

## Avaliação do efeito adjuvante do nutracêutico Promum Dog® em cães submetidos à quimioterapia antineoplásica

### Coordenadora:

- Msc. Médica Veterinária Vilma F. Oliveira

### Equipe Executora:

- Médica Veterinária- Vilma F. Oliveira.
- Técnico em Laboratório- Helton Freires Oliveira.
- Graduanda- Lorena Karine Soares.

### Local:

- Universidade Federal de Goiás/ Escola Veterinária – Hospital Veterinário.

### Vinculação:

- Projeto de Extensão – Atendimento Especializado Oncológico em Pequenos Animais.

### Caracterização do problema

Existe uma relação dinâmica entre doença, nutrição e imunidade. É importante considerar que uma doença primária leva ao aumento do catabolismo e das necessidades nutricionais, estado denominado **hipermetabolismo**. Essa condição, entretanto, frequentemente é acompanhada por anorexia. A associação desses fatores culmina com um acelerado consumo e perda das reservas nutricionais do organismo, resultando desnutrição e supressão imunológica (BAINES & SHENKIN, 2002).

No animal doente, três fatores normalmente estão presentes favorecendo o estabelecimento da desnutrição: a) aumento do catabolismo com redirecionamento das reservas nutricionais para áreas mais importantes, como o sistema imune, reparação tecidual e para atender ao ritmo metabólico mais acelerado (gliconeogênese); b) aumento do anabolismo representado pela síntese de elementos do sistema imune e reparação tecidual, gastos energéticos extras que surgem em adição ao metabolismo basal; c) menor digestão e assimilação associada a perdas adicionais, representadas por diarreias, hemorragias e transudações, que carregam nutrientes do meio interno para o meio externo (THOMPSON, 1995).

Nesse contexto, deve-se considerar que a res-

posta imune é dependente de replicação celular e da síntese de compostos proteicos ativos, sendo fortemente afetada pelo *status* 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 proteção e autoreparação orgânicos. Calorias, aminoácidos, vitaminas A, D, E, piridoxina, cianocobalamina, ácido fólico, Fe, Zn, Cu, Mg e Se são nutrientes para os quais já se estabeleceu a estreita relação existente entre seu *status* orgânico e o funcionamento do sistema imune (MARINO 2002).

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 dos subtipos de linfócitos T e dos mecanismos inespecíficos de defesa – que incluem as barreiras anatômicas da pele e das mucosas, a microbiota intestinal, a importância do aparelho intestinal frente ao desenvolvimento do sistema imune, as substâncias secretoras como linfocina, suco gástrico e muco, a febre, as alterações endócrinas e o sequestro de ferro sérico e tecidual – são consequências de deficiências nutricionais (BAINES & SHENKIN, 2002). Nesse sentido, pacientes crônicos, bem como os portadores de neoplasias, apresentam alterações nutricionais decorrentes da progressão da doença, além de sofrerem várias perdas durante o tratamento quimioterápico em função do uso de drogas imunossupressoras. Os pacientes em estado crítico e submetidos a tratamentos prolongados podem apresentar diversas situações clínicas, tais como vômitos, complicações renais, hepáticas, sepse, e o próprio jejum prolongado, induzindo alterações estruturais e funcionais dos diversos sistemas, por exemplo, o intestino, que pela importância da presença de alguns nutrientes intraluminais que se contrapõe a essas alterações, é bastante afetado pelo jejum (THOMPSON, 1995).

Sabe-se que esse órgão contém 60% a 70% de todo o tecido linfóide do organismo e suas funções de barreira apresentam mecanismos complexos. A ingestão de alimentos mais palatáveis

estimula a secreção de IgA pelas glândulas salivares e trato biliar, que se aderem às bactérias na luz intestinal, prevenindo o ataque bacteriano às células epiteliais intestinais e posterior. Os compostos químicos obtidos de fontes naturais são importantes na formulação de novas drogas. Isto é claramente ilustrado pelo fato de muitos antibióticos e antitumorais serem extraídos de diferentes plantas conhecidas pela medicina folclórica (CRAGG, NEWMAN e SNADER, 1997).

Os alimentos que promovem benefícios à saúde, além da função nutritiva, ou apresentam papel na prevenção ao risco de doenças, são denominados **alimentos funcionais**. Além dos termos, funcionais e nutracêuticos, várias outras denominações têm sido usadas para designar alimentos que oferecem proteção especial à saúde, tais como: planejados, saudáveis, protetores, farmacêuticos, entre outros (HASLER, 1998)

Eles podem prevenir ou contribuir para o tratamento de doenças cardiovasculares, câncer, osteoporose e distúrbios imunológicos. Os ingredientes benéficos dos alimentos funcionais têm sido denominados **componentes funcionais** e de **componentes bioativos**. Tais ingredientes exercem ações antioxidantes, ativando enzimas hepáticas contra intoxicações, bloqueando toxinas bacterianas ou virais, inibindo a absorção de colesterol, diminuindo a agregação de plaquetas ou inibindo bactérias gastrointestinais indesejáveis.

Os probióticos são micro-organismos vivos que podem ser agregados como suplementos na dieta, afetando de forma benéfica o desenvolvimento da flora microbiana no intestino. São também conhecidos como bioterapêuticos, bioprotetores e bioprotetores e utilizados para prevenir as infecções entéricas e gastrointestinais (REIG & ANESTO, 2002). A definição internacional atualmente aceita é de que os probióticos são micro-organismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro (SAAD, 2006).

Os prebióticos são oligossacarídeos não digeríveis, porém fermentáveis cuja função é mudar a atividade e a composição da microbiota intestinal com a perspectiva de promover a saúde do hospedeiro. As fibras dietéticas e os oligossacarídeos não digeríveis são os principais substratos de crescimento dos micro-organismos dos intestinos. Os prebióticos estimulam o crescimento dos grupos endógenos de população microbiana,

tais como as *Bifidobactérias* e os *Lactobacillos*, que são ditos como benéficos para saúde humana (BLAUT, 2002).

Alguns efeitos atribuídos aos prebióticos são: a modulação de funções fisiológicas-chave, como a absorção de cálcio, o metabolismo lipídico, a modulação da composição da microbiota intestinal, a qual exerce um papel primordial na fisiologia intestinal e a redução do risco de câncer de cólon (ROBERFROID, 2002).

Oligossacarídeos de interesse na nutrição de cães e gatos são os mananoligossacarídeos (MOS), derivados das paredes de leveduras (extrato seco de fermentação de *Saccharomyces cerevisiae*). OS MOS apresentam a capacidade de modular o sistema imunológico e a microflora intestinal, ligam-se a uma ampla variedade de microtoxinas e preservam a integridade da superfície de absorção intestinal. As bactérias patogênicas colonizam o trato gastrointestinal prendendo-se à superfície das células epiteliais e, para evitar a infecção, é necessário inibir o processo de enlance patogênico (ROBERFROID, 2002).

Em *S. cerevisiae*, as  $\beta$ -glucanas são polissacarídeos constituintes estruturais da parede celular de leveduras, fungos e alguns cereais, que se diferenciam pelo tipo de ligação entre as unidades de glicose da cadeia principal e pelas ramificações que se conectam a essa cadeia. Nas últimas décadas, esses polímeros vêm recebendo especial atenção por sua bioatividade, principalmente no que se refere à imunomodulação (REIG & ANESTO, 2002).

Alguns polissacarídeos, como  $\beta$ -glucanas obtidas de fungos, bactérias e leveduras, pertencem a uma classe de substâncias conhecidas como modificadores da resposta biológica (MRBs), pois alteram a resposta no hospedeiro pelo estímulo do sistema imune (BOHN; BeMILLER, 1995).

## Objetivo

Avaliar clínica e hematologicamente pacientes neoplásicos submetidos a diferentes protocolos quimioterápicos, suplementados com Promun Dog®.

## Metodologia e estratégia de ação

O presente trabalho foi desenvolvido no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária – Universidade Federal de Goiás. Utilizou-se os animais da

rotina no período de junho a dezembro de 2008.

Foram empregados no estudo: 13 cães, sendo sete fêmeas e seis machos com idades variadas, peso médio de 10 quilos, distribuídos em três grupos, a saber:

- G Controle: composto por animais portadores de neoplasias em tratamento quimioterápico; durante um ciclo de quimioterapia (quatro sessões), no entanto, sem suplementação.
- G Carcinoma: sete cães com diagnóstico definitivo para carcinoma/sarcoma, submetidos ao protocolo quimioterápico carboplatina/doxorubicina, a intervalos de 21 dias; durante um ciclo de quimioterapia (quatro sessões), os animais foram suplementados com Promun Dog® fornecido de acordo com as recomendações específicas do fabricante.
- G Linfoma: três cães com diagnóstico para linfoma e recebendo o protocolo a base de L-asparaginase, vincristina e ciclofosfamida; durante um ciclo de quimioterapia (seis sessões), os animais foram suplementados com Promun Dog® fornecido de acordo com as recomendações específicas do fabricante.

A cada 20 dias, previamente às sessões de quimioterapia, realizou-se uma avaliação clínica e constatou-se a presença de vômito, diarreia, perda de peso, anorexia, apatia e aceitação do produto durante todo esse intervalo, posteriormente coletava-se sangue por meio venopunção jugular para o processamento imediato dos parâmetros hematológicos e dois perfis bioquímicos (fosfatase alcalina e creatinina) em etapa subsequente. Diante dos resultados hematológicos procedeu-se a sessão quimioterápica ou não.

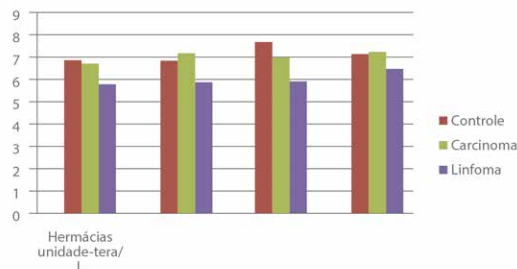
## Resultado

### Interpretação dos resultados

	Hemácias unidade- tera/ L			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	6,87	6,84	7,62	7,09
Carcinoma	6,68	7,23	6,96	7,19
Linfoma	5,8	5,9	5,9	6,43

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela I.** Valores médios obtidos para hemácias em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

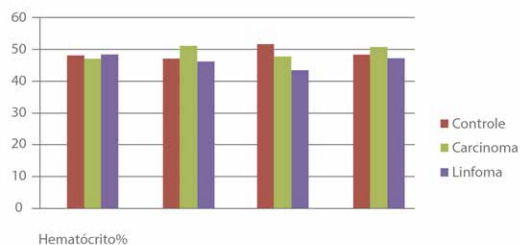


**Figura 1.** Variáveis médias obtidas para hemácias em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

	Hematócrito %			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	47,93	47,36	51,6	48,7
Carcinoma	46,65	50,74	47,54	50,64
Linfoma	48,23	46,13	44,6	47,86

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela II.** Valores médios obtidos para hematócrito em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

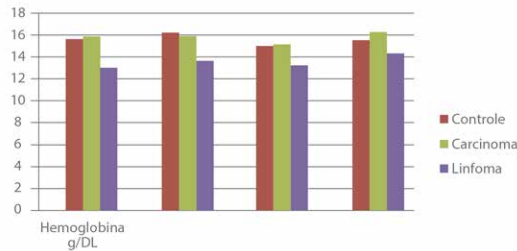


**Figura 2.** Variáveis médias obtidas para hematócrito em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

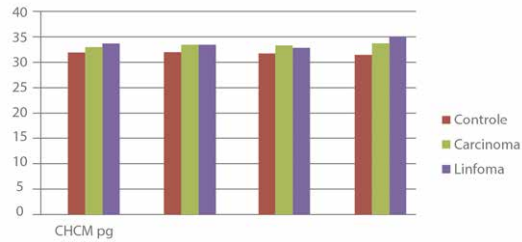
	Hemoglobina g/ DL			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	15,66	16,3	15,26	15,46
Carcinoma	15,92	16,04	15,37	16,25
Linfoma	13,1	13,7	13,23	14,26

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela III.** Valores médios obtidos para hemoglobina em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 3.** Variáveis médias obtidas para hemoglobina em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 5.** Variáveis médias obtidas para em concentração hemoglobina corpuscular média cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

	VCM fL			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	69,5	68,96	68,73	68,3
Carcinoma	71,08	70,01	69,94	71,25
Linfoma	66,06	66,33	66,93	68,76

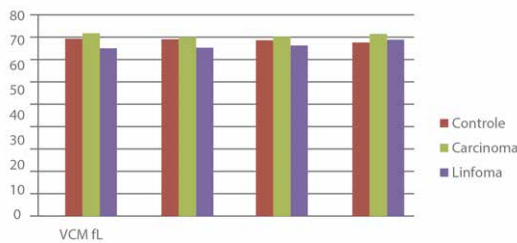
Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela IV.** Valores médios obtidos para volume corpuscular médio em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

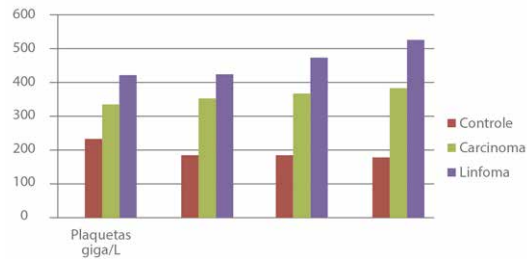
	Plaquetas giga/L			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	238,66	183,33	187,66	172,66
Carcinoma	343,14	356	357,42	381,57
Linfoma	421	430	468,66	516,66

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela VI.** Valores médios obtidos para plaquetas em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 4.** Variáveis médias obtidas para volume corpuscular médio em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 6.** Variáveis médias obtidas para plaquetas em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

	CHCM pg			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	31,96	32,13	32,2	31,36
Carcinoma	32,67	32,98	33,44	33,88
Linfoma	33,23	32,96	33,03	35,13

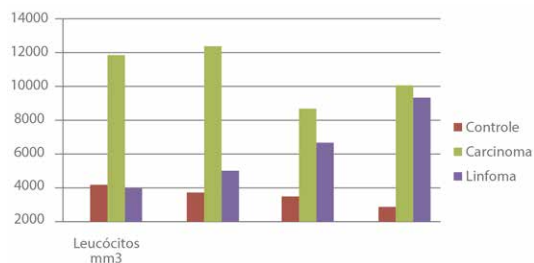
Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela V.** Valores médios obtidos para concentração hemoglobina corpuscular média em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

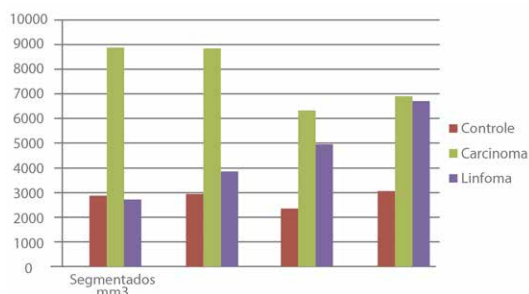
	Leucócitos mm <sup>3</sup>			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	4200	3600	3466,66	3000
Carcinoma	11785,71	12471,43	8943	10128,57
Linfoma	3966,66	5033,33	6766,66	9200

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela VII.** Valores médios obtidos para leucócitos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 7.** Variáveis médias obtidas para leucócitos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 9.** Variáveis médias obtidas para segmentados em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

	Bastonetes mm <sup>3</sup>			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	147,33	55,66	114	42,33
Carcinoma	117,85	356,14	197,14	101,28
Linfoma	225,66	50,33	82	92

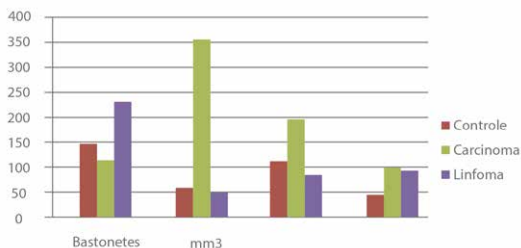
Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HW/ UFG

**Tabela VIII.** Valores médios obtidos para bastonetes em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

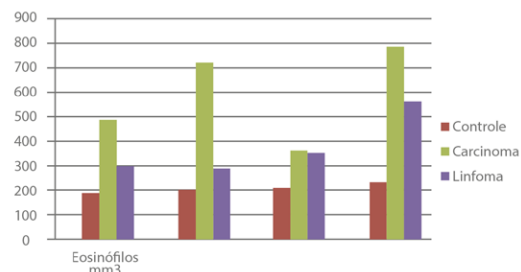
	Eosinófilos mm <sup>3</sup>			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	192	196,33	210,66	239
Carcinoma	482,14	726,14	355,42	792,42
Linfoma	301	282,33	348,33	561,33

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HW/ UFG

**Tabela X.** Valores médios obtidos para eosinófilos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 8.** Variáveis médias obtidas para bastonetes em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 10.** Variáveis médias obtidas para eosinófilos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

	Segmentados mm <sup>3</sup>			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	2854,33	2920,33	2404	3115,33
Carcinoma	8854,28	8910,14	6284,42	6892,57
Linfoma	2692,33	3876,33	4958	6642,66

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HW/ UFG

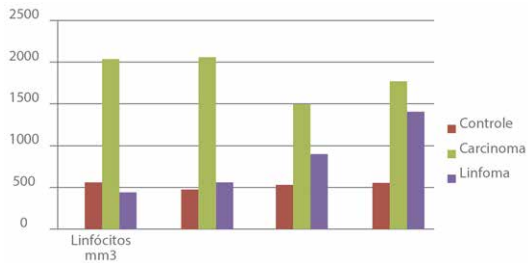
**Tabela IX.** Valores médios obtidos para segmentados em cães submetidos à quimioterapia antineoplásica em diferentes protocolos. Goiânia, 2008.

	Linfócitos mm <sup>3</sup>			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	636	497,66	526,66	607,33
Carcinoma	2029,28	2035,57	1504,85	1799,71
Linfoma	420,33	553,33	882	1369,33

Fonte- Laboratório de Patologia Clínica – HW/ UFG

**Tabela XI.** Valores médios obtidos para linfócitos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



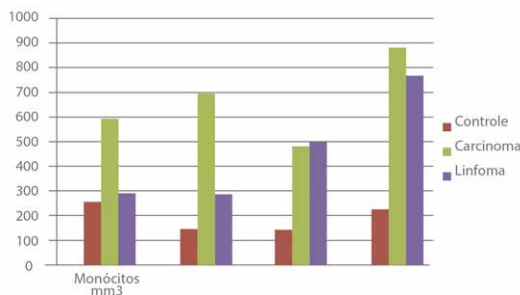


**Figura 11.** Variáveis médias obtidas para linfócitos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

	Monócitos mm <sup>3</sup>			
	SI	SII	SIII	SIV
Controle	265	154,66	158	229,33
Carcinoma	596,57	696,28	484	877,14
Linfoma	294	291	508,66	768

Fonte: Laboratório de Patologia Clínica – HV/ UFG

**Tabela XII.** Valores médios obtidos para monócitos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.



**Figura 12.** Variáveis médias obtidas para monócitos em cães submetidos a diferentes protocolos de quimioterapia antineoplásica. Goiânia, 2008.

A seguir, faremos a interpretação dos resultados obtidos nesse trabalho, para facilitar o entendimento.

Contamos com o auxílio da Dra. Gisele L. Tesserolli, Médica veterinária, diretora técnica do VP Laboratório de Análises Clínicas e professora auxiliar de Laboratório Clínico Veterinário da Faculdade Evangélica do Paraná.

É preciso que se faça uma ressalva, lembrando que todas as drogas quimioterápicas usadas neste trabalho têm efeito de mielossupressão, com efeitos de neutropenia e trombocitopenia a princípio e podem levar até a linfopenia e anemia em casos

mais severos.

- **TABELA I – HEMÁCIAS:** (valores de referência – de 4 a 8 X 10<sup>6</sup> mm<sup>3</sup>) Tanto o grupo controle quanto os grupos tratados mantiveram valores dentro do parâmetro normal, sem evidência de anemia.
- **TABELA II – HEMATÓCRITO:** (valores de referência – 26 a 56 %) Tanto o grupo controle quanto os grupos tratados mantiveram valores dentro do parâmetro normal.
- **TABELA III – HEMOGLOBINA:** (valores de referência - 14 a 19 g/dl) Tanto o grupo controle quanto os grupos tratados mantiveram valores dentro do parâmetro normal.
- **TABELA IV – VCM:** (valores de referência - 65 a 78 um<sup>3</sup>) O VCM indica o tamanho das células. Tanto o grupo controle quanto os grupos tratados mantiveram valores dentro do parâmetro normal. Neste caso, quanto maior o valor, mais jovens são essas células.
- **TABELA V – CHCM:** (valores de referência - 30 A 35 %) O CHCM indica a concentração de hemoglobina nas hemácias. Tanto o grupo controle quanto os grupos tratados mantiveram valores dentro do parâmetro normal.
- **TABELA VI – PLAQUETAS:** (valores de referência - 200 a 500 giga/l) Houve melhora expressiva nos grupos tratados em relação ao grupo controle, principalmente do grupo dos linfomas (devido a sua grande malignidade).
- **TABELA VII – LEUCÓCITOS:** (valores de referência - 8000 a 12000 /mm<sup>3</sup>) Houve melhora expressiva nos grupos tratados em relação ao grupo controle, com aumento das células da série branca, mantendo-os dentro dos valores da normalidade. Isso significa que teve estimulação de medula óssea. Nessa análise, chama a atenção o grupo linfoma por aumento gradativo dos leucócitos.
- **TABELA VIII – BASTONETES:** (valores de referência - 0 a 160 /mm<sup>3</sup>) O bastonete é o precursor do neutrófilo segmentado e representa a resposta da medula óssea. Mostra uma resposta muito boa da medula nos grupos tratados e o grupo controle tendendo a mielossupressão.
- **TABELA IX – SEGMENTADOS:** (valores de referência – 4200 a 6200/ mm<sup>3</sup>) Os neutrófilos segmentados têm vida curta no sangue. São células de defesa dos tecidos. Nota-se uma neutropenia evidente no grupo controle e uma resposta expressiva dos grupos tratados.

- **TABELA X – EOSINÓFILOS:** (valores de referência – 90 a 1400/mm<sup>3</sup>) Os eosinófilos estão relacionados geralmente a processos alérgicos ou parasitários. Podem aparecer diminuídos em situações de estresse. Mas são células que realizam fagocitose e nota-se um aumento progressivo nos grupos tratados em relação ao grupo controle. Na proporção dos aumentos dos leucócitos, em geral, estão dentro da normalidade nos grupos tratados.
- **TABELA XI – LINFÓCITOS:** (valores de referência – 800 a 6000/mm<sup>3</sup>) O grupo controle apresentou linfopenia. O mais expressivo aumento foi nos grupos tratados, principalmente o de linfoma, o que demonstrou estímulo imunológico e resposta da medula óssea.
- **TABELA XII – MONÓCITOS:** (valores de referência – 90 a 1500/mm<sup>3</sup>) Os monócitos aumentam na circulação principalmente com doenças crônicas. Contudo, têm pouco tempo no sangue e logo se dirigem para os tecidos. O grupo controle ficou estável durante o tratamento, porém com valores baixos. Já os grupos tratados tiveram um aumento expressivo em seus valores. Os monócitos quando passam para o tecido recebem o nome de macrófagos.

## Referências

1. BAINES, M.; SHENKIN, A. Lack of effectiveness of short-term intravenous micronutrient nutrition in restoring plasma antioxidant status after surgery. *Clinical Nutrition*, New York, v. 21, n. 2, p. 145-150, 2002.
2. BATTAGLIA, A. M. Nutrition for the critically ill hospitalized patient. In: *Small animal emergency and critical care: A manual for the Veterinary Technician*. New York: W. B. Saunders, 2001. p. 72-93.
3. BOHN; BeMILLER, *Nutrition*, New York, v. 21, n. 2, p. 145-150, 2002. 1995.
4. BURKHOLDER, W. J. Metabolic rates and nutrients requirements of sick dogs and cats. *Journal American Veterinary Medical Association, Schaumburg*, v. 206, n. 5, p. 614-618, 1995.
5. BUTTERWICK, R. F.; TORRANCE, A. *Nutrición y malnutrición en los pequeños animales hospitalizados*. Waltham Focus, London, v. 5, n. 2, p. 15-21, 1995.
6. BUTTERWORTH, C. E. The skeleton in the hospital closet. *Nutrition Today*, Baltimore, v. 9, n. 4, p. 87, 1974.
7. HASLER, C. M. *Functional foods: their role in disease in: developing new food products for a changing prevention and health promotion*. Food Technology. v. 52, n. 2. p. 57-62, 1998.
8. REIG, A. L. C.; ANESTO, J. B. Prebióticos y probióticos, una Relación Beneficiosa. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. *Revista Cubana de Alimentação e Nutrição*. v. 16, n. 1, p. 63-8, 2002.
9. ROBERFROID, M. Functional food concept and its application to prebiotics. *Digestive and Liver Disease*. v. 34, Suppl. 2, p. 105-10, 2002.
10. SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 42, n.1., p.1-16, 2006.
11. TENNANT, B. Feeding the sick animal. In: KELLY, N. C.; WILLS, J. *Manual of companion animal nutrition & feeding*. Iowa: BSAVA, 1996. p.181-187.
12. THOMPSON, J. S. The intestinal response to critical illness. *American Journal Gastroenterology*, Saint Louis, v. 90, p. 190-197, 1995.
13. McWHIRTER, J. P.; PENNINGTON, C. R. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *British Medical Journal*, London, v. 308, p. 945-948, 1994.
14. MARINO, P. El libro de la UCI. In: *El libro de la UCI*. Barcelona: Masson.