

ASSOCIAÇÃO DE CARBONATO DE CÁLCIO, ACETATO DE CÁLCIO E QUITOSANA PARA O CONTROLE DA HIPERFOSFATEMIA DE CÃES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

▪ Por Prof. Dr. Júlio César Cambraia Veado, Prof. Ms Hugo Cardoso Martins Pires e Médica-veterinária Juliana dos Santos Masiero

INTRODUÇÃO

Doença Renal Crônica (DRC) é a condição na qual os animais apresentam rins com características anatômico-funcionais diferentes de uma condição de normalidade. Essas alterações estruturais renais congênitas, genéticas ou adquiridas, causam redução de exercício de uma ou mais de suas funções.

A manifestação clínica ou laboratorial da DRC varia de acordo com a gravidade do caso, podendo ir de discreta a acentuada. A partir de um grau mais importante de comprometimento das funções renais, alterações na excreção, no equilíbrio hidroeletrólítico e na secreção de substâncias são observadas.

Embora, muitos animais portadores de DRC sejam identificados em fase avançada, hoje, devido a mudança das relações entre os humanos e seu animal de companhia, essa alteração vem sendo diagnosticada, muitas vezes, em fase inicial, o que permite, inclusive, um prognóstico fa-

vorável ao paciente. Assim, animais portadores de DRC são vistos hoje como pacientes que, em muitos casos, podem ter tempo e qualidade de vida prolongados, diferente do que se via no passado, quando estes pacientes eram considerados como portadores de uma doença terminal.

REVISÃO DE LITERATURA

A hiperfosfatemia é uma complicação metabólica comum e progressiva em pacientes com DRC.

A redução da taxa de filtração glomerular (TFG) leva à diminuição da excreção renal de fósforo, com consequente acúmulo sérico, estimulação da secreção de PTH e FGF-23, e desbalanço do metabolismo mineral e ósseo.

De acordo com a *International Renal Interest Society* (IRIS), o controle do fósforo sérico é uma das estratégias mais importantes no manejo da DRC. A IRIS estabelece os seguintes valores-alvo para fósforo sérico em cães e gatos:

Estágio IRIS	Fósforo sérico desejado (mg/dL)
Estágio 2	< 4,6
Estágio 3	< 5,0

Existem consequências graves relacionadas a hiperfosfatemia na doença renal crônica. A hiperfosfatemia estimula a secreção de FGF-23 e PTH, contribuindo para hiperparatireoidismo secundário. Isso resulta em fibrose intersticial e lesão túbulo-intersticial, acelerando a perda de néfrons funcionais. Estudos correlacionam fósforo elevado com redução da TFG e progressão da DRC; o acúmulo de fósforo reduz a produção de calcitriol, levando à hipocalcemia e à secreção aumentada de PTH. O PTH cronicamente elevado causa reabsorção óssea, osteodistrofia renal e calcificações metastáticas; o produto fósforo × cálcio elevado leva à deposição de fosfato de cálcio em tecidos moles como

miocárdio e vasos sanguíneos. Isso promove rigidez arterial, hipertensão, disfunção cardíaca, comprometimento respiratório, devido a calcificação de musculatura intercostal e maior risco de mortalidade. Osteodistrofia renal também pode ocorrer decorrente do hiperparatireoidismo secundário, caracterizada por reabsorção óssea, dor e enfraquecimento esquelético, frequentemente subclínica em cães e gatos, mas contribui para morbidade. O fósforo elevado induz produção de citocinas inflamatórias e espécies reativas, agravando o estado inflamatório crônico e o dano endotelial, contribuindo para a síndrome urêmica. Em virtude disto, estudos mostram que níveis persistentemente altos de fósforo sérico estão associados a menor tempo de sobrevida em pacientes com DRC. Em gatos e cães, valores acima dos recomendados pela IRIS, correlacionam-se com maior mortalidade¹.

A FAMÍLIA RENAFIL® CRESCER.

CRIADA POR QUEM ENTENDE.
NUTRIPHARME. EXCELÊNCIA EM NUTRIÇÃO.

NOVOS PRODUTOS CHEGARAM PARA COMPLETAR A LINHA. CONHEÇA AGORA!



SAC: (65) 3025-1763
atendimento@nutripharme.com.br
nutripharme.com.br

nutripharme

Diferentes opções de substâncias têm a capacidade de diminuir as concentrações séricas de fósforo. Essas substâncias, em geral, agem por meio de reação de adsorção, quelando em suas estruturas, o fósforo no intestino, impedindo assim, a sua absorção pelos intestinos.

As substâncias quelantes de fósforo mais comumente estudadas são:

Acetato de cálcio ($C_4H_6CaO_4$):

Apresenta maior capacidade de ligação ao fósforo do que o carbonato de cálcio em pH neutro e gástrico. É mais solúvel e, portanto, age mais rapidamente no lúmen intestinal. Seu uso combinado com o carbonato de cálcio permite eficiência quelante com menor risco de hipercalcemia, pois possibilita ajuste de dose e melhor controle do aporte de cálcio².

Carbonato de cálcio ($CaCO_3$):

É um quelante amplamente utilizado por ser econômico e eficaz, atuando pela formação de fosfato de cálcio insolúvel. Sua biodisponibilidade depende do pH gástrico e da presença de alimentos. Apesar de eficiente, seu uso isolado pode estar associado à hipercalcemia, especialmente em pacientes que consomem dietas com restrição fosfórica já enriquecidas com cálcio^{3,4}.

Quitosana:

A quitosana é um biopolímero natural derivado da quitina com alta capacidade de adsorção de íons, incluindo fosfato. Sua ação é não iônica e ocorre principalmente por interações eletrostáticas, com a vantagem de não contribuir com a carga mineral (cálcio ou alumínio). Além disso, apresenta benefícios adicionais como ação prebiótica, capacidade de adsorver toxinas urêmicas e redução da peroxidação lipídica intestinal³.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar um produto inovador, composto por uma combinação de car-

bonato de cálcio, acetato de cálcio e quitosana. Embora existam trabalhos que mostrem o efeito isolado de cada um desses componentes, nenhum estudo foi realizado, ainda, avaliando o efeito sinérgico da combinação dessas substâncias.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado nas dependências da “Mais Pet Planos Veterinários”, localizada na cidade de Goiânia, Goiás e na “Clínica Veterinária Nutrivet” na cidade de Contagem, Minas Gerais. Foram selecionados 12 cães, ambos os sexos, diferentes idades, com peso até 25 quilogramas, oriundos de atendimento clínico ambulatorial, portadores de Doença Renal Crônica.

Os animais foram diagnosticados como portadores de Doença Renal Crônica, pelos sinais ultrasonográficos de rins diminuídos, hiperecóticos e com perda da definição córtico-medular e um perfil clínico e laboratorial compatíveis com a doença. Todos eles foram classificados segundo os critérios propostos pela *International Renal Interest Society* (IRIS) para estagiamento da Doença Renal Crônica.

Os animais foram alimentados com dieta específica para nefropatas. As dietas foram ajustadas, visando o melhor balanceamento energético, bem como os melhores teores de minerais, vitaminas e proteínas.

Todos os animais que participaram foram avaliados clinicamente, em todos os tempos do estudo, pelos parâmetros clássicos e de medida de frequência cardíaca, respiratória e temperatura retal e outros parâmetros semiológicos considerados necessários.

O estudo foi iniciado com a confirmação da condição de doença renal crônica, realização de exame físico, medida da pressão arterial sistêmica, avaliação do peso corporal, análise de massa magra e escore corporal. Os animais do estudo encontravam-se entre os estágios II e III do “estadiamento IRIS”, ou seja, com concentração sérica de creatinina entre 1,4 e 5,0mg/dL.

Foram realizados exames em três momentos diferentes: T0 (Tempo zero): antes de iniciar a administração do composto¹; T1 (tempo um): 30 dias depois de iniciada a administração do composto; T2 (Tempo dois): 90 dias depois de iniciada a administração do composto, ou seja, 60 dias pós o T1. Em T0 e T2 foram realizados exames de: hemograma completo, ureia, creatinina, fósforo, cálcio total, cálcio iônico séricos, urinálise e foram repetidas as avaliações físicas citadas anteriormente. Em T1 foram realizados os exames de hemograma completo, fósforo sérico, cálcio total e cálcio iônico. A média dos resultados foram analisadas, assim como os parâmetros físicos e os relatos dos respectivos responsáveis. Para os animais aptos a servirem ao estudo, no T0 foi iniciada a aplicação do composto¹ cuja fórmula apresenta 25 mg de carbonato de cálcio (CaCO₃), 150 mg de acetato de cálcio (C₄H₆-CaO₄) e 100mg de quitosana, em cada comprimido. A associação é indicada para ser dada para cães e gatos portadores de hiperfosfatemia, na dose de 1 (um) comprimido para cada 5 kg/pv, duas vezes ao dia, após as duas principais refeições.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pela característica de que a DRC apresenta gravidade proporcional ao número de néfrons remanescentes, é de se esperar que, quanto menos néfrons tem um animal, menor é a sua capacidade de função renal. Sendo assim, quanto pior é o estágio da DRC, menor a sua capacidade excretora e, conseqüentemente, maior a concentração sérica de fósforo. Isso foi observado nos animais estudados que se encontravam nos estágios II e III, de acordo com a classificação da IRIS.

A própria IRIS, como visto, reconhece que são aceitos valores diferentes, crescentes, das concentrações de fósforo sérico, nos diferentes estágios. Esta diferença entre as concentrações séricas de fósforo e os estágios da doença foram vistas no grupo de animais estudados.



Quanto pior é o estágio da DRC, menor a sua capacidade excretora e, conseqüentemente, maior a concentração sérica de fósforo. Isso foi observado nos animais estudados que se encontravam nos estágios II e III, de acordo com a classificação da IRIS



Quanto maior o estágio da doença, maior o valor da concentração sérica de fósforo. Desta forma, deve-se estar sempre atento a concentração sérica do fósforo de animais em estágios mais avançados de DRC. Nesses animais, muitas vezes, a dieta não é suficiente para controlar a hiperfosfatemia, sendo necessário, administrar quelantes de fósforo. A tabela 1 apresenta os resultados do efeito da aplicação da associação de acetato de cálcio, carbonato de cálcio e quitosana, em cada comprimido. Houve uma redução de cerca de 20% dos valores de fósforo sérico durante o período estudado; não houve aumento do cálcio sérico nem alteração do cálcio iônico. Da mesma forma, não houve alteração do hemograma. Todos os animais responderam bem ao tratamento e não tiveram nenhuma alteração clínica. Dois animais apresentaram complicações durante o período estudado devido a condição

¹ Renafil® Equilíbrio P – Acetato de cálcio, Carbonato de cálcio e Quitosana.

TABELA 1 – Resultado do estudo de avaliação dos efeitos da associação de acetado de cálcio, carbonato de cálcio e quitosona em cães.

Analisado	T0	T1	T2
Hemácias (milhões/mm ³)	6,148	5,818	6,398
Hematócrito (%)	40,4	38,2	40
Ureia (mg/dL)	127	129	131
Creatinina (mg/dL)	2,7	2,6	2,5
Fósforo (mg/dL)	6,3	5,6	5
Cálcio (mg/dL)	9,2	9,8	9,6
Cálcio iônico (mmol/L)	1,17	1,10	1,11

T0 – Início do tratamento, T1 – 30 dias de tratamento, T2 – 90 dias de tratamento

da doença renal crônica, sendo que um deles, a responsável pelo animal teve a necessidade de alteração da dieta; mesmo assim, não se observou aumento do fósforo sérico deste animal. A associação não provocou nenhuma influência sobre os valores de ureia e creatinina, nem no exame de urina rotina, como era esperado.

A dieta é um dos pontos importantes do tratamento da DRC. A excreção renal deficiente do animal, nestas condições, promove acúmulos de substâncias no organismo, acarretando distúrbios em diferentes sistemas. Um objetivo importante da dieta para a DRC é restringir excesso de alguns compostos, a fim de controlar suas concentrações no organismo. O fósforo é exemplo de uma substância que, acumulada no organismo, traz graves desequilíbrios. As dietas industrializadas para cães e gatos intituladas “Renal” têm o fósforo controlado de diferentes formas, mantendo quantidades mínimas necessárias para o balanço “cálcio/fósforo” adequado. Dietas “renais” controlam fósforo principalmente por redução do teor total de P⁺ evitando o fós-

foro altamente biodisponível (fosfatos inorgânicos), e eventualmente por componentes com algum efeito ligante.

Embora essa restrição ocorra nessas dietas, muitas vezes não são suficientes, visto que, as dietas têm uma formulação que atende uma média de animais, não sendo, portanto, individualizada nem por estágio nem por animal. Muitos animais estarão adequadamente alimentados e assistidos pelas dietas industrializadas, mas, entretanto, muitos outros não. Para esses animais, a suplementação de substâncias quelantes de fósforo serão necessárias. Neste estudo vemos o exemplo disso. Os animais selecionados consumiam dieta industrializada específica para doentes renais crônicos, mas apresentavam as concentrações séricas de fósforo acima dos valores considerados seguros, para evitar distúrbios relacionados ao desbalanço entre o cálcio e o fósforo. Nestes casos a administração de quelantes de fósforo é obrigatória, devendo o médico veterinário prescrever base e dose adequados para seu paciente.

Estudos mostram a eficácia de alguns compostos que têm a capacidade de diminuir as concentrações séricas de fósforo. A maioria age quelando o fósforo proveniente da dieta, sendo, portanto, indicados para serem consumidos, logo após as principais refeições do animal. Em nível intestinal, esses compostos reduzem a absorção do fósforo por meio de ligação do íon metálico fósforo, a uma molécula quelante, formando um complexo estável. Este complexo não é absorvido sendo eliminado nas fezes. Essa é uma forma muito eficaz de controlar as concentrações séricas de fósforo no organismo, principalmente, quando associada a dietas com baixo teor de fósforo, ou acrescidas de quelantes, evitando assim, as graves consequências relacionadas ao desequilíbrio entre cálcio e fósforo¹. A administração de quelantes de fósforo foi avaliada em diferentes estudos. A grande maioria deles avaliou o efeito de um quelante. Neste estudo, avaliou-se uma associação de quatro quelantes que compõe a fórmula do produto.

O acetato de cálcio é reconhecido em revisões felinas como um quelante de uso possível e potencialmente mais eficiente que o carbonato de cálcio em faixa mais ampla de pH².

O melhor suporte veterinário para carbonato de cálcio aparece principalmente em combinação com quitosana. Em gatos, Wagner e colaboradores³ avaliaram um suplemento com carbonato de cálcio associado a quitosana e observaram redução da digestibilidade aparente do fósforo e queda do fosfato inorgânico plasmático após 35 dias em gatos idosos com alterações renais moderadas. Brown e colaboradores⁴ estudaram um quelante intestinal contendo quitosana associado carbonato de cálcio em gatos, com redução experimental de massa renal e mostraram redução do fósforo sérico e do PTH, com efeito já perceptível até o dia 56 e mantido em avaliações de 6 e 9 meses. O carbonato de cálcio apresenta eficácia quelante, principalmente quando associado à quitosana³, assim como

a quitosana tem evidência mais convincente nos estudos, como parte de formulações mistas^{3,4}

O ponto mais importante da análise dos estudos existentes é que os maiores percentuais de redução vieram de formulações combinadas. Além disso, observa-se, como foi visto também neste estudo, uma redução gradual ao longo do tempo, exigindo assim, análises realizadas com maiores intervalos de tempo, como foi feito também neste estudo. A vantagem de uma formulação como a estudada é que, mesmo que haja a necessidade de aumentar a dose do produto, os riscos de intoxicação ou acúmulo de substâncias é baixo, comparada a produtos de base única.

CONCLUSÃO

O produto formulado com a associação de carbonato de cálcio, acetato de cálcio e quitosana, mostrou ser capaz de reduzir as concentrações séricas de fósforo no organismo de animais portadores de doença renal crônica, apresentando a vantagem de se tratar de um composto formado por baixas concentrações de substâncias que apresentam efeito quelante de fósforo, reduzindo assim, os riscos de intoxicação ou acúmulo de substâncias no organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CRIVELLENTI, L.Z.; GIOVANINNI, L.H.(Ed.). **Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. São Paulo. MedVet, 2021. 782p.
2. KIDDER, A.C.; CHEW, D. **Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: what's out there?** J Feline Med Surg. v. 11, n.11, p. 913-924, 2009.
3. WAGNER, E; SCHWENDENWEIN, I; ZENTEK, J. **Effects of a dietary chitosan and calcium supplement on Ca and P metabolism in cats**. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. v. 117, n. 7-8, p. 310-315, 2004.
4. BROWN, S.A; RICKERTSEN, M; SHELDON, S. **Effects of an Intestinal Phosphorus Binder on Serum Phosphorus and Parathyroid Hormone Concentration in Cats With Reduced Renal Function**. Intern. J. Appl. Res. Vet. Med. v. 6, n. 3. P. 155-160, 2008.