciofi, A.C. (2005). Emprego de fibras em alimentos para cães e gatos. In *V Simpósio sobre Nutrição de animais de estimação*, pp. 95-108. Campinas: Colégio Brasileiro de Nutrição Animal.
- Carciofi, A.C. (2007a). A inter-relação nutrição e doença: quando a desnutrição é causa e quando é consequência? Apontamentos teóricos das disciplinas de Clínica das Doenças Carenciais, Endócrinas e Metabólicas e de Nutrição e Alimentação de Cães e Gatos.
- Carciofi, A.C. (2007b). Continuar comendo, a importância da manutenção de um balanço calórico positivo. Apontamentos teóricos das disciplinas de Clínica das Doenças Carenciais, Endócrinas e Metabólicas e de Nutrição e Alimentação de Cães e Gatos.
- Carciofi, A.C. (2008a). Apontamentos teóricos das disciplinas de Clínica das Doenças Carenciais, Endócrinas e Metabólicas e de Nutrição e Alimentação de Cães e Gatos.
- Carciofi, A.C. (2008b) Dietas Caseiras (atualizadas) para Cães e Gatos. Fórmulas Práticas e Princípios de Utilização. Serviço de Nutrição Clínica. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.
- Carciofi, A.C. (2008c). Doença gastroentérica, preciso de uma dieta leve: o que é isso?. In *II Simpósio de Nutrição Clínica de Cães e Gatos - Foco em Doenças Gastrintestinais*. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.

- Carciofi, A.C. (2008d). Effects of six carbohydrate sources on dog diet digestibility and post-prandial glucose and insulin response. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 92, 326-336.
- Carciofi, A.C. (2008e). Manejo nutricional do cão e do gato hospitalizado. Apontamentos teóricos das disciplinas de Clínica das Doenças Carenciais, Endócrinas e Metabólicas e de Nutrição e Alimentação de Cães e Gatos.
- Carciofi, A. C. & Brunetto, M. A. (2005). Nutrição parenteral. In *Anais do I Simpósio de Nutrição Clínica de Cães e Gatos*, São Paulo, 56-61.
- Carciofi, A.C. & Brunetto, M.A. (2008). Nutritional management of the most common digestive diseases in dogs and cats. Clinical Nutrition Service, Teaching Veterinary Hospital, São Paulo State University, Jaboticabal, Brazil.
- Carciofi, A. C., Fraga, V. O. & Brunetto, M. A. (2003). Ingestão calórica e alta hospitalar em cães e gatos. *Revista de Educação Continuada do CRMV-SP*, São Paulo, 6 (1/3), 16-27.
- Carnevale, J. M., Kallfelz, F. A., Chapman, G. & Meguid, M. M. (1991) Nutritional Assessment: Guidelines to selecting patients for nutritional support. *The Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, Princeton, 13 (2) p. 255-261.
- Case, L. P., Carey, E. P., Hirakawa, D. (2000). *Canine and feline nutrition: a resource for companion animal professionals*. (2nd ed.). St. Louis: Linda P.C.
- Casserly, I., Topol, E. & Lancet, T. (2004). Research Update from the Purina Pet Institute for the Veterinarian *Nutritional Immunology*, 13 (1) 363, 1139-1146.
- Cave, N.J. (2003). Chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract of companion animals. *New Zealand Veterinary Journal*, 51(6), 262-274.
- Cave, N. J. (2008). Nutrition e Immunity. In P. Pibot, V. Biourge & D. Elliot (Eds.), *Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition* (2nd ed.). (pp.480-506). St Charles, MO USA: Royal Canin®.
- Chan, D. L., Freeman, L. M. & Labato, M. A. (2002). Retrospective evaluation of partial parenteral nutrition in dogs and cats. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 16, 440-445.
- Chew, B.P. & Park, J.S. (2004). Carotenoid action on the immune response. *Journal of Nutrition*, 134(1), 257S-261S.
- Chew, B.P., Wong, T.S., Park, J.S. & Weng B.B. (1997). The role of Dietary Lutein in the Dog and Cat. *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition. Iams Nutrition Symposium Proceedings*. pp. 547-543.
- Costa, M.T. (2007). Afecções Gastrintestinais: quando o tratamento é medicamentoso e quando é nutricional? Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.
- Cowing, B.E. & Saker, K.E. (2001). Polyunsaturated fatty acids and epidermal growth factor receptor/ mitogen-activated protein kinase signaling in mammary cancer. *Journal of Nutrition*, 131, 1125-1128.
- Croese, J. & Speare, R. (2006). Intestinal allergy expels hookworms: seeing is believing. *Trends in Parasitology*, 22 (12), 547-550.

- Cunningham, J.G. (2004). Digestão e absorção: os processos não fermentativos. In *Tratado de Fisiologia Veterinária* (tradução 3ª edição). (pp.263-287). São Paulo: Editora Guanabara Koogan.
- Deplancke, B, & Gaskins, H.R. (2001). Microbial modulation of innate defense: Goblet cells and the intestinal mucus layer. *American Clinical Nutrition*, 73 (Supl.), 1131-1141.
- Deshmukh, A. (2008). O Sistema imunológico e seu papel como um sistema protector para cães In *Sistemas de Protecção Natural em Caninos Proplan Purina®*, 1-15.
- Deshpande, S.P. (2004). Use of herbal preparations in dog foods as a therapy in parasitic infestation [abstract]. In *India Supplement to Compendium on Continuing Education for Practicing Veterinarian*, 26, 2 (A), Nestlé Purina Fórum, p.81.
- Devitt, C. M. & Seim, H. B. (2000). Esophageal feeding tubes. In J. D. Kirks *Current Veterinary Therapy - Small Animal Practice*. (13th ed). (pp. 597-599). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Duggan C., Gannon J. & Walker W.A. (2002). Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75, 789-808.
- Dzanis, D. (2003). Novel ingredients: Safety and utility. In J.L. Kvamme & T.D. Phillips, *Pet food Technology*. (pp. 57-61). Mt. Morris: Illinois.
- Elliott, D.E., Summers, R.W. & Weinstock, J.V. (2007). Helminths as governors of immune-mediated inflammation. *International Journal for Parasitology*, 37(5), 457-464.
- Else KJ. (2005). Have gastrointestinal nematodes outwitted the immune system? *Parasite Immunology*, 27(10-11), 407-415.
- Erb, K.J. (2007). Helminths, allergic disorders and IgE-mediated immune responses: where do we stand? *European Journal of Immunology*, 37(5), 1170-1173.
- Escobedo, G., Griego, L.L. & Montor, J. M. (2009). Neuroimmunoendocrine modulation in the host by helminth parasites: a novel form of host-parasite coevolution? *Neuroimmunomodulation*, 16(2), 78-87.
- Evans, M.E., Jones, D.P. & Ziegler T.R. (2003), Glutamine prevents cytokine induced apoptosis in humans colonic epithelial cells. *Journal of Nutrition*, 133, 3065-3071.
- Flemming, J. S. (2005). *Utilização de leveduras, probióticos e mannanoligossacarídeos (MOS) na alimentação de frango de corte*. Tese de Doutorado em Tecnologia de Alimentos. Universidade Federal do Paraná, Curitiba. Acedido em Março 24, 2008, disponível em <<http://hdl.handle.net/1884/2344>>
- Flohr, C., Quinnell, R.J., Britton, J. (2009). Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clinical & Experimental Allergy*, 39(1), 20-32.
- Fujiwara, R.T., Loukas, A., Mendez, S., Williamson, A.L., Bueno, L.L., Wang, Y., Samuel, A., Zhan, B., Bottazzi, M.E., Hotez, P.J. & Bethony, J.M. (2006). Vaccination with irradiated *Ancylostoma caninum* third stage larvae induces a Th2 protective response in dogs. *Vaccine*, 24 (4), 501-509.
- Gagnon, C.M.A., Koski, K.G., Conly, S., Scott, M.E. & Stevenson, M.M. (1996). Dietary vitamin A deficiency alters Th2 cytokine profiles in mice infected with a gastrointestinal (GI) nematode. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, 9, A480.

- German, A. & Zentek, J. (2006). The most common digestive diseases: the role of nutrition. In P. Pibot, V. Biourge & D. Elliot (Eds.), *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition*. (pp.92-133). St Charles, MO, USA: Royal Canin®
- Gilbert, S. & Halliwell R.E. (2005). The effects of endoparasitism on the immune response to orally administered antigen in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 106(1-2), 113-20.
- Gismondo, M.R., Drago, L. & Lombardi, A. (1999). Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 12 (4), 287–292.
- Gomes, M.O.S. (2009). *Efeito da adição de parede celular de levedura sobre a digestibilidade, microbiota fecal e parâmetros hematológicos e imunológicos de cães*. Dissertação de Mestrado em Jaboticabal, São Paulo: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.
- Grieshop, C.M. (2002). The interaction of nutrition and the immune system: the role of fatty acids, antioxidants and carbohydrates. In *Alltech's 18th annual Symposium*. (pp.481-487). Lexington: Nottingham University Press.
- Gros G.L., Schultze N., Walti S., Einsle K. & Finkelman F., (1996). The development of IgEC memory B cells following primary IgE immune responses. *European Journal of Immunology*, 26(12), 3042–3047.
- Guyton, A.C. (2006). *Textbook of Medical Physiology*, (11th ed.). Philadelphia: WB Saunders
- Hall, E. (1996). Gastrointestinal Problems. In N.C., Kelly & J.M. Will (Eds). *Manual of Companion Animal Nutrition and Feeding*. Iowa State: University Press.
- Hopkin, J. (2009). Immune and genetic aspects of asthma, allergy and parasitic worm infections: evolutionary links. *Parasite Immunology*, 31 (5), 267-273.
- Hughes, S. & Kelly, P. (2006). Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. *Parasite Immunology*, 28(11), 577-588.
- Humphreys, N.E., Xu, D., Hepworth, M.R., Liew, F.Y. & Grecis, R.K. (2008). IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *Journal of Immunology*, 180(4), 2443-2449.
- Ierna, M.X., Scales, H.E., Saunders, K.L., Lawrence, C.E. (2008). Mast cell production of IL-4 and TNF may be required for protective and pathological responses in gastrointestinal helminth infection. *Mucosal Immunology*, 1(2), 147-155.
- Ince, M.N., Elliott, D.E., Setiawan, T., Metwali, A., Blum, A., Chen, H.L., Urban, J.F., Flavell, R.A. & Weinstock, J.V. (2009). Role of T cell TGF-beta signaling in intestinal cytokine responses and helminthic immune modulation. *European Journal of Immunology*, 39 (7), 1870-1878.
- Ing, R., Su, Z., Scott, M.E. & Koski, K.G. (2000). Suppressed T helper 2 immunity and prolonged survival of a nematode parasite in protein-malnourished mice. In *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 97(13), 7078-7083.
- Jones, D.P. (2002). Redox state of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods in Enzymology*, 348, 93–112.
- Kayser, F.H. (2003). Safety aspects of enterococci from the medical point of view, *International Journal of Food Microbiology*, 88(2-3), 255–262.

- Klein, S.L. (2004). Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunology*, 26(6-7), 247-264.
- Knudsen, K., Serena, A., Canibe, N. & Juntunen, K. (2003). New insights into butyrate metabolism. In *Proceedings of the Nutrition Society*, 62, pp. 81-86.
- Koski, K.G., Su, Z. & Scott, M.E. (1999). Energy deficits suppress both systemic and gut immunity during infection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 264, 796-801.
- Koski, K.G. & Scott, M.E. (2001). Gastrointestinal nematodes, nutrition and immunity: breaking the negative spiral. *Annual Review of Nutrition*, 21, 297-321.
- Laflamme, D. (2008). O trato gastrointestinal: sua dupla função como sistema digestivo e de protecção nos cães. In *Sistemas de Protecção Natural em Caninos Proplan Purina®*, 18-35.
- Larqué, E, Molina, M.S. & Zamora, S. (2007). Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition*, 23(1), 87-95.
- Little, M.C., Bell, L.V., Cliffe, L.J. & Else, K.J. (2005). The characterization of intraepithelial lymphocytes, lamina propria leukocytes, and isolated lymphoid follicles in the large intestine of mice infected with the intestinal nematode parasite *Trichuris muris*. *Journal of Immunology*, 175 (10), 6713-6722.
- Loukas A., Bethony J.M., Williamson A.L., Goud G.N., Mendez S., Zhan B., Hawdon J.M., Bottazzi M.E., Brindley P.J. & Hotez P.J. (2004). Vaccination of dogs with a recombinant cysteine protease from the intestine of canine hookworms diminishes the fecundity and growth of worms. *Journal of Infectious Diseases*, 189(10), 1952-1961.
- Lund, E. M. (1999). 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*, 214, 1336-1341.
- Macfarlane, G.T. & Cummings, J.H. (1999). Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *British Medical Journal*, 18, 999-1003.
- Macintire, D. K. (2000). Bacterial translocation: clinical implications and prevention. In J. D. Kirks *Current Veterinary Therapy - Small Animal Practice*. (13th ed). (pp. 201-203). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
- Magalhães, T.M.L.P (2008). *Enterite linfoplasmocítica canina*. Dissertação de Mestrado. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- Martineau, B. & Laflamme, D.P. (2002). Effect of diet on markers of intestinal health in dogs. *Research in Veterinary Science*, 72(3), 223-227.
- Maulden, G.C. (2006). Health Probiotic Value for Dogs and Cats. In *The Role of Probiotics in GI Tract*. Purina Veterinary Diets - Overview of Probiotics , 10-11.
- Maulden G.C. Gore A. & Roos, M. (2008). Efeitos benéficos da aleurona de trigo na absorção de nutrientes e na saúde digestiva em cães. In *Efeitos benéficos do levedo natural e da fibra de trigo integral na saúde imunológica e digestiva dos cães*. Proplan Purina®, 12-21.
- McCowen, K.C., Bistrain, B.R (2004). Hyperglycemia and nutrition support: theory and practice. *Nutr Clin Pract* , 19(3), 235-244.

- McKay, D.M. (2009). The therapeutic helminth? *Trends in Parasitology*, 25(3), 109-114.
- Milner, J.A. (2004) Journal of Nutrition.; Research Update from the Purina Pet Institute for the Veterinarian *Nutritional Immunology*, 13 (1)134:2492S-2498S.
- Mohamed, D.A-A. & Jonathan, I.R. (2005). Mucosal Immune Response to Parasitic Infections. In J. Bienenstock, M.E. Lamm, J.Mestecky W. Strober J.R. McGhee & L. Mayer (Eds.) *Mucosal Immunology* (3rd ed.). (pp. 815-829) Boston: Elsevier Publishers.
- Mohr, A. J., Leisewitz, A. L. & Jacobson, L. S. (2003). Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 791- 798.
- Muir, W.I., Husband, A.J. & Bryden, W.L. (2002) Dietary supplementation with vitamin E modulated avian intestinal immunity. *British Journal of Nutrition*, 87, 579-585.
- Mulcahy, G., O'Neill, S., Donnelly, S. & Dalton, J.P. (2004). Helminths at mucosal barriers interaction with the immune system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(6), 853-868.
- National Research Council (1985). *Nutrient requirements of cats*. Washington: National Academy Press.
- National Research Council (2006). *Nutrient requirements of dogs and cats*. Washington, DC, USA: National Academy Press.
- Prescott, L.M., Harley, J.P. & Klein, D.A. (2002). *Microbiology*. (5th ed.). USA: McGraw-Hill.
- Pritchard, D.I., Hewitt, C., Moqbel, R. (1997). The relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitichelminths. *Parasitology*, 115 (Supl.), 33-44.
- Rabelo, R.C. (2008). A importância do intestino na recuperação do paciente crítico. In // *Simpósio de Nutrição Clínica de Cães e Gatos - Foco em Doenças Gastrointestinais*. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.
- Ramakrishnan, U. (2002). Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutrition Reviews*, 60, 46-52S.
- Rao, L., Puschner B. & Prolla T.A. (2001) Gene expression profiling of low selenium status in the intestine: Transcriptional activation of genes linked to ADN damage, *Journal of Nutrition*, 131(12), 3175-81.
- Raz, E., Tighe, H., Sato, Y., Corr, M. & Dudler, J.A. (1996). Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid ADN immunization. In *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93(10), 5141-5145.
- Reeds, P.J., Burrin, D.G., Stoll B. & Jahoor F. (2000). Intestinal glutamate metabolism. *Journal of Nutrition*, 130, 978-982S.
- Reeds, P.J. & Burrin, D.G. (2001). Glutamine and the bowel. *Journal of Nutrition*, 131, 2505s-2508s.
- Reinhart, A.G., & Davenport, M.G. (1998). Practical Applications of omega-3 fatty Acids and Fermentable fiber in Gastrointestinal Patients. In *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition, Proceedings Iams Nutrition Symposium*, pp. 21-75. Wilmington: Frazer Press.

- Remillard, R.L., Armstrong, P.J. & Davenport, D.J. (2000). Assisted feeding in hospitalization patients: enteral and parenteral nutrition. In M.S. Hand, C.D. Thatcher, R.L. Remillard & P. Roudebush (Eds.). *Small Animal Clinical Nutrition*. (4th ed.). (pp. 351-400). Topeka: Mark Morris Institute.
- Remillard, R. L.; Darden, D. E.; Michel, K. E.; Marks, S. L.; Buffington, C. A.; Bunnell, P. R. (2001). An investigation of the relationship between caloric intake and outcome in hospitalization dogs. *Veterinary Therapeutics*, 2 (4), 301-310.
- Roberfroid, M. (2007). Prebiotics - The Concept Revisited. *Journal of Nutrition*, 137, 830S-837S.
- Rocha, D. B. & Rabelo, R. C. Fluidoterapia microenteral. In R.C. Rabelo, R. C. & D.T. Crowe, *Fundamentos de Terapia Intensiva Veterinária*. (pp. 617-622). Rio de Janeiro: LF Livros.
- Rohweder, J., Runkel, N. & Fromm, M. (2003). Zinc acts as protective agent on mucosal barrier in experimental TNBS colitis. *Langebecks Archives Chir Supplement Kongressbd*, 115(Supl.), 223-227.
- Roitt, I., Brostoff, J. & Male, D. (2003). *Imunologia*. (tradução 6ª edição). Local: Editora Manole.
- Roitt, I.M. & Delves, P.J. (2006). Adversarial strategies during infection 'Roitt's *Essential Immunology*' (11th edition). (pp. 249-280). Oxford: Blackwells Publishing.
- Romagnani, S. (2004). The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*, 112(3), 352-63.
- Romeo, J., Warnberg, J., Gómez-Martínez, S., Díaz, L.E. & Marcos, A. (2008). Neuroimmunomodulation by nutrition in stress situations. *Neuroimmunomodulation*, 15 (3), 165-169.
- Saavedra, J.M. (2007). *Nutrition in Clinical Practice* Research Update from the Purina Pet Institute for the Veterinarian *Nutritional Immunology*, 13 (1), 22, 351-365.
- Saker, K.E. (2006). Nutrition and immune function. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36 (6), 1199-1224.
- Sauer, J, Richter, KK, Pool-Zobel, BL. (2007). Physiological concentrations of butyrate favourably modulate genes of oxidative and metabolic stress in primary human colon cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18 (11), 736 - 745.
- Sauter, S. N., Allenspach K., Gaschen F., Grone A., Ontsouka E., Blum J. W. (2005). Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: modulation by probiotic bacteria. *Domestic Animal Endocrinology*, 29(4), 605-622.
- Scholz-Ahrens, K.E., Schaafsma, G., Heuvel, E.v.d. & Schrezenmeir, J. (2001). Effects of prebiotics on mineral metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73, 459S - 464S.
- Schoor S.R.v.d., Reeds P.J.& Stool B. & (2002). The high metabolic cost of functional gut. *Gastroenterology*, 123, 1931-1940.

- Scrimshaw, N.S. & Giovanni, J.P.S. (1997). Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66(Supl.), 464-477.
- Seim, H. B. & Bartges, J. W. (2003). Enteral and parenteral nutrition. In T.T. Tams, *Handbook of small animal gastroenterology*. (pp. 416-462). Missouri: Saunders.
- Silva, L.P. & Nörnberg, J.L. (2003). Prebióticos na nutrição de não ruminantes. *Ciência Rural*, 33 (5), 983-990.
- Simpson, K. W. & Birnbaum, N. (2006). Fluid and electrolyte disturbances in gastrointestinal and pancreatic diseases. In S.P. Dibartola, *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders In Small Animal Practice*. (pp. 420-436). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Soeters, P.B., Hallemeesch, M.M., Bruins, M.J., van Eijk ,H.M. & Deutz, N.E. (2002). Quantitative in vivo assessment of arginine utilization and nitric oxide production in endotoxemia. *American Journal of Surgery*, 183, 480-88.
- Solomons, N.W. & Scott, M.E. (1994). Nutritional status of host populations influences parasitic infections. In M.E. Scott & G. Smith, *Parasitic and Infectious Diseases, Epidemiology and Ecology*. (pp. 101-114). San Diego: Academic.
- Stechmiller, J.K., Childress, B. & Porter, T. (2004). Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *American Journal of Critical Care*, 13(1):17-23.
- Steege, J.C., Buurman, W.A., Forget, P.P.(1997). Spermine induces maturation of the immature intestinal immune system in neonatal mice. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 25, 332-340.
- Suchner, U., Heyland, D.K. & Peter, K. (2002). Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *British Journal of Nutrition*, 87, S121-132.
- 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. (2002). Supplemental Fructooligosaccharides and Mannanligosaccharides 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*, 132, 980-989.
- Swanson, K.S. & Fahey, G.C. Jr. (2007) Prebiotics in companion animal nutrition. *Theriogenology*. Acedido em: Abr. 3, 2009, disponível em http://www.engormix.com/e_articles_view.asp?art=414
- Swerdlow, M.P., Kennedy, D.R., Kennedy, J.S., Washabau, R.J., Henthorn, P.S., Moore, P.F., Carding, S.R. & Felsburg, P.J. (2006). Expression and function of TLR2, TLR4, and Nod2 in primary canine colonic epithelial cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 114 (3-4), 313-319.
- Takeda, K., Kaisho T. & Akira, S. (2003) Toll-like Receptors. *Annual Review of Immunology*, 21, 335-376.
- Tappenden, K.A., Drozdowski, L.A., Thomson, A.B. & McBurney, M.I. (1998). Shortchain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition alters intestinal structure, glucose transporter 2 (GLUT2) mRNA and protein, and proglucagon mRNA abundance in normal rats. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68, 118-25.
- Taylor, B.C., Zaph, C., Troy ,A.E., Du, Y., Guild K.J., Comeau, M.R. & Artis, D. (2009). TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of helminth infection and colitis. *Journal of Experimental Medicine*, 206(3), 655-667.

- Teshima, E. (2003). Aspectos Terapêuticos de probióticos, prebióticos e simbióticos. In C.L.L.F. Ferreira, *Prebióticos e Probióticos: Atualização e Prospecção*. (pp.35-60). Viçosa, Minas Gerais.
- Thomas, P.G., Harn, D.A. Jr. (2004). Immune biasing by helminth glycans. *Cellular Microbiology*, 6(1), 13-22.
- Tizard, I.R. (2002). *Veterinary Immunology: An introduction*. (6th ed.). Philadelphia: WB Saunders.
- Topping D.L. & Clifton P.M. (2001). Short chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and non starch polysaccharides. *Physiological Reviews*, 81, 1031-1064.
- Uda, K., Tsujikawa, T., Ihara, T., Fujiyama, Y. & Bamba, T. (2002). Luminal polyamines upregulate transmural glucose transport in the rat small intestine. *Journal of Gastroenterology*, 37, 434 - 441.
- Urban, J.F.Jr., Steenhard, N.R., Solano-Aguilar, G.I., Dawson, H.D., Iweala, O.I., Nagler, C.R., Noland, G.S., Kumar, N., Anthony, R.M., Shea-Donohue, T., Weinstock, J., Gause, W.C. (2007). Infection with parasitic nematodes confounds vaccination efficacy. *Veterinary Parasitology*, 148 (1), 14-20.
- Urguhart, G. M., Armour J., Duncan J. L., Dunn A. M. & Jennings F. W. (1998). *Parasitologia Veterinária*. (tradução 2ª edição). Rio de Janeiro: Guanabara.
- Vanhoutte, T., Huys, G., Brandt, E., Fahey, G.C.Jr., Swings, J. (2005) Molecular monitoring and characterization of the fecal microbiota of healthy dogs during fructan supplementation. *FEMS Microbiology Letters*, 249, 65-71.
- Vogt, L.K. (2005). *Avaliação da imunocompetência e alternativas para a modulação nutricional de frangos de corte*. Tese de Doutorado em Zootecnia. 151pp. Faculdade de Agronomia - Universidade Federal do Rio Grande Sul, Porto Alegre.
- Wang, Y., Srinivasan, K., Siddiqui, M.R., George, S.P., Tomar, A. & Khurana, S. (2008). A novel role for villin in intestinal epithelial cell survival and homeostasis. *Journal of Biology and Chemistry*, 283(14), 9454-9464.
- Wapnir, R.A. (2000). Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *Journal of Nutrition*, 130, 1388-1392S.
- Warden, R.A., Noltorp, R.S., Francis, J.L., Dunkley, P.R. & O'Loughlin, E.V. (1997). Vitamin A deficiency exacerbates methotrexate- induced jejunal injury in rats. *Journal of Nutrition*, 127, 770-776.
- Wenk, C. (2006). Prebiotics in companion animals. In *Recent Advances in Pet Nutrition*. (pp. 47-55). Nottingham: University Press
- Williams, D.L., Baskin, D.G. & Schwartz, M.W. (2009). Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology*, 150(4), 1680-1687.
- Witte, MB, Barbul, A. (2002). Role of nitric oxide in wound repair. *The American Journal of Surgery*, 183, 406-412.
- Wu, G. (1998). Intestinal mucosal amino acid catabolism. *Journal of Nutrition*, 128(8), 1249-1252.

- Wu, G., Meininger, C.J., Knabe, D.A., Bazer, F.W. & Rhoads, J.M. (2000). Arginine nutrition in development, health and disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 3, 59–66.
- Xavier, R.J. & Podolsky, D.K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448, 427-434.
- Yazdanbakhsh, M., Kremsner, P.G., Ree, R.v. (2002). Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*, 296 (5567), 490-494.
- Zentek, J. (1995). Influence of diet composition on the microbial activity in the gastrointestinal tract of dogs. Effects on the microflora in the ileum chyme. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 74(1/2), 53-61.
- Zentek, J., Molitor, D., Kamphues, J. (1998). Enterococcus faecium as probiotic feed additive in dogs. *Kleintierpraxis*, 43(3), 187-197.
- Zentek, J. (2000). Bacterial flora of the canine alimentary tract - physiology, feeding influences and dietary consequences. *Kleintierpraxis*, 45, 523.
- Zentek, J., Hall, E. J., German, A., Haverson K., Bailey, M., Rolfe, V., Butterwick, R. & Day, M. J. (2002a). Morphology and immunopathology of the small and large intestine in dogs with nonspecific dietary sensitivity. *Journal of Nutrition*, 132 (6), 1652s-1654s.
- Zentek, J., Marquart B. & Pietrzak T. (2002b). Intestinal effects of mannanoligosaccharides, transgalactooligosaccharides, lactose and lactulose in dogs. *Journal of Nutrition*, 132(6), 1682s-1684s.
- Zentek, J., Marquart, B., Pietrzak, T., Balleve, O. & Rochat, F. (2003). Dietary effects on bifidobacteria and Clostridium perfringens in the canine intestinal tract. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 87(11/12), 397- 407.
- Zentek, J. (2008), Nutrition in dogs and cats with gastrointestinal problems. In *II Simpósio de Nutrição Clínica de Cães e Gatos - Foco em Doenças Gastrintestinais*. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista.
- Ziegler, T.R., Bazargan, N., Leader, L.M. & Martindale, R.G. (2000). Glutamine and the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 3, 355-362.
- Ziegler, T.R., Estívariz C.F., Jonas C.R., Gu L.H., Jones D.P. & Leader L.M. (1999) Interactions between nutrients and peptide growth factors in intestinal growth, repair and function. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 23, S174-183.
- Ziegler, T.R., Evans, M.E., Estívariz, C.F. & Jones, D.P. (2003). Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annual Review of Nutrition*, 23, 229-261.
- Ziegler, T.R, Mantell, M.P., Chow, J.C., Rombeau, J.L. & Smith, R.J. (1996). Gut adaptation and the insulin-like growth factor system: regulation by glutamine and insulin-like growth factor-I administration. *American Journal of Physiology*, 271 (G8), 66-75

VI. ANEXOS

1. Inquérito realizado em Portugal a Médicos Veterinários sobre Nutrição Clínica (Questionário)

1. Costuma avaliar o estado nutricional do animal?

- Não
- Às vezes
- Sim

1.1 Como o avalia?

2. O que faz quando o animal não come?

- aplica fluidoterapia com glicose
- espera
- utiliza sondas para alimentação

3. Quando prescreve dietas caseiras, elas são:

- balanceadas e com quantidade certa para o peso do animal
- sugere alguns alimentos sem se preocupar com a quantidade extra e se são balanceados

4. Já prescreveu dietas terapêuticas (adaptadas a cada doença do animal)?

- não
- sim, raramente
- sim, frequentemente

5. Já tratou animais com obesidade?

- não
- sim, raramente
- sim, frequentemente

5.1 Se respondeu "sim" à questão nº 5

- controla a quantidade e peso constantemente
- apenas indica uma marca de ração

6. Conhece os diferentes métodos de suporte nutricional (exemplo: nutrição enteral) utilizados nas doenças gastrointestinais?

- Sim
- alguns
- Não

6.1 Quais os que conhece?.....

6.2 Sabe quando, qual e como usar cada um deles?

- Sim
- Não

7. Já indicou/colocou uma sonda nasoesofágica?

- não
- sim, raramente
- sim, frequentemente

8. Já indicou/colocou uma sonda esofágica?

- não
- sim, raramente
- sim, frequentemente

9. Já indicou/colocou uma sonda gástrica?

- não
- sim, raramente
- sim, frequentemente

10. Já indicou/fez alimentação parenteral?

- não
- sim, raramente
- sim, frequentemente

11. Como determina as necessidades energéticas de manutenção em cães e gatos adultos?

.....

12. Como calcula a quantidade de alimento a ser administrada por dia?

.....

13. Nos locais onde trabalha (trabalhou) ou estagia, a nutrição integra a rotina médica diária como parte do tratamento médico veterinário?

- Não
- Sim

14. Os Hospitais ou Clínicas Veterinárias em que está (ou esteve) têm um critério rigoroso para o controlo do consumo de alimentos dos animais internados.

- Não
- Sim

15. Em animais hospitalizados acha que:

- a intervenção nutricional é necessária
- se houver uma terapia adequada, o apetite pode regularizar-se até 5 dias

16. Na assistência nutricional ao paciente hospitalizado, acha que se deve:

- esperar que o animal melhore para que o apetite retorne e volte a alimentar-se
- alimentar o animal para que este se sinta melhor e recupere mais rapidamente

17. De uma forma geral, acha que a maioria dos animais internados:

- ingerem alimento suficiente para atingir balanço calórico positivo
- estão em balanço calórico negativo

18. Que causas podem levar ao balanço energético negativo:

(Classifique de 1-3 por ordem decrescente de importância)

- recusa do animal em alimentar-se ou anorexia
- prescrição de jejum
- prescrição dietética incorrecta por parte do veterinário

19. Conhece algum hospital ou clínica veterinária que tenha uma área especializada de Nutrição?

- Sim, qual/onde?
- Não

20. Já sentiu necessidade em ter mais conhecimentos na área da Nutrição?

- Não
- Sim

21. Considera os seus próprios conhecimentos sobre Nutrição

- bons
- suficientes
- insuficientes

22. Já pediu a colaboração de um nutricionista veterinário?

- não
- sim, raramente
- sim, frequentemente

2. Atividades complementares durante o período de estágio curricular na FCAV

Como participante:

I Congresso Internacional e VIII Simpósio sobre Nutrição de Animais de Estimação, promovido pelo Colégio Brasileiro de Nutrição Animal, dias 7 e 8 de Maio 2009, em Campinas - SP, com 13 horas de duração

Como aluno ouvinte: em Disciplina de Pós Graduação da Unesp - Jaboticabal, “Metabolismo de lípidos em cães e gatos” ministrada pelo Prof. Dr. John E. Bauer do College of Veterinary Medicine, Universidade de Texas – EUA, nos dias 4 e 5 de Maio de 2009 com 12 horas de duração

Programa: 1- Necessidades nutricionais de ácidos graxos em cães e gatos; 2- Digestão, absorção e transporte de gorduras; 3- Metabolismo dos ácidos graxos em cães; 4- Fontes de ácidos graxos em dietas para cães e gatos; 5- Particularidades metabólicas dos gatos (ausência de delta-6 dessaturase); 6- Usos clínicos de ácidos graxos poliinsaturados em medicina veterinária; 7- Dislipidemias; 8- Uso de diacilglicerol para cães e gatos.

Assistência a apresentações de temas de Nutrição básica e clínica:

“Uso de psyllium (*plantago psyllium*) para controlo de constipação em cães”. Relatório de conclusão do programa de Aprimoramento profissional - resultado de pesquisa de Letícia Tortola (Janeiro de 2009)

“Avaliação de fontes protéicas e de tratamentos industriais da farinha de carne e ossos para cães e gatos.” Dissertação de Mestrado de Luciana Oliveira (19/01/09)

“Cromo nos ensaios de Digestibilidade de Cães e Gatos” seminário do pós-doutorando Ricardo Vasconcellos (21/01/09)

“The effect of dietary supplementation with 9-cis:12-trans and 10-trans:12-cis conjugated linoleic acid (CLA) for nine months on serum cholesterol, lymphocyte proliferation and polymorphonuclear cells function in Beagle dogs” Nunes et al. (2008) discussão do artigo (28/01/09)

“Técnicas de análise de extrato etéreo para determinação de coeficientes de digestibilidade de dietas extrusadas para cães” Carciofi et al. discussão do artigo (11/02/09)

“Análise Bromatológica” seminário de Fabiano (04/02/09)

“Relação entre o excesso de bases do alimento e pH urinário de gatos” Dissertação de Mestrado de Juliana Jeremias (16/02/09)

“Efeito da adição de parede celular de levedura sobre a digestibilidade, microbiota fecal e parâmetros hematológicos e imunológicos de cães” Dissertação de Mestrado de Márcia Gomes (18/02/09)

“Manejo Dietético em Cardiomiopatias Caninas”. Seminário de Carla Maion (Fevereiro 2009)

“Fiber” Lu Felipe discussão do artigo (12/03/09)

“Saúde Oral” - seminários de estagiárias do Serviço de Nutrição Clínica (25/03/09)

“Nutracêuticos” seminário de Gabriel (01/04/09)

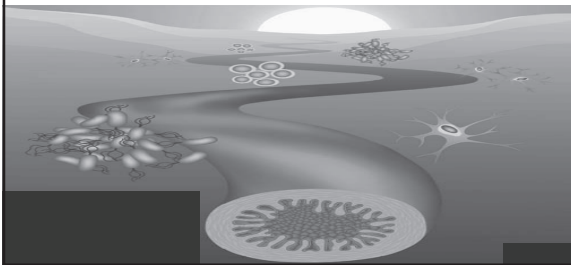
“Cognitive and behavioral assessment in dogs and pet food market applications” Zicker (2005) discussão do artigo (28/04/09)

“Hipersensibilidade Alimentar: Fatores Dietéticos Relacionados e Manejo Alimentar” palestra do Doutorando Márcio Brunetto (13/05/09)

3. Apresentação realizada pelo autor de seminário “Imunonutrição e Intestino” na FCAV (18/03/09) (ver págs. 140-145)

4. Apresentação e Discussão realizada pelo autor de Caso Clínico em Clínica Médica na FCAV (15/04/09) - Enterite linfoplasmocítica (DII) associada a sobre crescimento bacteriano (SIBO) e hipersensibilidade alimentar (ver págs. 146-151).

NUTRIÇÃO DO INTESTINO IMUNIDADE INTESTINAL E RESISTÊNCIA A PARASITAS



- 1 - A função do intestino na nutrição do animal
- 2 - O papel da dieta na nutrição do intestino
- 3 - A importância do intestino na saúde e Imunidade
- 4 - Mecanismos de resistência intestinal a microorganismos e parasitas



Interação nutrição-imunidade-doença



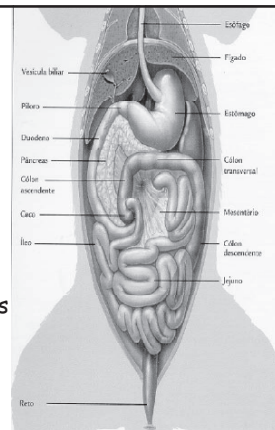
Fisiologia TGI

Sistema digestivo

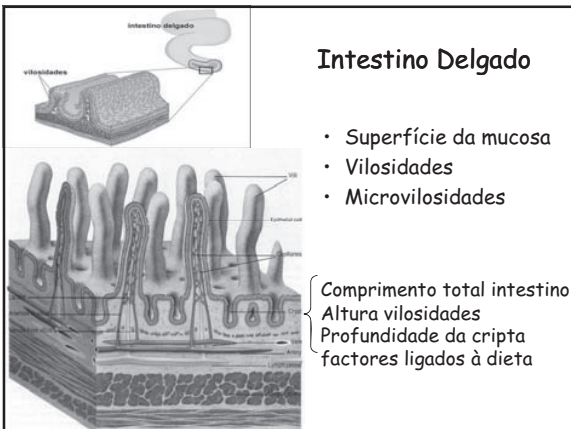
- Digestão e absorção de nutrientes

Sistema protector

- Barreiras não imunológicas
- Defesas imunológicas



Intestino Delgado



Digestão ID

processos: intraluminal e epitelial

Mucosa duodenal : digestão final (a monómeros)

Enzimas de:

- Pâncreas
- Ácidos biliares do fígado
- Células intestinais (bordadura em escova)

Enzimas pancreáticas
(digestão intraluminal)

Proteases

- tripsina
- quimotripsina
- carboxipeptidases
- aminopeptidases

Amilases

- α-amilase
- Sacarase
- Maltase
- Isomaltase
- Lactase

Lipases

- colipase
- Fosfolipase A2

Secreção pancreática (hormonas entéricas)

libertação: secretina => suco rico em bicarbonato

colecistoquinina => rico em enzimas, ↑ Ca p/ linfócitos

Digestão das gorduras

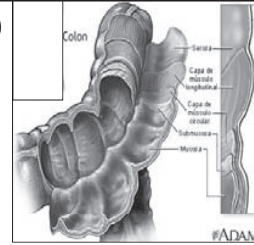
1. Digestão intraluminal
2. Solubilização micelar
3. Permeabilização do lúmen à célula
4. Resterificação intracelular
5. Formação quilomicrons
6. Transporte via circulação linfática → corrente sanguínea

- 1º emulsificação gorduras pelos Ác. Biliares → micelas
- AGL + monoglicéridos = triglicéridos → quilomicrons

TGcm solúveis em água (sem ác.biliares p/ emulsificação)
 AGCC no TGcm - processo digestão/absorção + simples via portal
 Após absorção TGcm → energia

Intestino Grosso (Cólon)

- Superfície lisa, sem vilos
- Criptas de Lieberkulin
 - ↳ lubrificação muco alcalino
 - ↳ proteção mucosa
 - ↳ inativar ácidos da fermentação



Funções:

- Absorção de água e eletrólitos (Na, K, Cl)
- Fermentação matéria orgânica não digerida e não absorvida no ID
- Armazenamento de fezes

Microbiologia TGI

População microbiana complexa - "afetada pela dieta"

Fermentação no IG

- Bactérias fermentam restos alimentares e secreções endógenas que escapam do ID
- Proporção relativa dos produtos da fermentação gerados depende:
 - ↳ Composição da microflora
 - ↳ Interações metabólicas entre bactérias
 - ↳ Nutrientes disponíveis
 - ↳ Tempo de trânsito intestinal
 - ↳ Hospedeiro (idade, estatuto imune, genética)

Bactérias residentes ► estrutura e função da mucosa intestinal

Bactérias aderentes à mucosa:

- ↳ capacidade endocítica e hidrolítica intracelular
- Melhora degradação de antígenos do lúmen intestinal:
 - regulação do sistema imune (> IgA)
 - potencial anti-inflamatório

Efeitos nutricionais no TGI

Nutrição céls.intest.	Lúmen intestinal	Via hematogena
ID enterócitos	50%	50%
IG colonócitos	70%	30%

Aporte de nutrientes no lúmen intestinal

- ↳ Nutrição próprias céls. intestinais
- ↳ Presença nutrientes : estímulo trófico p/ mucosa intestinal

Mantém integridade da mucosa - evita:

- ↳ Atrofia do intestino
- ↳ Comprometimento imune
- ↳ Translocação bacteriana

Nutrientes-chave c/ efeito direto na função do TGI

Proteínas e aminoácidos

- 50% proteína ingerida ► céls sistema digestivo
- 90% aspartato, glutamato, glutamina ► tecido intestinal

Ingestão adequada na dieta necessária p/ proteger:

- ↳ Atrofia da mucosa, c/ ↓ céls. absorção
- ↳ Alterações nas enzimas digestivas
 - ↳ ↓ Ig e céls. imunológicas intestinais
 - ↳ ↑ risco colonização e translocação bacteriana

Glutamina: aa. Condicionalm/ essencial

- ↳ 1ª Fonte energia p/ céls. ID
- ↳ Função natural barreira da mucosa intestinal
- ↳ apoptose

Glutamina + glutamato= glutationa (anti-oxidante)

Aminas bioativas

Aminas ← descarboxilação de aminoácidos pelos microrganismos TGI

- 1) **Aminas Naturais**
 - ex. putrescina, espermina e espermidina
 - indispensáveis às células
 - ↳ crescimento, renovação e metabolismo celular.
- 2) **Aminas Biogénicas**
 - ex. cadaverina, histamina, serotonina, feniletilamina
 - descarboxilação de aminoácidos por enzimas microbianas
 - presença na dieta em quantidades adequadas é importante, mas apesar de necessárias em alguns processos bioquímicos, podem causar efeitos tóxicos (em altas concentrações)
 - reflexos na integridade da mucosa e na saúde intestinal
- Apesar de efeitos indesejáveis das aminas, **Poliaminas** estimulam a síntese de DNA, RNA e proteica importantes p/ maturação da mucosa intestinal. Devido à sua rápida absorção no ID, a produção microbiana de poliaminas é relevante p/ o fornecimento desses compostos à mucosa do IG

Carboidratos Indigeríveis (Fibras) e Prebióticos

- Fibras dietéticas - não digeríveis pelas enzimas digestivas animais
- Fibras fermentáveis - digeridas pelas bactérias íleo/cólon (enzimas bacterianas)
- Fermentação de bactérias → AGCC
 - Ácidos graxos de cadeia curta (AGCC):
 - energia para colonócitos (4,5 x mais que glicose)
 - ↑ absorção de Na e H₂O pela mucosa (ATP)
 - desenvolvimento da mucosa
 - ↑ síntese protéica e absorção nutrientes
 - pH conteúdo intestinal → ↓ translocação bacteriana
 - + Butirato - efeitos na função directa dos AGCC na modulação da imunidade da mucosa do TGI

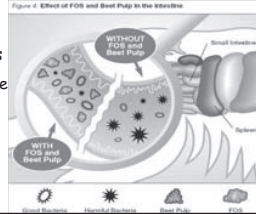
Características gerais fibras dietéticas

Fibras solúveis	Fibras insolúveis
hidrossolúvel	Não hidrossolúvel
Absorve água - gel viscoso	Adsorve água - não viscoso
↓ Esvaziamento gástrico	Controla trânsito intestinal
↓ Absorção de nutrientes	↑ Volume fecal
Fonte de AGCC	↑ motilidade cólon

- Fibras mto. solúveis: pectinas, gomas, psyllium
 Fibras insolúveis: celulose, frutose
- Fibras fermentáveis - substrato AGCC
 Butirato > acetato > propionato
 (efeito da dieta depende do tipo de AGCC e [] produzidos)

Prebióticos

- Fibras selectivamente fermentadas por:
 ↑ Lactobacilos, Bifidobacterium, Eubacterium, Bacterioides
 ↓ Salmonella, Clostridium, E.Coli
- Fibras prebióticas:
- Oligossacarídeos (inulina, frutose)
 - Pectina
 - Amido resistente
 - Mananoligossacarídeos (MOS)
 - Frutooligossacarídeos (FOS)
- Vantagens:**
- Absorção Ca da dieta e outros minerais
 - Prebióticos + fibras dietéticas → saúde
 - ↓ Lípidos do sangue e colesterol
 - ↓ constipação
 - Auxílio em diarreia e inflamação TGI
 - Substrato p/ AGCC



Ácidos Gordos essenciais

- Ácido Linoleico e Ác. Araquidónico - membrana céls. intestinais
- Estrutura polinsaturada → fluidez /permeabilidade - tight junctions

Funções

- Céls. Mucosa intestinal → barreira protectora
- AG nas membranas celulares
- síntese mensageiros das células e mediadores da inflamação
- função imunológica intestinal

Minerais

- Zinco**
- Digestão apropriada e uso proteína dieta
 - Papel no crescimento celular e replicação
 - Função imunológica
 - Antioxidante - protege vs peroxidação lipídica
 - ↓ Zn → absorção deficiente gorduras → lípidos nos enterócitos
 - ↓ absorção vit. A e β-caroteno
- Selénio**
- Protecção TGI vs carcinogénese
 - Co-factor no sistema antioxidante da glutathione
- Níveis Zn + Se dietéticos ↑ actividade metabólica mucosa intestinal (propriedades digestivas e protecção)

Vitaminas

- Vit. A**
- integridade céls epiteliais e função imunológica
 - Deficiências ↓: comprometimento intestinal e imune
 - ↑ risco diarreia
- Vit. E**
- principal antioxidante lipídico solúvel
 - Crucial integridade mucosa
 - Manutenção função imunológica associada ao intestino
 - Níveis vit. E adequados p/ prevenir sintomas de deficiência: Podem não ser adequados para manter os sistemas de protecção:
 - lesões neuromusculares
 - Anomalias testiculares
 - Degenerescência retina
 - Reabsorção fetal
- Vits. complexo B - hidrossolúveis**
- B8 (biotina) - turnover celular normal + função imunológica
 - B9 (folato) - protecção risco cancer colorectal
 - B1 (tiamina) - função digestiva normal (p/ activação enzimas intestinais)

TGI sistema natural de proteção

Gut Health and Immunity

-Bioactive Food Factors-

1. Anti-tissue oxidative stress and Anti-inflammatory



(Small intestine and villi)

3. Molecular allergology of food allergen

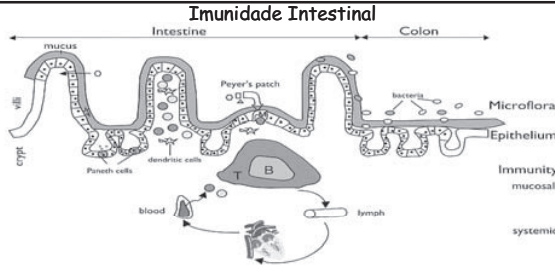
2. Enhancement of innate immunity



4. Intestinal absorption of bioactive compounds

GALT Tecido Linfóide Associado ao Intestino
 Intestino > órgão imunológico do corpo
 70-80% sistema imunológico organismo - Intestino
 25% submucosa e mucosa intestinal - tecido linfóide

Imunidade Intestinal



- Tecido Linfóide - linfócitos → AC
- Placas de Peyer > dos tecidos linfóides mucosos

Componentes p/ reação imunológica

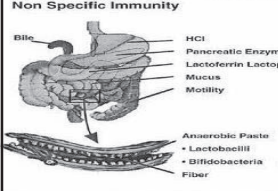
- } céls. B
- } céls. T
- } céls dendríticas

Cél.B → plasmócitos → AC (Ig)
 Céls dendríticas - céls apresentadoras de AG (CPA) Céls.M (Microobras) - CPA
 AG → cél.T

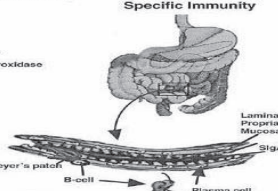
Componentes do Sistema Imunológico - Tipos de Imunidade

Natural (AG não específica)	Adaptativa (AG adquirido ou específico)		
	Celular	Mediada por células (céls. T e B)	Humoral
Macrófagos Barreiras não específicas	Células T Th (CD4+) Céls. helper Th1(IL-2,TNF,INF- α) Th2(IL-4,IL-10,IL-13)	Células B Tc (CD8+) Céls. citotóxicas/ supressoras	Mediada por AC IgA, IgE, IgG, IgM

Non Specific Immunity



Specific Immunity



TGI

70-80% céls produtoras IgA
 + 60% Ig/dia - IgA intestinal

plasmócitos na mucosa intestinal
 ↓
 IgA secretória

Proteção do intestino vs bactérias/vírus

Modo ação IgA :
 dentro e fora da célula intestinal

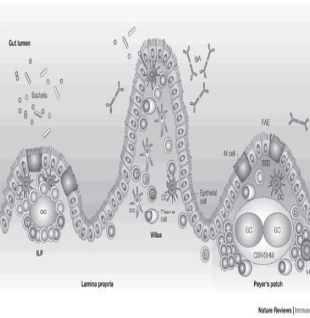
- Evitar aderência microrganismos - superfícies mucosas

Exclusão imunológica

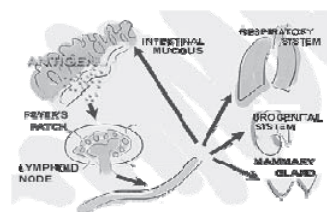
IgA

Vírus
 Bactérias
 AG estranho

célula → lúmen intestinal



Estimulação sistema imunológico no TGI



Apresentação AG na mucosa intestinal → síntese AC
 • Reações 2^{as} em locais imunes doutras mucosas
 ex. cél.B → mama → secreção IgA, Ag - específico no leite
 Proteção ao lactente vs patógenos intestinais

Microflora do TGI

3 grupos Bactérias no intestino

- 1º potencialm/ patogénicas
Clostridium, Staphylococcus, Salmonella
 { invadem mucosas
 { Toxinas → diarreia
 { activam carcinogenos intestinais
- 2º promotoras saúde
 Bifidobactérias, Lactobacilus
 { Proteção vs infeção
 { em Adultos: > responsável função barreira TGI
 { > estímulo função imunológica saudável

Mecanismos proteção imunidade do animal

- ↓ pH colónia bacteriana ▶ ↓ bactérias patogénicas ▶ ↓ absorção tóxicos
- Produção **AGCC** quando fermentam fibras dietéticas
 { turnover / proliferação celular
 { efeito trófico no epitélio intestinal
 { ↑ superfície absorção

Microbiota GI

-> desenvolvimento normal Sistema Imune hospedeiro

Animais gnotobióticos - não criam microflora GI normal
 → não desenvolvem sistema imune normal

Eubiota - efeitos protectores adicionais directos/indirectos

- Acção competitiva vs potenciais invasores - evita adesão epitélio GI
- ↑ expressão glicoconjugados epiteliais específicos superfície lúmen (receptores selectivos p/ adesão de bactérias)
- → Camada de muco (defesa) - céls. epiteliais intestino
- Modulam reacções imunológicas específicas
- Indução **tolerância oral** a AG alimentares (≠ alergia/hipersensibilidade alimentar)

Tolerância Oral

Resposta imunitária aos antígenos da dieta

Bases imunológicas para a tolerância oral

- Indução IgA
- Apoptose cél.T
- Anergia
- Imunosupressão
- Retenção linfócitos AG específicos capazes resposta invasores
- Troca isotipos de AC p/ IgM, IgE, IgG
- produção de citocinas inflamatórias (INF- α , IL-6, IL-12)

Perda da tolerância aos antígenos da dieta

1. Inflamação mediada por céls. locais
estímulo crónico → infiltração linfócitos → IBD
2. Produção de isotipos de AC locais ≠ IgA:
produz IgE → conduz mastócitos → hipersensibilidade intestinal
Alergia alimentar com sinais GI (vômito/diarreia)
3. Produção sistémica de AC : IgE circulantes
conduz mastócitos → hipersensibilidade dérmica

Prebióticos / Probióticos

Prebióticos

Alimentos específicos providos p/ influenciar microflora GI
 - carboidratos não digeridos
 ↑ crescimento bactérias benéficas

Probióticos

- Microrganismos vivos benéficos consumidos através alimentos
- influenciam indicadores de saúde e da função imunológica

ex. cepas Probióticas lactobacilos

→ expressão genes MUC 2 e 3

↑ secreção muco cólon

↓ aderência E. Coli patogénica

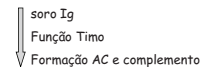
alteração flora natural c/ AB ▶ ↑ bactérias patógenas → colite

Regulação Nutricional da Imunidade

Nutrientes essenciais moduladores função imune

Proteínas e Aminoácidos

- formas imunidade afetadas má nutrição energético-proteica
- Dietas com proteínas fraca qualidade:
- Sinais deficiência proteica

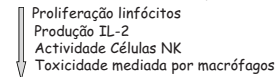


Ácidos Gordos Essenciais

Óleo de peixe - fontes ricas em $\omega 3$ e $\omega 6$

Consumo adequado ↓ alterações inflamatórias e auto-ímmes

- Dietas ricas AG $\omega 3$ - efeitos benéficos na supressão de:



Nutrientes Antioxidantes

Radicais livres - compostos mto. Reativos → danificam compostos DNA, Proteínas, gorduras

Antioxidantes

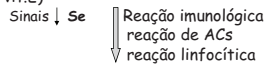
reação c/ radicais livres ↓ reativos ↓ efeitos nocivos

papéis vitais manutenção SI e apoio sua função protetora

Vitamina E

- Elimina RC da fração solúvel na gordura das céls.
- Estabiliza membranas celulares
- Sinais ↓ vit.E ↓ poder eliminação linfócitos/leucócitos
 ↓ reação linfócitos T
 ↓ Função fagocítica

Selénio (associado vit.E)



Vitamina C

ácido ascórbico na dieta

impacto na fração hidrossolúvel de componentes celulares

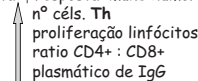
deficiência vit.C - efeitos adversos na função imunológica

sintomas ↓ vit. C = sinais ↓ vit. E

β - caroteno

Um dos mto carotenóides c/ actividade antioxidante

na dieta ↑ resposta imune humoral e celular (cães)



Vits. B

B6 (piridoxina) - deficiência ↓ imunidade mediada por céls.

B9 (ác. Fólico) e Vit. **B12** ▶ ↓ Replicação celular

Deficiências: atrofia Timo
 ↓ Formação AC
 ↓ imunidade mediada por céls

Minerais

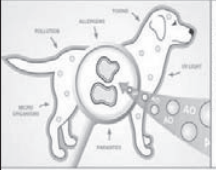
Zinco
 + essencial p/ desenvolvimento/ manutenção SI
 e p/ funções fagocíticas
Zn → + 100 metaloenzimas

- Sinais deficiência **Zn**
 - reacção humoral e função céls. B
 - estrutura/função Timo
 - função fagocítica
- Excesso tb. prejudica na reacção imune

Ferro

- Sintomas ↓**Fe**
 - poder de eliminação de leucócitos/ linfócitos
 - função céls. B
- estrutura/função Timo

Resistência intestinal a microrganismos e parasitas



Parasitismo intestinal
 mecanismo → perda de Tolerância Oral
 Conduz a resposta humoral exagerada
 c/ ↑ produção IgE

Papel dos parasitas na regulação da resposta alérgica à comida


- Infecção prolongada de helmintes intestinais
 ↑ citocinas anti-inflamatórias (IL-10) ► ↓ alergia
- Resposta hospedeiro ao parasita → predisposição à alergia
- Forte resposta anti-inflamatória reguladora
 desafio imune prolongado
- Gatos - papel parasitismo e outras infecções
 no desenvolvimento da hipersensibilidade alimentar - a definir...

Teoria da Higiene (Yazdanbakhsh et al, 2007)
 NeuroEndocrinoImunomodulação no hospedeiro pelos helmintes (Galileo et al, 2009)
 "uma nova forma de co-evolução hospedeiro - parasita?"...

Imunidade contra infecções por helmintes e protozoários GI

Imunidade inata
 Imunidade adquirida

- Imunidade humoral
 - Eosinófilos e destruição de parasitas
- Imunidade mediada por células



Mecanismos de reacção contra helmintes intestinais
 Produção IgE mediada por céls. Th2
 nemátodos → resposta Th2 ► níveis IgE e nº eosinófilos ↑
 sinais hipersensibilidade tipo I

- Vermes → AG na mucosa intestinal
- AG de helmintes + IgE ligados a mastócitos → desgranulação
- libertação moléculas vasoactivas e proteases →
- Contração musculo liso e ↑ permeabilidade vascular
- efluxo no lúmen intestinal → expulsão vermes
- Desgranulação mastócitos → moléculas quimiotáxicas
- Infiltração de eosinófilos no local invasão

Nutrição Microenteral

e eu vou continuar comendo ração?

Importância Intestino na recuperação paciente crítico

Objectivos Fluidoterapia
 ↑ máximo o fluxo sanguíneo GI p/ :

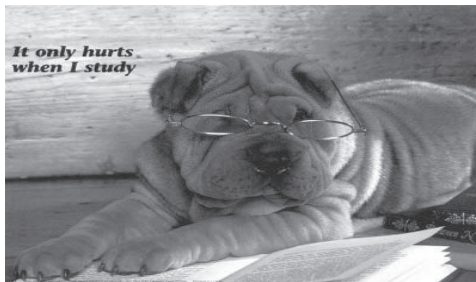
- protecção mucosa do processo degenerativo e disfunção mecânica
- Prevenção alteração do sistema enzimático
- Preservar a integridade imunitária do intestino

Vantagens:
 Fluido, electrólitos, nutrientes facilm/ absorvíveis
 Estimulo mecânico do TGI - Funcionalidade e integridade
 Previne atrofia trato digestivo
 Estimulação imunológica: IgA
 Previne translocação bacteriana
 Apoio à nutrição parenteral e < custo

Via digestiva, em bolus ou infusão constante
 1as. 12h pós-stress até aceitação nutrição enteral
 (volume - 0,05 ml/kg/h → 1-2 ml/kg/h por 24-48h)



CASO CLÍNICA MÉDICA



- Shar Pei, canídeo, macho, 5 anos, 15 Kg

ANAMNESE



- Diarreia dura há 6 meses
- fezes volumosas, por vezes aquosas, cor acastanhada, sem sangue.
- frequência de defecação aumentou não tem tenesmo, mas tem flatulência
- Perdeu peso (4 Kg) desde o início da diarreia
- Alimentação: ração para cão, alimentos não indicados. Menos apetite. Manteiga agravou a diarreia.

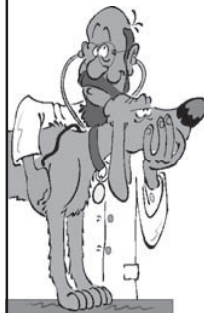


ANAMNESE



- Vômito pouco frequente.
- Vacinado há 6 meses
- Vermifugação: pirantel há 4 meses
- Dieta hipoalergénica (queijo+arroz): melhorou a qualidade das fezes durante 6 semanas e depois piorou.
- Comportamento: menos activo, não brinca com as crianças.

EXAME FÍSICO



- Frequência cardíaca: 110/min(60-120)
- Frequência respiratória: 20/min (10-40)
- Pulso: 110/min (60-120)
- Temperatura: 38,5°C (37,8-39,2 °C)
- Mucosas: rosadas
- Linfonodos: normais
- Pelagem seca
- Palpação abdominal: normal
- Auscultação: cardíaca e pulmonar normais
- Exame rectal: doloroso

LISTA DE PROBLEMAS

- DIARREIA CRÓNICA
- PERDA DE PESO
- VÔMITO



Diarreia

Sinais	Intestino Delgado	Intestino Grosso
Alimento	Não digerido	Digerido
Frequência	Aumento 3 a 5 vezes	Aumento 5 a 10 x
Perda de peso	Acentuada	Rara
Flatulência	Presente	Rara
Motilidade	Normal	Aumentada
Volume de fezes	Aumentado	Diminuído
Sangue	Melena rara	Hematoquezia
Esteatorreia	Presente	Ausente
Muco	Ausente	Presente
Tenesmo	Ausente	Presente
Vômito	Pode existir	Pode existir

Diagnósticos Diferenciais

DIARREIA CRÓNICA

- Parasitose intestinal
- Intolerância alimentar
- Insuficiência pancreática exócrina (IPE)
- Sobrecrecimento bacteriano intestinal(SIBO)
- Doença Inflamatória intestinal (IBD)

Diagnósticos diferenciais

Diarreia crónica de Intestino Delgado

- Intolerância alimentar ou alergia
- Parasitismo intestinal
 - *Giardia sp.*
 - *Cryptosporidium parvum*
 - *Isospora sp.*
 - *Toxocara canis*
 - *Ancylostoma caninum*
 - *Trichuris vulpis,*
 - *Dypilidium caninum*
- Enteropatia por resposta a antibioterapia

Diagnósticos diferenciais Diarreia crónica de Intestino Delgado

- IBD (Inflammatory Bowel Disease)
 - Enterite linfoplasmocítica
 - Enterite eosinofílica
 - Atrofia idiopática das vilosidades
 - Enterite purulenta
- Hemorragia do trato digestivo
- Histoplasmose do trato alimentar
- Linfangietasia intestinal
- Invaginação crónica
- Neoplasia
 - Adenoma/ Adenocarcinoma
 - Linfoma

Diagnósticos diferenciais Diarreia crónica de Intestino Delgado

- Enteropatias não comuns
 - enteropatia crónica
 - ectasia severa das criptas da mucosa
 - edema severo da mucosa
- SIBO (por *Clostridium sp.*)
- IPE (Insuficiência Pancreática Exócrina)

Diagnósticos Diferenciais

• VÓMITO

- Trato gastrointestinal:
 - gastrite aguda
 - gastrite crónica
 - enteropatia
 - neoplasia GI
 - obstrução/oclusão GI
- receptores periféricos
- doença central

Diagnósticos Diferenciais

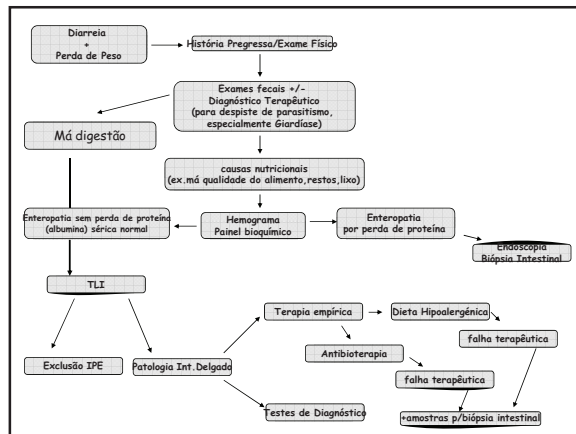
- PERDA DE PESO
 - problemas na dieta
 - anorexia
 - uso excessivo de calorías
 - perda de proteína: urina (albumina) trato GI (parasitismo, enteropatia com perda de proteína)
 - perda de glucose: *diabetes mellitus*
 - doença cardíaca
 - Insuficiência Renal Crônica (IRC)
 - neoplasia

PLANO DE DIAGNÓSTICO




DIARREIA CRÔNICA
PERDA DE PESO
VÔMITO

- Análises de rotina: Hemograma/Bioquímica Sanguínea
- Coprologia - Exame Fecal
- Rx simples abdominal
- Endoscopia alta + biópsia + aspirado duodenal
- TLI
- Cobalamina/Folato séricos



RESULTADOS


HEMOGRAMA



Hemácias	6x10 ⁶ /µl	(5,5-8,5)
Ht	37%	(37-55)
Hb	13,2g/dl	(12-18)
VCM	68 fl	(60-77)
HCM	22 pg	(19,5-24,5)
CHCM	35 g/dl	(32-36)
Reticulócitos	0,4%	(0-1)
Plaquetas	280x10 ³ /µl	(200-500)
Leucócitos	17,5x10 ³ /µl ↑	(6-17)
Basófilos	0	(raro)
Eosinófilos	0 ↓	(2-10)
Neutr segm	92 ↑	(60-77)
Neutr não seg	2	(0-3)
Linfócitos	5 ↓	(12-30)
Monócitos	1	(3-10)

RESULTADOS

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA




Ácidos biliares(jejum)	4 µmol/L	(<15)
Bilirrubina	0,17 mg/dl	(0-0,2)
Cálcio	2,0 mmol/L	(2,3-3,0)
Cloro	109 mmol/L	(95-115)
Colesterol	124 mg/dl	(70-150)
Creatinina	0,72 mg/dl	(<1,6)
Glucose	77,4 mg/dl	55-130)
Fosfato	1,2 mmol/L	0,8-2,0
Sódio	142 mmol/L	140-155
Potássio	3,9 mmol/L	3,5-5,5
Proteína total ↓	5,4 g/dl	(6,6-8,4)
Albumina ↓	2,0 g/dl	(2,2-4,6)
Globulina ↓	3,4 g/dl	(2,2-4,8)
Ureia	22,2 mg/dl	(20-65)
Fosfatase alcalina	132 U/L ↑	(14-71)
ALT	25 U/L	(44-59)
AST	35 U/L	(37-47)

RESULTADOS

- **Urianálise**
 - cor amarela, transparente
 - pH 6,9 (6,0-7,1)
 - glucose: neg (neg)
 - bilirrubina: 0 (0-indícios)
 - sangue: neg (neg)
 - densidade: 1,037 (>1,025)
 - corpos cetónicos: neg (neg)
 - proteína: neg (neg de densidade <1,035; 2+ se densidade >1,035)
 - sedimento: cristais oxalato raros

EXAMES COMPLEMENTARES RESULTADOS

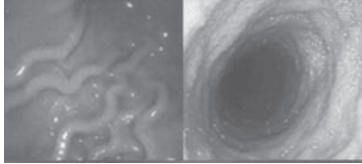
- Rx simples abdominal - normal
- Coprologia - negativa
- "Serum trypsin-like immunoreactivity"
TLI - 11 µg/L (>5)
- Cobalamina/Folato séricos
 - cobalamina 200 pg/ml (200-400) ↓
 - folato 24 pg/ml (5-13) ↑



EXAMES COMPLEMENTARES

• ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL

- Estômago: normal
- Duodeno: parede rugosa/avermelhada aparência ligeiramente granular e friável. Sem erosões ou úlceras.



RESULTADOS

• ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL

- BIÓPSIAS:

Estômago: infiltração ligeira de linfócitos e plasmócitos

- gastrite linfoplasmocítica ligeira

Duodeno: infiltração moderada a severa de linfócitos e plasmócitos

- duodenite linfoplasmocítica moderada

- ASPIRADO DUODENAL:

Negativo para Giardia

Cultura quantitativa 10^9 UFC/ml

IBD Sinais clínicos

- Diarreia
- Alteração apetite (polifagia, diminuição de apetite ou anorexia)
- Perda de peso
- Vômito bilioso
- Hematemese
- Hipoproteinemia ou ascite
- Diarreia de intestino delgado (grande volume, aquosas, melena)
- Ansas intestinais espessadas
- Diarreia de intestino grosso (hematoquezia, mucóide, tenesmo)
- Dor ou desconforto abdominal
- Aumento borboríngos e flatulência

Patogenia IBD

Etiologia

Desconhecida. Provavelmente multifatorial:
Susceptibilidade genética
Factores ambientais (flora bacteriana residente)
Sistema imunológico da mucosa intestinal

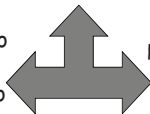
Hipótese + consistente:

Perda da tolerância imunológica face à flora bacteriana normal do intestino, o que conduz a uma reacção imunitária anómala ao microambiente intestinal.

Doenças concomitantes

Enterite linfoplasmocítica IBD

Sobrecrecimento Bacteriano no Intestino Delgado




Hipersensibilidade alimentar

SIBO Sinais clínicos


- Diarreia intermitente
- Perda de peso crónica
- Polifagia
- Picacismo
- Coprofagia
- Fezes líquidas
- Vômito
- Borboríngos
- Flatulência

DIAGNÓSTICO



- Enterite linfoplasmocítica (IBD) associada a
- Sobrecrecimento Bacteriano (SIBO) - possível hipersensibilidade alimentar


TRATAMENTO Terapêutica Médica



- Corticoterapia
Prednisona ou prednisolona
Início : 2mg/Kg VO BID - 4 semanas
5ª semana : 1,5 mg/Kg VO BID - 4 sem
9ª semana : 1 mg/Kg VO BID - 4 sem
13ª semana : 0,5 mg/Kg VO BID - 4 sem

Imunossuppressores

- **Azatioprina** 1-1,5 mg/Kg VO SID até estabilização → ½ dose
Terapêutica adjuvante na IBD severa ou refratária (prednisolona+ metronidazol + azatioprina)
- **Ciclofosfamida** 50 mg/m² VO por 4 dias e 3 dias de descanso
Efeitos 2.ários:
Mielossupressão (hemogramas regulares)
Cistite hemorrágica (principalmente cães)
- **Metronidazol**
10-20 mg/Kg VO BID 2-3 sem.
Agente anti-protozoário
Inibe a imunidade mediada por células
Largo espectro contra anaeróbios
↑ níveis dos enzimas da bordadura em escova
↑ absorção de nutrientes pelo intestino (glucose e aminoácidos)
- Inclusão Ω3 (acção anti-inflamatória intestinal)



Terapêutica dietética




- 2 objectivos principais:
 - Providenciar os requisitos nutricionais adequados
 - Fornecer alimentos altamente digeríveis
- Tratamento dietético - importante pilar no manejo de todas as IBD.
- Nalguns tipos (enterite linfo-plasmocítica moderada): modificação dietética permite a resolução parcial ou total dos sinais clínicos e das lesões histológicas
- **Manejo dietético continuado permite manter a IBD controlada quando se reduz a terapêutica médica**

NUTRIÇÃO CLÍNICA

Dieta de eliminação - hipolergénica

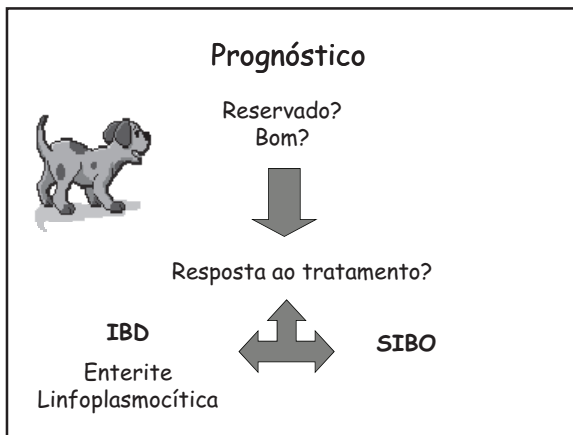
- Melhorias no estado nutricional do animal
- Repouso intestinal
- Alterações na motilidade intestinal
- Alterações na composição da flora
- Alterações na morfologia e funções da mucosa intestinal
- ↓ quantidade de substratos não absorvíveis
 - no intestino
 - } Diarreia osmótica
 - } SIBO
 - } Estímulo antigénico sobre a mucosa
- **Dieta caseira**
75% batata
25% carne de carneiro
- **Ração Intestinal** Royal Canin®
↓ nível lipídico
fibras ↑ digestíveis
proteínas parciais/ hidrolisadas



Diets intestinais		
CATEGORIA DA DIETA	DIETAS COMERCIAIS	PROTEÍNA/CARBOHIDRATOS/ FIBRA/OUTROS
Hipoalergénica (Novas fontes de proteína e carboidratos)	Hills canine d/d (húmidos e secos)	Hills húmido: peixe branco ou borrego & arroz; seco: ovo & arroz, pato & arroz, salmão & arroz
	Eukanuba response formula FP, KO (húmidos e secos)	Eukanuba húmido/ seco : peixe gato, arenque & batata, canguru & aveia.
	IVD canine limited ingredient diets (húmidos e secos)	IVD: coelho, borrego, peixe branco, veado ou pato e batatas.
	Royal canin waltham diets canine selected protein (húmidos e secos)	Walthman húmido: borrego & arroz; secos: peixe gato & arroz, capelina & tapioca.
	Purina CNM HA formula/ canine and purina CNM LA formula/ canine (secos)	Purina HA seco: proteína de soja modificada e amido de milho ; LA seco: salmão, truta & arroz

Diets intestinais		
CATEGORIA DA DIETA	DIETAS COMERCIAIS	PROTEÍNA/ CARBOHIDRATOS/ FIBRAS/ OUTROS
Alta digestibilidade (pouca gordura e poucos resíduos)	Hills canine i/d húmido e seco	Hills húmido & seco: fibra de soja (fibra solúvel)
	Eukanuba low residue/ canine (seco) (fórmula intestinal)	Eukanuba polpa de beterraba, frutoligosacáridos (FOS), óleo de peixe
	IVD canine neutral formula (seco)	IVD neutral: peixe & batatas, farelo e casca de aveia, FOS.
	IVD sensitive formula (húmido e seco)	IVD sensitive húmido: frango, ovo, queijo fresco, farelo de aveia e fibra solúvel, FOS; seco: borrego, arroz & batatas, fibra de ervilha (misturada), FOS.
	Royal canin galthman canine low fat diet (húmido e seco)	Waltham húmido: peixe, carne & arroz, celulose em pó; seco: celulose (fibra insolúvel), proteína de soja & arroz.
	Purina CNM canine EN formula (húmido e seco)	Purina húmido: carne de vaca, arroz, ovo, gema arbica, triglicéridos de cadeia média e óleo de peixe; seco: arroz & milho, fibra, MCT e óleo de peixe.

Diets intestinais		
CATEGORIA DA DIETA	DIETAS COMERCIAIS	PROTEÍNA/CARBOHIDRATOS/ FIBRA/OUTROS
Rica em fibra (pouca gordura e muita fibra)	Hills canine w/d (húmido e seco)	Hills w/d húmido: fibra de celulose (fibra insolúvel); seco: casca de amendoim (fibra insolúvel)
	Hills canine r/d (húmido e seco)	Hills r/d húmido: celulose (fibra insolúvel); seco: cascas de amendoim (fibra insolúvel)
	IVD canine hifactor formula (húmido e seco)	IVD húmida: celulose, farinha de arroz & fibra (mistura de fibras), FOS, óleo de peixe
	Royal canin waltham canine High fiber diet (seco)	Waltham: farelo de trigo & celulose (mistura de fibras)
	Purina canine DCO formula (seco)	Purina DCO seco: polpa de beterraba, fibra de ervilha (mistura), óleo de peixe
	Canine OM formula (seco e húmido)	Purina OM húmido: fibra de ervilha & polpa de beterraba (mistura); seco: celulose, glúten de trigo (mistura)



Bibliografia

- Ettinger, S. J. and Feldman, E. C. (2000). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of dog and cat*, 5th Edition, WB Saunders Company
- Nelson, R. W. e Couto, C. G. (2003). *Small Animal Internal medicine*, 3rd Edition, Mosby Inc.
- Tennant, B (2005). *BSAVA small animal formulary*, 5th Edition, British Small Animal Veterinary Association
- Jain, N. C. (1993). *Essentials of veterinary hematology*, Febinger
- Hall, E. J. ; Simpson, J. W. ; Williams, D. A. (2005). *BSAVA Manual of canine and feline gastroenterology 2nd Edition*, British Small Animal Veterinary Association
- Case, L. P. ; Carey, D. P. ; Hirakawa, D. A. (2000). *Canine and Feline Nutrition, a resource for companion animal professionals*, 2nd edition, Leighann Daristotle
- Gruffydd-Jones, T. J. (2006) *Inflammatory bowel disease - current concepts in etiology and control*, Hill's european symposium on advance in feline medicine

5. Sistema de avaliação de Escore de Condição Corporal (ECC) em cães

SUBALIMENTADO	1	Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e todas as saliências ósseas visíveis à distância. Não há gordura corporal discernível. Perda evidente de massa muscular.	
	2	Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Não há gordura palpável. Algumas outras saliências ósseas podem estar visíveis. Perda mínima de massa muscular.	
	3	Costelas facilmente palpáveis podem estar visíveis sem gordura palpável. Visível o topo das vértebras lombares. Os ossos pélvicos começam a ficar visíveis. Cintura e reentrância abdominal evidentes.	
IDEAL	4	Costelas facilmente palpáveis com mínima cobertura de gordura. Vista de cima, a cintura é facilmente observada. Reentrância abdominal evidente.	
	5	Costelas palpáveis sem excessiva cobertura de gordura. Abdômen retraído quando visto de lado.	
SOBREALIMENTADO	6	Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura gordura. A cintura é visível quando vista de cima mas não é acentuada. Reentrância abdominal aparente.	
	7	Costelas palpáveis com dificuldade; pesada cobertura de gordura. Depósitos de gordura evidentes sobre a área lombar e base da cauda. Ausência de cintura ou apenas visível. A reentrância abdominal pode estar presente.	
	8	Impossível palpar as costelas situadas sob cobertura de gordura muito densa ou palpáveis somente com pressão acentuada. Pesados depósitos de gordura sobre a área lombar e base da cauda. Cintura inexistente. Não há reentrância abdominal. Poderá existir distensão abdominal evidente.	
	9	Maciços depósitos de gordura sobre o tórax, espinha e base da cauda. Depósitos de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal evidente.	

O SISTEMA DE AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO CORPORAL foi desenvolvido no Centro Nestlé Purina de Pesquisa e Desenvolvimento (Nestlé Purina Pet Care Center) e foi validado tal como documentado nas seguintes publicações:
 Hawby D, Bartges J.W., Moyers T, et. al. Comparison of body fat estimates by dual-energy x-ray absorptiometry and deuterium oxide dilution in client owned dogs. *Compendium* 2001; 23 (9A): 70
 Laflamme DP. Development and Validation of a Body Condition Score System for Dogs. *Canine Practice* July/August 1997; 22:10-15

(adaptado de Laflamme, 2008)

6. Escore Fecal

0 - fezes líquidas;

1 - fezes pastosas e sem forma;

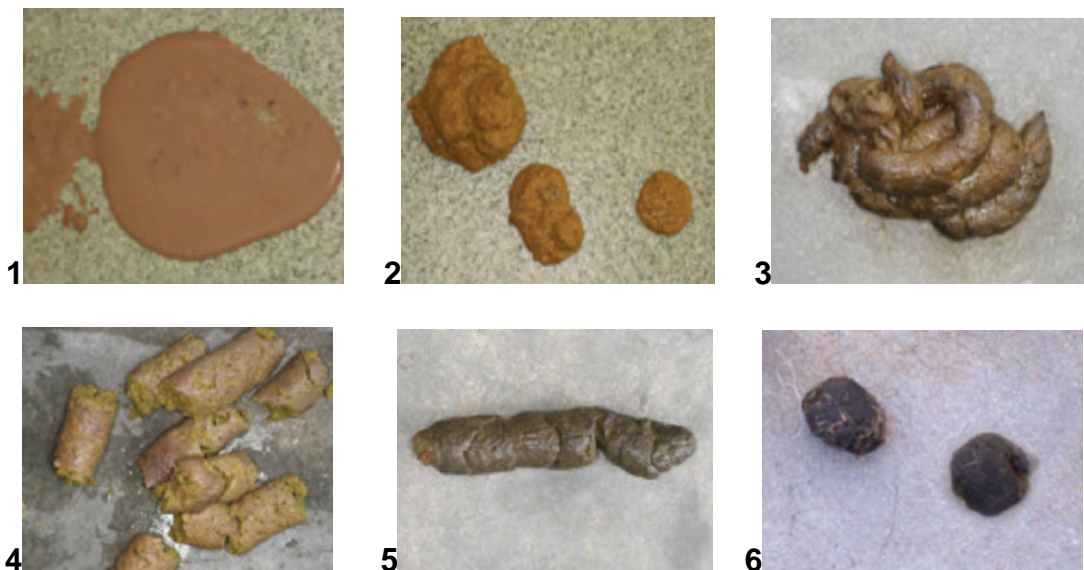
2 - fezes macias, mal formadas e que assumem o formato do recipiente de colheita;

3 - fezes macias, formadas e úmidas, que marcam o piso;

4 - fezes bem formadas e consistentes e que não aderem ao piso;

5 - fezes bem formadas, duras e secas.

Fezes de escore 4 são ideais, escores inferiores indicam má absorção e escore 5 fezes ressecadas (Carciofi, 2008d).



7. Escore de Doença (classificação da condição do animal)

1. Paciente normal, sem doença sistémica. Afecção localizada

2. Paciente com doença sistémica moderada.

3. Paciente com doença sistémica severa e limitante, mas não incapacitante.

4. Paciente com doença sistémica incapacitante, que representa uma ameaça constante à vida.

5. Paciente moribundo, sem esperança de viver mais de 24 horas, com ou sem tratamento.

(adaptado de Brunetto, 2008a)

8. Protocolo para Nutrição Parenteral Parcial (NPP)

(Adaptado de Carciofi, 2008)

Disciplina de Clínica das doenças carenciais, endócrinas e metabólicas.

Serviço de Nutrição Clínica da FCAV – Campus Jaboticabal (Unesp).

O protocolo para NPP em cães obedece aos seguintes cálculos:

1 - necessidade energética de repouso, $NER = 70 \times (\text{peso em kg})^{0,75} = \text{“A” Kcal/dia.}$

2 - necessidade hídrica: $70 \times \text{peso vivo em Kg} = \text{“B” mL de fluido dia.}$

3 - volume de dextrose 50% (30% da necessidade calórica diária do animal será suprida pela glicose):

$A/3 = \text{“C” Kcal por dia provindas da dextrose, cada mL de dextrose 50\% contém 1,7Kcal:}$

$C/1,7 = \text{“D” mL de dextrose 50\% ao dia.}$

4 - volume de lípidos 20% (20% da necessidade calórica diária):

$A/5 = \text{“E” Kcal por dia, provindas desta solução; cada mL de lípidos contém 2 Kcal.}$

$\text{“E”}/2 = \text{“F” mL de lípidos ao dia.}$

5 - volume de aminoácidos (atende-se a 50% das necessidades proteicas).

Para cães, a necessidade diária é de 3 g para cada 100 Kcal de energia metabolizável.

$A/2 = \text{“F” Kcal provindas dos aminoácidos. A necessidade proteica em gramas por dia será}$

$\text{“G”} = (\text{“F”} \times 3) / 100. \text{ Para cada 100 mL de solução de aminoácidos a 10\%, têm-se 10 g de aa.}$

$\text{“G”} \times 10 = \text{“H” mL da solução de Aa 10\%.}$

6 - vitaminas do complexo B (CB) devem ser suplementadas caso o paciente não estiver a receber por outra via. Utilizar 1 mL de CB para cada 100 Kcal de energia metabolizável:

$\text{“I” mL de CB} = A / 100 \text{ (proteger da luz com papel de alumínio!).}$

7 - Ringer Simples: o volume da solução de fluido que será administrado deve ser subtraído do volume das demais soluções já calculadas,

pela fórmula $\text{“J”} = B - (D+F+H).$

8 - Sódio e potássio devem ser adicionados caso o paciente não esteja a recebê-los. Os cálculos irão depender da solução de fluido que está a ser administrada e da composição em electrólitos das demais soluções. O objectivo final é que a mistura de NP apresente 30 mEq/L de K e 0,9 g de Na para cada 100 mL de solução a ser infundida.

9 - A suplementação de arginina é recomendada para a grande maioria dos pacientes que recebem nutrição parenteral. Utilizar uma ampola de Ornitagin® para cada 10 Kg de peso corporal.

10 - Suplementar vitamina K na dose de 0,5 mg/Kg/SC no 1º dia e depois semanalmente.

11 - Utilizar a velocidade de infusão de 4-6 mL /Kg de peso corporal/hora.

A mistura deve ser feita da forma mais asséptica possível. Recomenda-se a sua preparação em capela de fluxo laminar, mas pode utilizar-se o centro cirúrgico. O frasco de solução

depois de aberto deve ser refrigerado, observando-se as recomendações do fabricante (Carciofi & Brunetto, 2005). O protocolo de monitorização dos pacientes que estão receber a TNP deve, se possível, incluir (Seim & Bartges, 2003): avaliação dos sinais vitais a cada 6 ou 12 horas (temperatura, pulso, membranas mucosas, frequência respiratória); pesar os animais todos os dias; mensurar a glicémia a cada 6 ou 12 horas de início e depois a cada 72 horas; determinar a concentração de electrólitos a cada 24 horas durante os primeiros 2 ou 3 dias; determinar a ureia sérica 12 horas após o início da nutrição; determinar hematócrito, sólidos totais, contagem de plaquetas e verificar a turgidez e coloração do plasma a cada 24 horas por 2 a 3 dias, depois semanalmente; determinar hemograma completo e perfil bioquímico (enzimas hepáticas e creatinina), uma ou duas vezes por semana.