

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE AGRONOMIA
CURSO DE ZOOTECNIA

GIOVANE KREBS

**ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NA DIETA DE CÃES E SUA
INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DA RETINA**

Porto Alegre

2021

GIOVANE KREBS

**ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NA DIETA DE CÃES E SUA
INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DA RETINA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Agronomia da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul como requisito parcial para obtenção
do grau de Bacharel em Zootecnia.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Trevisan

Porto Alegre

2021

GIOVANE KREBS

**ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS NA DIETA DE CÃES E SUA
INFLUÊNCIA SOBRE O PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DA RETINA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Agronomia da
Universidade Federal do Rio Grande do
Sul como requisito parcial para obtenção
do grau de Bacharel em Zootecnia.

Data de aprovação: 31/03/2021

Prof. Dr. Luciano Trevizan

Orientador – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof.^a Dr.^a Inês Andretta

Membro da Banca – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Mestre Caroline Fredrich Dourado Pinto

Membro da Banca – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais Ana Corina Spiandorelo Krebs e Júlio José Lampert Krebs por todo suporte dado a mim para buscar conhecimento e aperfeiçoamento dentro de uma profissão. Aos meus irmãos, Alexandre Krebs e Felipe Krebs e minha cunhada, Caroline Tweedie Luiz pelo incentivo ao longo desses anos de graduação. A minha namorada Maria Sara Cabrera Mendéz, por me ajudar a estudar para provas, incentivar a dar continuidade nos trabalhos científicos da iniciação científica e ao companheirismo nessa fase. As amigas que fiz dentro do laboratório de pesquisa e me incentivaram dentro da graduação a continuar no meio científico: Geruza Machado, Bruna Cristina Khun Gomes e Caroline Fredrich Dourado Pinto. Aos amigos que de alguma forma contribuíram com a minha formação ao longo desse período dentro da faculdade.

Gostaria também de agradecer aos professores Alexandre de Mello Kessler, Andréa Machado Leal Ribeiro e Inês Andretta por participarem da minha formação seja transferindo algum conhecimento ou dando algum conselho para aperfeiçoamento profissional dentro do Laboratório de Ensino Zootécnico. Ao professor Jaime Araújo Cobuci, e colegas do MEGAGEN, pelo um ano de orientação e por acreditar num trabalho com uma espécie totalmente fora do que ele usualmente trabalha, foi de grande diferencial para minha formação quando ele também acreditou no referido trabalho. E por último, e acredito que o mais importante, gostaria de agradecer ao professor Luciano Trevizan pelos últimos cinco anos de orientação, incentivo, parceria e oportunidades para fazer projetos e disponibilizar o que fosse necessário para deixar a minha formação o mais completa possível me transferindo o máximo de conhecimento para meu desenvolvimento tanto no âmbito pessoal, como no profissional, durante esses anos.

RESUMO

Os ácidos graxos poliinsaturados tem importante papel tanto no desenvolvimento, quanto na saúde da retina dos cães. O objetivo dessa revisão de literatura é entender como os ácidos graxos da dieta podem participar do enriquecimento da retina em 22:6_n-3 e como doenças de degeneração da retina influenciam estas concentrações. A busca de artigos foi feita em diversos indexadores (Web of Science, Scopus e Pubmed), pelo método de PICO (População; Interesse e Contexto) e chegando ao resultado de oito estudos seguindo o diagrama de fluxo PRISMA. Todos eles contemplavam o uso de dietas ou suplementação de ácidos graxos poliinsaturados de alguma forma (suplementação oral, injetada ou na dieta), uso de cães e resposta ao uso dessas suplementações. Pôde-se notar nos estudos avaliados o amplo interesse pela doença da degeneração progressiva dos bastonetes e dos cones da retina (DPBC) nos estudos dos anos 90. Há um consenso sobre o déficit de 22:6_n-3 na dieta que ocasiona problemas no desenvolvimento e na saúde da retina de cães. O perfil de ácidos graxos de diferentes fontes de gordura influenciam no desenvolvimento da retina e, também, que o perfil de ácidos graxos do leite materno é muito suscetível à essas diferentes fontes. Os trabalhos sobre esse tema são escassos e que são poucos grupos que trabalham com esse tema, pois 5 dos 8 artigos eram de um mesmo grupo. Para avaliar a deposição de ácidos graxos na retina, a eutanásia de animais é necessária, no entanto, para a aferição de fatores como qualidade do desenvolvimento da visão dos animais, não é necessária, podendo ser feito eletrorretinograma. É notória a falta de informações de quantidade de suplementação nos artigos e da raça estudada. Se concluiu nesse estudo que o ácido graxo mais importante para a saúde e desenvolvimento ocular é o 22:6_n-3. Existe um desvio metabólico em cães com DPBC e a degeneração da retina é lenta e progressiva. A suplementação de óleo de peixe foi considerada benéfica para a visão dos cães. É importante a suplementação de 22:6_n-3 e seus precursores para cadelas no início da gestação, durante a lactação e até a 21ª semana de vida para os filhotes.

Palavras-chave: Ácidos graxos poliinsaturados; Cães; EPA; DHA; Olho; Saúde Ocular; Degeneração lenta e progressiva da retina; Degeneração progressiva dos bastonetes e dos cones; Revisão sistemática.

ABSTRACT

The polyunsaturated fatty acids (PUFA) play an important role in the development and health of dogs' retina. The purpose of the present review was understanding how the dietary fatty acids can help in the synthesis of retinal 22:6_n-3 and how retinal degeneration diseases influence retinal concentrations. The search for articles was carried out in several indexers (Web of Science, Scopus e Pubmed), using the PICO (Population; Interest and Context) method and reaching the final result of eight studies following the PRISMA flow diagram. All of them contemplated the use of diets or supplementation of PUFA in some way (oral, injected or dietary supplementation), use dogs and response to the use of these supplements. It was noticed in the 90s studies, the interest in the progressive rod-cone degeneration (PRCD). The studies agree that the deficit of 22:6_n-3 in the diet causes problems in the development and health of the dog retina. The profile of fatty acids from different sources of fat influences the development of the retina and also the profile of fatty acids in breast milk is very susceptible to these different sources. The papers on this topic are scarce and that few groups work with this topic, because 5 of the 8 papers were from the same research group. To assess the deposition of fatty acids in the retina, euthanasia of animals is necessary, however, for the measurement of factors as the quality of the development of animals' vision, it's not necessary and an electroretinogram may be performed. There is notable the lack of information on the amount of supplementation in the papers and the breed studied. It was concluded that the most important PUFA for eye health and development is 22:6_n-3. There is a metabolic deviation in dogs with progressive rod-cone disease and slowly progressive retinal dystrophy. It's important to supplement 22:6_n-3 and its precursors for bitches at the beginning of pregnancy, during lactation and until the 21st week of life for the puppies.

Keywords: Polyunsaturated fatty acids; Dogs; EPA; DHA; Eye; Eye health; Progressive rod-cone disease; Slowly progressive retinal dystrophy; Systematic Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama de fluxo PRISMA.....	15
Figura 2	Metabolismo dos ácidos graxos para síntese de 22:6 _{n-3} ocular.....	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resumo dos estudos selecionados na revisão sistemática.....	17
-----------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

n-3	Ômega 3
n-6	Ômega 6
18:2_n-6	Ácido linoléico
18:3_n-3	Ácido α -linolênico
18:3_n-6	Ácido γ -linolênico
20:3_n-3	Ácido eicosatrienóico
20:4_n-6	Ácido araquidônico
20:5_n-3 ou EPA	Ácido eicopentaenóico
22:4_n-6	Ácido adrênico
22:5_n-3 ou DPA	Ácido docosapentaenóico
22:5_n-6	Ácido docosapentaenóico
22:6_n-3 ou DHA	Ácido docosahexaenóico
24:5_n-3	Ácido tetracosapentaenóico
24:6_n-3	Ácido tetrahexaenóico
DLPR	Degeneração lenta e progressiva da retina
DPBC	Degeneração progressiva do bastonete e do cone da retina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4 CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

Segundo Radar Pet (2020), 53% dos lares brasileiros possuem pelo menos um cão ou um gato. Despesas gerais de tutores de animais de companhia foram analisadas e pôde-se concluir que a maior parte destas é despendida com a alimentação dos animais. Dessa forma, a motivação para os gastos poderia ser a manutenção da saúde dos animais, vista como prioridade para a longevidade dos mesmos.

Os lipídeos apresentam um papel importante na manutenção da saúde dos seres vivos. Para os animais de companhia, há evidências de que alguns lipídeos possam ser mais ativos em cães e outros em gatos. Em humanos são utilizados os conceitos de gorduras boas e gorduras ruins devido sua influência direta na artéria coronária, fato que pode desencadear eventos como ataque cardíaco e acidente vascular cerebral. Já para cães e gatos não são observadas as mesmas influências em relação a gorduras boas ou ruins, considerando que os animais de companhia conseguem metabolizar estes lipídeos eficientemente. Considerando estas diferenças metabólicas entre animais de companhia e humanos, o ideal poderia ser chamar de gorduras facilitadoras e gorduras funcionais.

As gorduras facilitadoras podem ser adicionadas em alta inclusão na dieta, sendo muitas vezes utilizadas como palatilizantes - garantindo maiores chances de ingestão do alimento pelo animal. Já as gorduras funcionais necessitam de menor ingestão para atender a demanda dos tecidos animais. Tanto para as facilitadoras quanto para as funcionais, os valores de inclusão variam de acordo com a fonte da gordura e sua classificação. Estas gorduras são, basicamente, aquelas relacionadas aos grupos ômega-3 e ômega-6, ambos essenciais, pois os mamíferos não conseguem sintetizá-los. Estes grupos podem ser convertidos, em órgãos como o fígado, em ácidos graxos de cadeia longa, os quais apresentam funções primordiais para o metabolismo. Também, esses ômegas são precursores de eicosanóides, importantes mediadores fisiológicos de energia para as funções celulares, além do fato destes mediadores serem derivados de ácidos graxos essenciais (Bauer, 2006).

Considerando os diferentes papéis exercidos pelas gorduras no metabolismo, pesquisadores tentam associar a utilização das mesmas na alimentação de cães com o objetivo de melhorar a visão desses animais quando acometidos por alguma doença. A partir da suplementação de gorduras, é possível haver melhor

desenvolvimento ocular, visto que os olhos necessitam depositar altas quantidades de 22:6_n-3 e, também, este é o ácido graxo presente em maiores quantidades nos tecidos neurais (Fliesler & Anderson, 1983).

Uma das doenças mais estudadas em cães é a degeneração progressiva do bastonete e do cone da retina (DPBC; Alvarez *et al.*, 1994; Aguirre *et al.* 1997). A retina é um segmento do olho composta por algumas estruturas: as células amácrinas, as células bipolares, os cones, os bastonetes, as células ganglionares, as células horizontais, as células interplexiformes e as células capilares. Nessa revisão, haverá maior ênfase para os bastonetes e os cones. Os bastonetes são estruturas alongadas em formato cilíndrico e atuando como receptores de luz fraca acromática. Os cones, por sua vez, são curtos e, em algumas espécies, possuem o formato cônico e recebem a luz mais intensa, sendo capazes de detectar cores. Em geral, o número de bastonetes é muito maior que o de cones e, em animais de visão noturna, se encontra um reduzido número de cones oculares (Fliesler & Anderson, 1983).

O período perinatal, em cães, é caracterizado por ser a fase de maior acumulação ativa de n-3 e n-6 no sistema nervoso central e na retina (Bazan *et al.*, 1993). Em ratos, já foi observado que o momento de maior taxa de acúmulo de 22:6_n-3 na retina é por volta do 15º dia pós-parto (Scott *et al.*, 1987), momento da maturação dos fotorreceptores (Blanks *et al.*, 1974). A fonte para esse acúmulo pós-natal pode estar associada as altas concentrações de 18:3_n-3 no leite materno (Bazan *et al.*, 1993).

Anderson *et al.* (1991), observou que cães da raça Poodle, afetados pela DPBC, apresentam baixa concentração de 22:6_n-3 plasmática em relação a animais não afetados. Bazan *et al.* (1993) nomeou de “*short loop*” o mecanismo de reciclagem de 22:6_n-3 que ocorre naturalmente na retina. Devido à sua função, esse mecanismo desempenha um importante papel na saúde ocular - caso não existisse, facilmente as reservas de ácidos graxos n-3 se esgotariam durante deficiências do mesmo na dieta (Delton-Vandenbroucke *et al.*, 1998). Com isso, o objetivo dessa revisão de literatura é buscar o melhor entendimento de como os ácidos graxos da dieta podem ajudar no enriquecimento da retina em 22:6_n-3 e como doenças de degeneração da retina influenciam estas concentrações.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Uma pesquisa por trabalhos científicos escritos na língua inglesa, a partir de indexadores (Web of Science, Scopus e Pubmed), foi realizada para agrupar artigos relacionados ao assunto “ácidos graxos” e seus possíveis benefícios para a saúde ocular de cães. A busca foi realizada a partir de palavras-chave com base no método de revisão de literatura PICO (Stone, 2002). O método consiste em criar uma chave de busca a partir dos critérios: a) P - “população” - objeto de estudo, tendo sido utilizadas as palavras “dog”, “dogs”, “puppy”, “cat”, “cats” ou “kitty”; b) I - “interesse” – tendo sido utilizadas as palavras e expressões como “polyunsaturated fatty acid”, “PUFA”, “Phospholipid” ou “Lipid”; e c) CO - “contexto” – para o qual foram utilizadas palavras de “respostas” esperadas nos experimentos, como “omega 6:omega 3”, “omega 6/omega 3”, “omega 6”, “ ω 6”, “omega 3”, “ ω 3”, “linoleic acid”, “linolenic acid”, “EPA”, “DHA” ou “arachidonic acid”.

Após a busca nos indexadores, foram definidos critérios de seleção para que se pudesse excluir artigos que não contemplassem o tema estudado. Para a seleção foram definidos os critérios: a) ingestão de ácidos graxos via dieta; b) experimentos realizados em cães e gatos que envolvessem medidas na retina (independente de idade); c) apresentar respostas à ingestão de ácidos graxos na concentração de ácidos graxos da retina. Após a busca e definidos os critérios de seleção, os artigos de todos os indexadores foram agrupados em um gerenciador de bibliografia (EndNote 9[®]) para que pudessem ser selecionados. Os artigos de interesse foram selecionados seguindo as instruções do *Prisma flow diagram* (Moher *et al.*, 2009). Este procedimento baseia-se em etapas para identificar: a) número de artigos selecionados de cada indexador; b) número de artigos duplicados (por virem de bases diferentes); c) número de excluídos por título e por resumo, quando esses não atenderam aos critérios de seleção; d) exclusão por revisão de literatura, quando o artigo se trata de uma revisão de literatura; e) exclusão após a leitura do texto completo, quando após a primeira triagem o artigo demonstrar não atender aos critérios de seleção. Inicialmente a busca foi feita também para gatos, pois poderiam aparecer artigos de cães relacionados a artigos de gatos. Após a seleção de artigos por sua leitura completa (texto completo), os trabalhos foram organizados para ter seus dados dispostos em planilhas virtuais. Para compor a base de dados, para cada artigo foi atribuído um código de identificação e tabuladas no programa Microsoft

Excel[®] do pacote *Office* informações como autor, título, ano da publicação, espécie estudada, assunto estudado, presença de informações da dieta ou suplementação fornecida, presença de alguns ácidos graxos de interesse para o estudo (18:2_n-6, 18:3_n-3, 18:3_n-6, 20:4_n-6, 20:5_n-3, 22:6_n-3, n-3 total e n-6 total) e presença de algum tipo de resposta para essa ingestão. Feito o lançamento dos dados dos trabalhos nas planilhas, houve uma filtragem dos trabalhos, tendo sido selecionados apenas artigos que realizaram experimentos em cães para compor a base de dados final, devido as diferenças metabólicas entre cães e gatos. O critério de seleção final da revisão de literatura para cães foi relacionar a suplementação via dieta ao metabolismo dos ácidos graxos na formação ocular e na saúde dos olhos em cães com alguma enfermidade ocular.

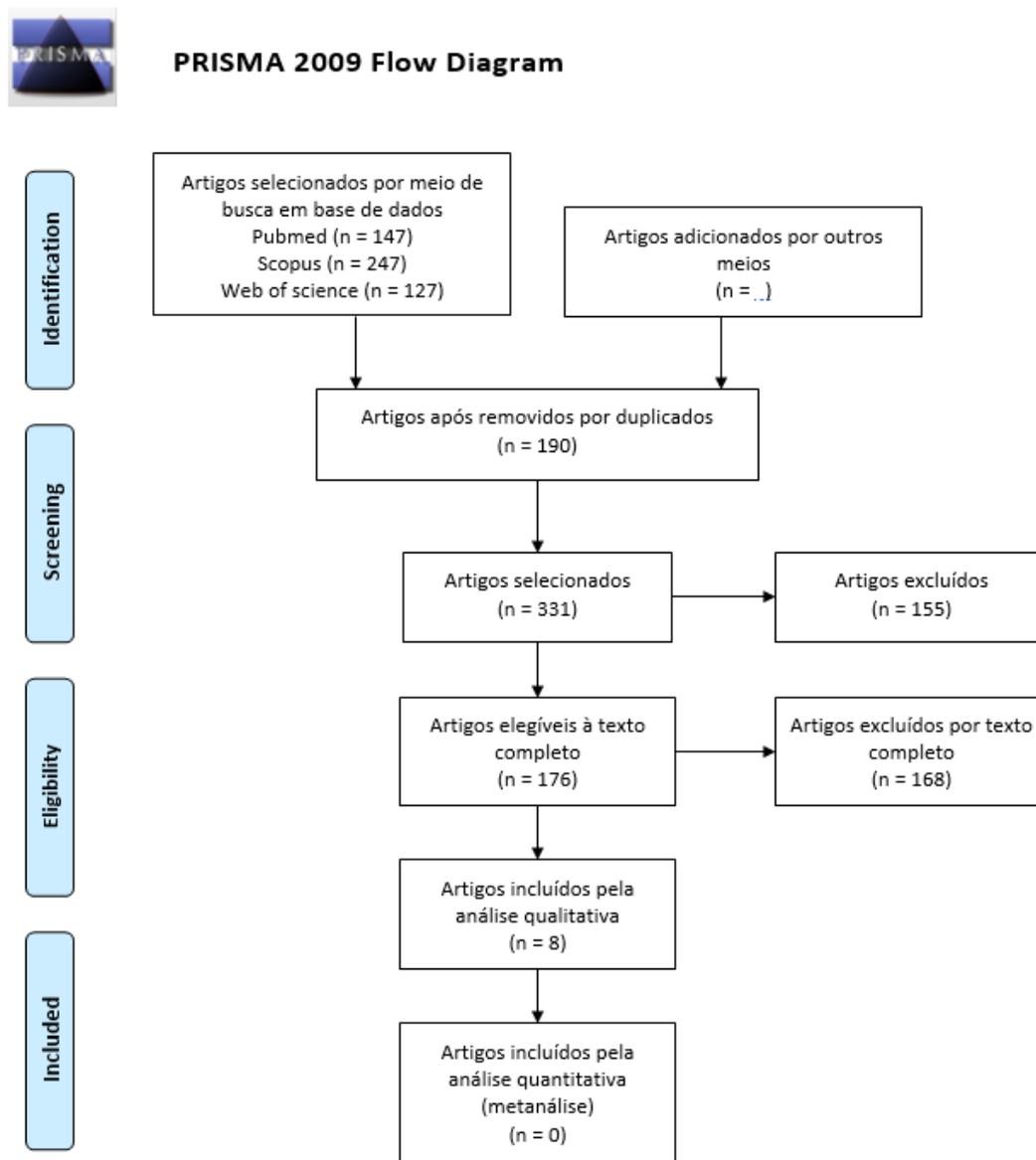
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca feita nos indexadores, foram encontrados 127 artigos no Web of Science, 247 artigos no Scopus e 147 artigos no PubMed, totalizando em 521 artigos. Foram excluídos 190 artigos duplicados. Após isso, foram excluídos 99 artigos por título e 56 artigos por abstract. Além dessas exclusões, foram excluídos 36 artigos por já serem revisões de literatura (devido essa revisão ser um pedaço de uma revisão maior), totalizando 140 artigos. Por último, foram excluídos 132 artigos por texto completo, por não se tratarem do tema proposto (Figura 1).

A base de dados consistiu em oito artigos (Figura 1) com datas de publicação entre 1991 e 2012, sendo cinco até o ano de 2000 e três após o ano 2000. Desses artigos, sete estudos foram realizados nos Estados Unidos e um na Suécia (Tabela 1). Todos buscaram associar a utilização dos ácidos graxos à formação da retina ou componentes da retina em cães.

O estudo mais antigo encontrado na revisão de literatura (Anderson *et al.*, 1991) discute a tentativa de encontrar diferenças na composição dos ácidos graxos do plasma sanguíneo de cães da raça Poodle afetados ou não pela DPBC. O resultado estatístico encontrado no estudo indicou que no plasma sanguíneo desses animais, o ácido graxo 22:6_n-3 se apresentou em menores quantidades quando os animais nasceram afetados pelo DPBC. Também, a relação entre os ácidos graxos 22:4_n-6/22:5_n-6 e 22:5_n-3/22:6_n-3 foi maior do que em animais não afetados pela doença. O aumento dessas relações pode ser explicado pela baixa atividade da enzima delta4-dessaturase, a qual é responsável pela conversão de 22:4_n-6 em

22:5_n-6 e 22:5_n-3 em 22:6_n-3 (Anderson *et al.*, 1991). Pode-se explicar a queda de 22:6_n-3 no plasma sanguíneo devido ao mecanismo “*short loop*”, a partir do qual a retina retira o ácido graxo diretamente do sangue e o reutiliza dentro da retina.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA. Adaptado de: Moher *et al.* (2009).

Scott & Bazan (1989) propuseram que a porção circulante do ácido graxo 22:6_n-3 é, em grande parte, sintetizada no fígado. Para explicar a queda de 22:6_n-3 no plasma sanguíneo, a produção do ácido graxo pelo órgão pode não acompanhar

a absorção pela retina, além da demanda de outros tecidos pelo 22:6_{n-3}. Concluiu-se nesse estudo, então, que em cães da raça Poodle e, possivelmente, em outras raças acometidas pelo DPBC, há menor relação 22:4_{n-6}/22:5_{n-6} e 22:5_{n-3}/22:6_{n-3} devido deficiência da enzima delta 4-dessaturase.

Em um estudo posterior, Alvarez *et al.* (1994) injetou o ácido graxo 22:5_{n-3}, diluído em etanol, diretamente no globo ocular de cães da raça Poodle, seguindo a mesma metodologia de Anderson *et al.* (1991), a fim de avaliar o segmento externo do bastonete, a retina remanescente e o epitélio pigmentado da retina/coróide. Um dos resultados do estudo foi que, em todos os tecidos, o ácido graxo encontrado em maior abundância foi o 22:6_{n-3}. Contudo, foi observada a retroconversão em todos os tecidos do ácido graxo 22:5_{n-3} para o ácido graxo 20:5_{n-3}. No estudo, pôde-se concluir que cães da raça Poodle afetados por DPBC poderiam apresentar um defeito metabólico que impede a síntese de 22:6_{n-3}, tendo em vista que esse ácido graxo é o principal constituinte da retina.

O estudo de Alvarez *et al.* (1994), portanto, entra de acordo com a teoria de Voss *et al.* (1991), que propôs a partir de estudos em ratos, que o metabolismo do 22:6_{n-3} ocular não ocorre pela ação da delta 4-dessaturase dessaturando o 22:5_{n-3}, mas sim alongando esse ácido graxo em 24:5_{n-3}, posteriormente dessaturando esse em 24:6_{n-3} e finalmente formando 22:6_{n-6} através da beta-oxidação (Figura 2).

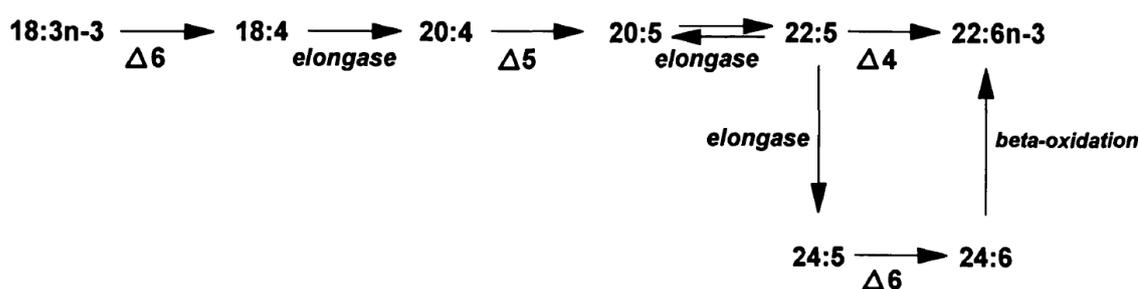


Figura 2. Metabolismo dos ácidos graxos para síntese de 22:6_{n-3} ocular. Fonte: Alvarez *et al.* (1994).

Posteriormente, Aguirre *et al.* (1997) realizou um estudo em três etapas para a mesma doença DPBC. A primeira etapa do estudo consistiu em um piloto no qual foram fornecidas dietas extrusadas secas e úmidas com suplementação de óleo de peixe para cães afetados ou não por DPBC. O óleo de peixe, nesse sentido, visou a

suplementação de 22:6 n-3 e 20:5 n-3. Não foi observada diferença significativa entre os grupos afetados e não-afetados quanto ao perfil de ácidos graxos no plasma sanguíneo dos animais. Contudo, ambos os grupos apresentaram redução do ácido graxo 20:4_n-6 e aumento de 20:5_n-3, 22:5_n-3 e 22:6-n3 no plasma sanguíneo. Como conclusões pode-se citar que cães suplementados com óleo de peixe podem apresentar rápido e significativo aumento plasmático do 22:6_n-3, afetados ou não pelo DPBC. O aumento pode ser explicado pela alta concentração desse ácido graxo presente no óleo de peixe.

A segunda etapa do estudo de Aguirre *et al.* (1997) utilizou-se da mesma metodologia da primeira, no entanto, nesta etapa três animais de cada grupo foram eutanasiados. A eutanásia visou obter as concentrações de ácidos graxos no segmento externo dos bastonetes e no fígado, antes da suplementação com óleo de peixe. Os animais remanescentes foram divididos em três grupos, tendo sido alimentados com dieta extrusada seca e úmida. O óleo de peixe foi fornecido via oral em êmbolo móvel em quantidade a fim de fornecer 2 ml do ácido graxo 22:6_n-3. Cada grupo foi suplementado por períodos diferentes. O grupo um foi suplementado por 7 dias, o grupo dois por 14 dias e o grupo três por 25 dias.

No mesmo estudo, outro grupo de 25 animais (11 não-afetados e 14 afetados pelo DPBC) foram suplementados via oral – mesma metodologia da etapa 2 – durante o mesmo período, em seus respectivos grupos, para fins de análise do perfil de ácidos graxos do fígado. Após o período experimental, todos os animais foram eutanasiados. A análise do primeiro grupo (n = 12) de animais não apresentou diferenças estatísticas nos valores plasmáticos entre os grupos de animais afetados ou não, mas demonstrou diferenças no tempo. No quarto dia experimental foi observado forte aumento do n-3 total do plasma sanguíneo. Adicionalmente, houve leve queda nos ácidos graxos do grupo n-6, à exceção do 22:4_n-6, que se manteve inalterado. Os fosfolípidos do fígado (n = 37) apresentaram baixos níveis de ácidos graxos de cadeia longa. Contudo, foram observados maiores níveis de 20:4_n-6, 22:4_n-6, 22:5_n-6, 22:5_n-3 e 22:6_n-3 no órgão. O fígado dos animais afetados por DPBC apresentaram 1,7 vezes mais 22:6_n-3 do que os não-afetados, assim como os níveis de 22:5_n-3 e 20:5_n-3 foram maiores. Os níveis de 20:4_n-6, 22:4_n-6 e 22:5_n-6 não apresentaram alteração. No segmento externo do bastonete, os cães afetados tiveram níveis menores de 22:4_n-6 e 22:6_n-3 do que os cães não-afetados. Já na

Tabela 1. Resumo dos estudos selecionados na revisão sistemática.

Código	Autor	Ano	País	Tratamentos	Dieta	Raça	Foi avaliado?		
							Retina	Sangue	Fígado
1	Anderson <i>et al.</i>	1991	EUA	Afetado ou não por DPHC	Comercial	Poodle		X	
2	Alvarez <i>et al.</i>	1993	EUA	Afetado ou não por DPHC	Suplementação	Poodle	X		
3.1	Aguirre <i>et al.</i>	1997	EUA	Afetado ou não por DPHC	Suplementação	Não informado		X	
3.2	Aguirre <i>et al.</i>	1997	EUA	Afetado ou não por DPHC	Suplementação	Não informado	X		X
3.3	Aguirre <i>et al.</i>	1997	EUA	Afetado ou não por DPHC	Suplementação	Não informado	X	X	X
4	Anderson <i>et al.</i>	1997	Suécia	Afetado ou não por DLPR	Comercial	Briard	X	X	
5	Delton-Vandenbroucke <i>et al.</i>	1998	EUA	Desenvolvimento ocular com diferentes inclusões de n-3	Inclusão de n-3	Não informado	X	X	
6	Heinemann <i>et al.</i>	2005	EUA	Desenvolvimento ocular de filhotes alimentados com diferentes fontes de 18:3_n-3	Diferentes fontes de gordura	Labrador	X	X	
7	Bauer <i>et al.</i>	2006	EUA	Desenvolvimento ocular de filhotes alimentados com diferentes fontes de 18:3_n-3 para cadelas	Diferentes fontes de gordura	Labrador	X	X	
8	Zicker <i>et al.</i>	2012	EUA	Desenvolvimento ocular de filhotes alimentados com diferentes níveis de 22:6_n-3	Inclusão de 22:6_n-3	Beagle	X	X	

concentração dos ácidos graxos do orbital do olho, não foi observada diferença estatística. A suplementação com óleo de peixe na alimentação de animais afetados, ou não, por DPBC - não parece gerar diferenças entre os grupos, mas pode ser observada diferença entre os níveis de ácidos graxos no metabolismo. Foi observado aumento dos níveis plasmático e no fígado para ambos os grupos, no entanto não há aumento no segmento externo do bastonete nos animais afetados. Os animais não parecem apresentar alteração nas características morfológicas oculares quando afetados por DPBC e suplementados com óleo de peixe.

O terceiro e último estudo realizado foi para comparar a suplementação do óleo de peixe com o óleo de cártamo, controle negativo em ácidos graxos do grupo ômega 3. O óleo de cártamo, nesse estudo, foi utilizado como uma fonte de baixo nível de n-3, para demonstrar o que a falta de n-3 e os ácidos graxos poliinsaturados pertencentes a esse grupo, pode ocasionar na saúde ocular de cães afetados ou não por DPBC. Os animais foram divididos em dois grupos: grupo um, com um casal afetado e outro não afetado; e, grupo dois, com uma fêmea afetada e outra não. Os animais receberam dieta extrusada para cães filhotes junto da suplementação e, quando atingiram uma determinada idade, receberam dieta extrusada para cães adultos junto da suplementação.

O grupo um foi suplementado com 2ml de óleo de peixe e o grupo dois com a mesma quantidade de óleo de cártamo. Após 21 semanas de suplementação, todos os cães foram eutanasiados para coleta do olho esquerdo visando avaliar o sangue, a retina, o orbital e o fígado. Como no segundo estudo, esse também não apresentou diferença estatística nos valores plasmáticos entre os dois grupos, mas demonstrou diferença no tempo. A concentração do 22:6_n-3 triplicou na segunda semana em animais suplementados com óleo de peixe, mas diminuiu a concentração de n-6 total. Já o óleo de cártamo fez pouco acréscimo de 22:6_n-3 e n-3 e aumentou brevemente o n-6, em especial o 22:4_n-6. Os cães suplementados com óleo de cártamo não obtiveram aumento de 22:6_n-3 tanto em animais afetados, quanto em não-afetados. Já os cães suplementados com óleo de peixe apresentaram cinco vezes mais de acréscimo desse ácido graxo no fígado em animais afetados ou não. No segmento externo do bastonete, o cão não afetado que recebeu a suplementação de óleo de cártamo apresentou nível de 22:6_n-3 parecido com o dos cães afetados que foram suplementados com óleo de peixe. Chegou-se à conclusão nesse terceiro estudo que

a suplementação do óleo de peixe para cães afetados pelo DPBC não melhora a morfologia do segmento externo do bastonete, mas que animais saudáveis com deficiência do ácido graxo 22:6_{n-3}, tem a segmento externo do bastonete pior do que animais afetados.

Anderson *et al.* (1997), novamente, do mesmo grupo de pesquisa do artigo anterior, fez um estudo com a raça Briard afetada por distrofia lenta e progressiva da retina (DLPR). Nesse estudo foi fornecida uma dieta padrão para ambos os grupos para avaliar as diferenças entre os grupos quanto a fosfolipídeos plasmáticos, epitélio da retina e retina (total). Para as análises de retina, foram eutanasiados dois cães de cada grupo (um de dois meses e outro de dois anos em cada grupo). Nos fosfolipídeos plasmáticos, assim como no epitélio pigmentar da retina, não foi observada diferença entre os grupos, à exceção do ácido graxo 20:3_{n-3} nos fosfolipídeos plasmáticos. Já na retina, houve diferença significativa para menores níveis de 22:5_{n-3} e 22:6_{n-3} e maiores de 18:2_{n-6}, 20:4_{n-6} e 22:5_{n-6} para os cães afetados em comparação aos não afetados. Assim, se chegou à conclusão que a diferença em cães da raça Briard, quando comparada entre cães afetados e não afetados por DLPR, é no perfil lipídico da retina.

O último estudo encontrado dos anos 90, conduzido em 1998, começa a entrar na linha de pesquisa de saúde ocular que é estudado também nos artigos dos anos 2000. Nesse estudo foram avaliados o plasma e a retina de filhotes de cadelas que foram alimentadas com dietas extrusadas secas e úmidas, com alta e baixa inclusão de n-3. Posteriormente ao desmame, os filhotes foram alimentados com as mesmas dietas. Por volta dos dias 47 e 66 de vida dos filhotes, os animais foram eutanasiados para coleta da retina. No plasma, filhotes alimentados com baixa inclusão de n-3 apresentaram maiores teores de 22:5_{n-3}, assim como de n-6, 18:2_{n-6} e 22:5_{n-6}, mas 20:4_{n-6} em concentração menor. Nos fosfolipídeos da retina, o 22:6_{n-3} foi o ácido graxo mais encontrado nos dois grupos, porém significativamente mais baixo no grupo de baixa inclusão de n-3, assim como 22:5_{n-3}, que eram balanceados pela alta proporção de 22:5_{n-6}, 20:4_{n-6} e 22:4_{n-6}. Quando os cães são submetidos a dieta de baixa inclusão de n-3 há uma realocação dos n-3 pelos n-6, principalmente dos ácidos graxos de carbono 22, que, no seu total, são notoriamente parecidos em porcentagem entre os dois grupos (25,5% no baixo n-3 e 27% no alto n-3) além da proporção n-3/n-6 ser 3x maior para o grupo de alto n-3.

Filhotes de cães tem alta sensibilidade a dietas recebidas pelas suas mães ao longo da gestação, amamentação e as dietas recebida por eles nos primeiros meses de vida, quando relacionadas a seu desenvolvimento da retina, podendo ser uma boa alternativa para amenizar essa doença congênita em cães que já é esperado o desenvolvimento dela nos primeiros meses de vida.

O primeiro estudo encontrado na base dos anos 2000, é um estudo similar ao descrito por último (Delton-Vandenbrouckea *et al.*, 1998). Nesse, os filhotes também eram suplementados após o desmame com a mesma dieta que as cadelas foram durante a gestação e lactação. Nesse estudo, no entanto, o comparativo das dietas foi quanto a fonte de gordura (sebo bovino, óleo de peixe com alta e baixa inclusão e óleo de linhaça), que foram balizadas em quantidade, pela quantidade suficiente de 18:3_n-3 na matéria seca, em relação ao desenvolvimento da retina dos filhotes. Os principais parâmetros avaliados foram o plasma sanguíneo dos filhotes durante a lactação e após o desmame e, também, eletrorretinograma dos dois olhos de todos os filhotes, para acompanhar o desenvolvimento da retina deles. No leite materno, os ácidos graxos mais abundantes foram o 20:5_n-3 e 22:6_n-3, mas isso apenas nos grupos que receberam óleo de peixe, podendo ser a explicação dos mais altos níveis desses dois ácidos graxos plasmáticos nesses mesmos grupos. O grupo com menor inclusão de óleo de peixe apresentou menor presença de 22:5_n-3 e 22:6_n-3 e maior 18:3_n-3 quando comparado ao grupo com maior inclusão de óleo de peixe. A resposta plasmática dos filhotes foi semelhante as deles mesmos quando alimentados com as dietas extrusadas. Os animais alimentados com óleo de linhaça apresentaram maior concentração de 18:2_n-6 no plasma sanguíneo dos filhotes e leite materno ao longo da amamentação. Com a dieta banhada de sebo bovino os filhotes tiveram maior 20:4_n-6 no mesmo período. Os filhotes que receberam dieta com óleo de linhaça, receberam o maior valor relativo de 18:3_n-3, sendo também o maior valor no plasma desses animais durante a amamentação. O 22:6_n-3 plasmático diferiu entre os grupos, sendo maiores para os animais dos grupos que havia inclusão de óleo de peixe na dieta, assim como 20:5_n-3 nesses mesmos grupos. O grupo com alta inclusão do óleo de peixe foi o que apresentou maior nível de 18:3_n-3 no plasma. O grupo que recebeu sebo bovino obteve menor 22:5_n-3 plasmático. A resposta do eletrorretinograma dos filhotes demonstrou que: o tratamento em que eles foram alimentados com dieta com inclusão de óleo de peixe (alta e baixa) foram as com melhor resposta de formação da retina, o que levou os autores a concluir que o

22:6_n-3 é extremamente importante para o desenvolvimento da retina, principalmente com suplementação no período neonatal. Outra conclusão que pôde-se tirar desse estudo é que a dieta das cadelas altera o perfil de ácidos graxos do leite, podendo ser uma importante suplementação (indireta) para a formação da retina dos filhotes no período de lactação.

Continuando com a mesma linha e grupo de pesquisa do estudo recém descrito, Bauer *et al.* (2006), com as mesmas dietas desse estudo anterior, avaliou qual a diferença que o leite materno faz no desenvolvimento da retina de filhotes de mães suplementadas com dietas com diferentes fontes de 18:3_n-3. As amostras de sangue das mães foram coletadas nos dias 3, 7, 14, 28, 42 e 56 da gestação e nos dias 10 e 28 da lactação. Os filhotes passaram por eletrorretinograma na 12^a semana de vida. Durante a gestação, as cadelas que receberam óleo de peixe na dieta demonstraram maior 18:2_n-6 plasmático, enquanto as cadelas que receberam óleo de linhaça, 18:3_n-3 foi o ácido graxo mais abundante. Também na gestação, as cadelas dos grupos que receberam ambas inclusões de óleo de peixe (alta e baixa) demonstraram valores de 20:5_n-3, 22:5_n-3 e 22:6_n-3 maiores do que as cadelas dos grupos que receberam os demais tipos de inclusão de gordura na dieta. Já na lactação, as cadelas alimentadas com a dieta com inclusão do óleo de linhaça apresentaram aumento de 20:5_n-3 e 22:6_n-3 plasmático. Os resultados do eletrorretinograma dos filhotes foi o mesmo do estudo anterior, concluindo então que os filhos de mães suplementadas com dieta de alta inclusão de óleo de peixe obtiveram melhores respostas no eletrorretinograma. Também se pôde concluir que a maioria dos ácidos graxos plasmáticos são semelhantes na gestação e na lactação, à exceção do 20:4_n-6, que é mais baixo.

O último e mais recente estudo dessa base de dados buscou fazer um comparativo do desenvolvimento das funções da retina em filhotes alimentados a partir da oitava semana de vida com dietas com alta, média e baixa inclusão de 22:6_n-3. O experimento foi desenhado de forma que a dieta das mães não influenciasse na nutrição do filhote, sendo fornecidas a todas elas a dieta, nutricionalmente balanceada, com baixa inclusão de 22:6_n-3 desde o início da gestação. Durante o experimento foram realizados testes de eletrorretinograma nos filhotes quando eles tinham 2, 4, 6, 9 e 12 meses de idade. Após o desmame, os filhotes foram separados nos seus respectivos grupos e foi fornecida a dieta que lhes dizia respeito. O resultado na análise de 22:6_n-3 no sêrum demonstrou que os

animais que receberam a dieta com alta inclusão de 22:6_{n-3} obtiveram valores maiores de 22:6_{n-3}, vitamina E e taurina, seguido do grupo que recebeu a inclusão média e por último o grupo que recebeu a menor inclusão. Os testes de eletrorretinograma demonstraram diferença significativa entre os grupos, os que receberam maior inclusão de 22:6_{n-3} e obtiveram valores no sêrum maiores, também demonstraram resultados melhores nos testes de onda-b. Esse estudo permitiu a conclusão de que quando se aumenta a inclusão de 22:6_{n-3} na dieta ocorre o aumento de 22:6_{n-3}, vitamina E e taurina no sêrum. Havendo o aumento dos níveis desses elementos no sêrum permite com que a retina se desenvolva melhor.

Os trabalhos sobre esse tema são escassos e que são poucos grupos que trabalham com esse tema, pois 5 dos 8 artigos eram de um mesmo grupo. Todos apresentaram aprovação dos experimentos em Comitês de Ética de Uso de Animais. Poucos trabalhos demonstraram uma dieta basal em comparação com os controles positivos e negativos. Para avaliar a deposição de ácidos graxos na retina, a eutanásia de animais é necessária, no entanto, para a aferição de fatores como qualidade do desenvolvimento da visão dos animais, não é necessária, podendo ser feito eletrorretinograma. Essa ferramenta foi mais utilizada a medida do passar dos anos. É notória a falta de informações como raça estudada mas principalmente a de quantidade de suplementação nos artigos. Por fim, nota-se a falta de estudos na vida adulta desses animais, para aferir se são duradouros os efeitos dessas suplementações.

4 CONCLUSÃO

Concluiu-se dessa revisão que o ácido graxo 22:6_{n-3} é notoriamente o mais importante na composição da retina dos cães. Também, existe um desvio metabólico em cães afetados por DPBC e DLPR, impedindo a metabolização de 22:5_{n-3} em 22:6_{n-3}. Esse desvio metabólico pode ser responsável por deficiências morfológicas na retina desses animais. Outra observação é que a inclusão de óleo de peixe na dieta apresenta papel benéfico para o desenvolvimento da retina de cães em comparação a inclusão de óleo de linhaça ou sebo bovino. Esses benefícios são observados a partir de inclusões mais altas do óleo de peixe. Também, pôde ser observado que a inclusão do óleo de cártamo na dieta pode ser prejudicial para o desenvolvimento da

retina de cães saudáveis, pois esses animais apresentam desenvolvimento da retina similar ao de cães com DPBC quando suplementados com o óleo de peixe. Por fim, o perfil de ácidos graxos do leite materno é facilmente alterado pela dieta fornecida às cadelas, portanto o desenvolvimento da retina de seus filhotes é altamente suscetível a essas alterações.

Levando em consideração o que foi apresentado nos trabalhos pode-se dizer que o ideal é sempre suplementar com alta inclusão de óleo de peixe cadelas desde o início da gestação, durante a lactação e continuar essa suplementação para os filhotes até, pelo menos, a que completem 21 semanas de vida, devido a alta concentração de 22:6_{n-3} e seus precursores nesse tipo de óleo.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, Gustavo D. *et al.* Diets enriched in docosahexaenoic acid fail to correct progressive rod-cone degeneration (prcd) phenotype. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 38, n. 11, p. 2387-2407, 1997.

ALVAREZ, Richard A. *et al.* Docosapentaenoic acid is converted to docosahexaenoic acid in the retinas of normal and prcd-affected miniature poodle dogs. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 35, n. 2, p. 402-408, 1994.

ANDERSON, Robert E. *et al.* Plasma lipid abnormalities in the miniature poodle with progressive rod-cone degeneration. **Experimental eye research**, v. 52, n. 3, p. 349-355, 1991.

ANDERSON, ROBERT E. *et al.* Lipids of plasma, retina, and retinal pigment epithelium in Swedish briard dogs with a slowly progressive retinal dystrophy. **Experimental eye research**, v. 64, n. 2, p. 181-187, 1997.

BAUER, John E. Facilitative and functional fats in diets of cats and dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 5, p. 680-684, 2006.

BAUER, John E. *et al.* Retinal functions of young dogs are improved and maternal plasma phospholipids are altered with diets containing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids during gestation, lactation, and after weaning. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1991S-1994S, 2006.

BAZAN, Nicolas G.; TURCO, Elena B. Rodriguez de; GORDON, William C. Pathways for the uptake and conservation of docosahexaenoic acid in photoreceptors and synapses: biochemical and autoradiographic studies. **Canadian journal of physiology and pharmacology**, v. 71, n. 9, p. 690-698, 1993.

BLANKS, J.C., ADINOLFI, A.M, and LOLLY, R.N. Synaptogenesis in the photoreceptor terminal of the mouse retina. **J. Comp. Neurol.** 156: 81-94, 1974.

DELTON-VANDENBROUCKE, Isabelle *et al.* Effect of diet on the fatty acid and molecular species composition of dog retina phospholipids. **Lipids**, v. 33, n. 12, p. 1187-1193, 1998.

FLIESLER, Areven J.; ANDERSON, Robert E. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. **Progress in lipid research**, v. 22, n. 2, p. 79-131, 1983.

HEINEMANN, Kimberly M. *et al.* Long-chain (n-3) polyunsaturated fatty acids are more efficient than α -linolenic acid in improving electroretinogram responses of puppies

exposed during gestation, lactation, and weaning. **The Journal of nutrition**, v. 135, n. 8, p. 1960-1966, 2005.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

Radar Pet, 2020. Disponível em: <https://www.comacvet.org.br/mercado/> . Acesso em: 31 de janeiro de 2021

SCOTT, Burton L.; REDDY, T. Sanjeeva; BAZAN, Nicolas G. Docosahexaenoate metabolism and fatty-acid composition in developing retinas of normal and rd mutant mice. **Experimental eye research**, v. 44, n. 1, p. 101-113, 1987.

SCOTT, Burton L.; BAZAN, Nicolas G. Membrane docosahexaenoate is supplied to the developing brain and retina by the liver. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 86, n. 8, p. 2903-2907, 1989.

STONE, P. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Nurs Res**, v. 15, n. 3, p. 197-198, 2002.

VOSS, Anne *et al.* The metabolism of 7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoic acid to 4, 7, 10, 13, 16, 19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 266, n. 30, p. 19995-20000, 1991.

ZICKER, Steven C. *et al.* Evaluation of cognitive learning, memory, psychomotor, immunologic, and retinal functions in healthy puppies fed foods fortified with docosahexaenoic acid-rich fish oil from 8 to 52 weeks of age. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 241, n. 5, p. 583-594, 2012.