

Comparação dos marcadores de função renal em pequenos animais¹

Os rins desempenham duas funções importantes: a excreção dos produtos finais do metabolismo e a retenção das substâncias filtradas necessárias ao organismo, incluindo proteínas, água e eletrólitos. A insuficiência renal crônica canina e felina é a síndrome renal mais comum, embora ocorra em animais de todas as idades, a taxa de mortalidade aumenta com o aumento da idade. Marcadores renais são importantes tanto no diagnóstico quanto no prognóstico das lesões renais em pequenos animais, além de serem determinantes na escolha do tratamento dessas doenças.

Os rins e os marcadores de função renal

Os rins são fundamentais para manutenção da homeostasia, tendo como papel principal filtrar o sangue e excretar os dejetos metabólicos e componentes exógenos. Além disso, recuperam substâncias filtradas como glicose, água e eletrólitos, além de proteínas de baixo peso molecular. São responsáveis pela produção e liberação de hormônios que regulam a pressão arterial, a hematopoiese e ativação da vitamina D. Nestes processos, os rins devem reconhecer quando há excesso de água ou de eletrólitos específicos, e como resposta têm a reabsorção ou a secreção de substâncias, garantindo assim o equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-básico. A unidade funcional do rim é o néfron, e a sua principal função é depurar o plasma sanguíneo de produtos finais do metabolismo, tais como ureia, creatinina, ácido úrico, sulfatos e fenóis. Outras substâncias não metabólicas, como sódio, potássio e cloreto também são depuradas pelo rim quando em excesso.

Os testes de função renal podem ser feitos no sangue, urina ou em ambos, e medem o fluxo sanguíneo para os rins, a filtração glomerular e a função tubular. A urinálise em conjunto com as concentrações plasmáticas de ureia e creatinina, proporcionam uma indicação da função tubular renal. O cálculo da depuração renal da creatinina, ureia e eletrólitos, associado com a atividade de certas enzimas na urina, é um indicador mais sensível de lesão no tecido renal do que análise da bioquímica sérica.

¹ Rosa, B. K. S. (2019). Comparação dos marcadores de função renal em pequenos animais. Seminário realizado na disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 9 p.

O diagnóstico da doença renal crônica (DRC) baseado na dosagem sérica de creatinina é tardio, pois as concentrações só aumentam quando mais de 75% dos néfrons estão destruídos. Em função disso, novos biomarcadores como dimetilarginina simétrica (SDMA) e a relação γ -glutamyl-transferase/creatinina (GGT/Cr) urinária, estão sendo inseridos no mercado, pois na maioria das vezes, a doença renal está presente antes mesmo da manifestação dos sinais clínicos ou da presença de alterações nos exames laboratoriais.

Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como redução ou perda súbita da função renal, resultando em incapacidade de excretar compostos nitrogenados. É caracterizada por ocorrer dentro de horas ou dias após a exposição do agente agressor. A IRA é causada por agressão de origem isquêmica ou exposição a nefrotoxinas. Existem as desordens pré-renais que provocam redução da perfusão renal, as desordens renais intrínsecas, como doenças infecciosas parenquimais, e as desordens pós-renais como a obstrução do trato urinário. As consequências da IRA envolvem distúrbios hidroeletrólíticos, acidose metabólica, uremia e hipertensão. Caso a doença não seja diagnosticada e tratada precocemente, seu prognóstico é desfavorável.

Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é definida como qualquer anormalidade funcional ou estrutural, de um ou de ambos os rins, com ocorrência igual ou superior a três meses. A DRC é caracterizada por lesões estruturais irreversíveis, que podem evoluir progressivamente para uremia, insuficiência renal crônica (IRC) e falência renal. Após a instalação inicial da lesão renal, ocorrem mudanças estruturais e funcionais adaptativas dos néfrons remanescentes, na tentativa de manter a homeostase, principalmente quanto à regulação do volume e da composição do fluido corporal extracelular. O gradual aumento da disfunção renal compromete também a capacidade funcional de outros órgãos, tais como digestório, cardiovascular, esquelético, nervoso e hematopoiético.

A DRC é uma afecção frequentemente diagnosticada em cães e gatos, com prevalência de 0,5 a 7% e 1,6 a 20%, respectivamente. Nos felinos é uma das doenças mais comuns. Pode ser diagnosticada através da proteinúria persistente, deficiência na concentração de urina, aumentos progressivos na concentração sérica de creatinina, anemia arregenerativa, e elevação nos níveis plasmáticos de fósforo, cálcio e potássio. O diagnóstico de DRC baseia-se na presença de azotemia (creatinina acima de 2,0 mg/dL, ureia acima de 70 mg/dL) associada a baixa capacidade

de concentração urinária (densidade urinária menor que 1,025), mantidas por várias semanas ou meses ou com histórico clínico compatível.

Marcadores sanguíneos da função renal

Albumina

A albumina é sintetizada no fígado e é considerada a proteína mais abundante no plasma, além de ser, também, uma importante reserva protéica. A concentração de albumina é afetada pelo funcionamento hepático, pela quantidade de proteínas na dieta, pelo equilíbrio hidroeletrolítico e por perdas de proteínas em algumas doenças. A desidratação causa aumento da albumina plasmática, enquanto danos hepáticos, déficit alimentar proteico, síndrome de má absorção, parasitismo e hemorragias causam redução nos níveis plasmáticos. As lesões glomerulares e tubulares que ocorrem nas doenças renais causam aumento da filtração das proteínas plasmáticas e redução da sua reabsorção, levando a hipoalbuminemia junto com proteinúria. A concentração de albumina sérica associada a presença de proteínas na urina são indicadores de alteração na função renal. Os valores de referência de albumina sérica são de 26-33 g/L em cães e de 21-33 g/L em gatos.

Creatinina

A creatinina plasmática é derivada do catabolismo da creatina presente no tecido muscular. A creatina é um metabólito utilizado para armazenar energia no músculo, na forma de fosfocreatina. A concentração sanguínea de creatinina é proporcional à massa muscular. Por esse motivo, em situações de atrofia muscular e outras enfermidades relacionadas, ocorre diminuição do teor de creatinina plasmática. A excreção de creatinina é realizada por via renal, por isso, os níveis de creatinina plasmáticos refletem a taxa de filtração glomerular, de forma que níveis altos de creatinina indicam uma deficiência na funcionalidade renal. Além disso, ela não é afetada pela dieta nem pelo catabolismo protéico e aumenta pouco em casos de desidratação. Entretanto, aumenta de forma significativa e rápida na insuficiência renal. A concentração sérica de creatinina é um indicador mais preciso da função renal quando comparada à ureia, pois ao contrário desta, não é consideravelmente influenciada por nível de proteínas na dieta, nem hemorragias gastrointestinais, além de não ser reabsorvida pelos túbulos. Quando são detectadas alterações de creatinina sérica, a perda de função renal já é irreversível e o prognóstico a longo prazo é reservado. Os valores de creatinina podem ser maiores em animais de raças de grande porte, e menores em pacientes com perda de massa muscular. Os

níveis de referência creatinina sérica são de 0,5-1,5 mg/dL cães e de 0,8-1,8 mg/dL em gatos.

Ureia

A ureia é sintetizada no fígado a partir da amônia derivada do catabolismo dos aminoácidos. Os níveis de ureia são analisados em relação ao nível de proteína na dieta e ao funcionamento renal. É excretada principalmente pela urina, e em menor grau, pelo intestino e pela glândula mamária, sendo filtrada no glomérulo e parcialmente reabsorvida de forma passiva nos túbulos. O jejum prolongado pode causar aumento da proteólise endógena para utilizar aminoácidos como fonte energética, o que causa aumento na concentração de ureia. Nesse caso, o quadro é exacerbado pela desidratação, pois o fluxo de urina diminui e inibe a excreção renal de ureia podendo causar uremia. Os níveis de referência de ureia sérica é de 21-60 mg/dL em cães e de 43-64 mg/dL em gatos

Cálcio e fósforo

O cálcio (Ca) total plasmático é dividido em cálcio livre ionizado e cálcio associado a proteínas ou a ácidos orgânicos. Estas duas formas estão em equilíbrio e sua distribuição depende do pH, da concentração de albumina e da relação ácido-base. A constituição da matriz óssea, função de segundo mensageiro intracelular, participação da contração muscular e transmissão do impulso nervoso, são funções atribuídas ao cálcio. O sistema endócrino envolvendo a vitamina D, o paratormônio (PTH) e a calcitonina regulam os níveis sanguíneos de cálcio.

O fósforo (P) existe em combinações orgânicas dentro das células e inorgânico no plasma (ligado ao cálcio e magnésio). Participação no metabolismo energético do organismo, e ação de tampão intracelular, são funções do fósforo. A manutenção dos níveis de fósforo no sangue é feita de modo similar ao cálcio. Em pequenos animais, as lesões progressivas nos néfrons levam a diminuição da excreção renal de fosfato e ao aumento do fósforo sérico. Este aumento causa diminuição do cálcio circulante e a redução da relação Ca:P, estimulando a secreção do paratormônio (PTH). A retenção de fósforo é um fator importante na redução da capacidade renal de produzir 1,25- diidroxicolecalciferol D₃ (calcitriol) devido à inibição da enzima 1 α -hidroxilase renal. Como consequência da diminuição do calcitriol, ocorre uma redução da absorção intestinal e da resorção óssea de cálcio, hipocalcemia e aumento da secreção do PTH. Na tentativa de aumentar as concentrações séricas de cálcio, ocorre o aumento da reabsorção renal de cálcio e da resorção de cálcio dos ossos e reabsorção do trato gastrointestinal. Como o rim não está funcional, o fosforo não é excretado e o processo se agrava.

Na DRC, principalmente nos estágios mais avançados da doença, ocorre o aumento do fósforo na circulação sanguínea. A elevação da concentração sérica de fósforo parece estimular diretamente a secreção do PTH e assim, desenvolve-se o hiperparatireoidismo secundário renal na tentativa de regular o desequilíbrio do metabolismo de cálcio e fósforo. Além disso, a perda de tecido renal funcional leva a uma diminuição da atividade da vitamina D. A hipocalcemia parece ser um achado relativamente comum na DRC, sobretudo associada à hiperfosfatemia e baixas concentrações séricas de calcitriol. A hipercalcemia também é descrita em cães com DRC, em valores de cálcio total maiores que 12 mg/dL. Os valores de referência de cálcio sérico em cães são de 9,0-11,3 mg/dL em cães e de 6,2-10,2 mg/dL em gatos. Os valores de referência para o fósforo sérico são de 2,6-6,2 mg/dL em cães e de 4,5-8,1 mg/dL em gatos.

Potássio

O potássio (K) é o cátion intracelular mais abundante do organismo. A concentração sérica é controlada através da contínua filtração renal. O K é encontrado na saliva, suco gástrico, na bile, suco pancreático e nos líquidos intestinais. Em conjunto com o sódio (Na), mantém o potencial elétrico da célula (processos de excitação nervosa e muscular) e transporte de substâncias transmembrana, através da bomba de sódio e potássio ATPase ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$). O rim, de forma normal, excreta ácido (H^+) e reabsorve bicarbonato (HCO_3^-). Em caso de insuficiência renal, há um acúmulo de ácido no sangue, provocando acidose metabólica. O potássio sofre troca com hidrogênio em nível celular na tentativa de compensar a acidose, de forma que aparecem níveis elevados de potássio (hipercalcemia). A dosagem sérica de K é indicadora da severidade da acidose. Os valores de referência de potássio sérico são de 4,4-5,3 mmol/L em cães e de 4,0-4,5 mmol/L em gatos.

Dimetilarginina simétrica (SDMA)

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é um biomarcador indireto da taxa de filtração glomerular, recentemente introduzido no mercado veterinário, e que apresenta maior sensibilidade que a creatinina para detecção da doença renal. É uma molécula estável, de baixo peso molecular (202 g/mol) e carregada positivamente, produzida a partir de proteínas intracelulares por meio de reações de metilação de resíduos da arginina, sendo passível de filtração glomerular. Mais de 90% do SDMA produzido é eliminado por via renal e excretado na urina. A dosagem de creatinina sérica é o marcador de função renal mais utilizado atualmente, devido ao baixo custo e fácil acesso ao exame, porém possui uma série de limitações. Diferentemente da creatinina, o SDMA não é afetado pela massa muscular do paciente, sendo mais sensível para animais que apresentam perda de massa muscular ou idosos.

Indicadores urinários da função renal

Densidade

A capacidade de concentrar a urina é um indicador sensível e precoce da função renal se comparada com os marcadores de filtração glomerular (ureia e creatinina), pois a queda na capacidade de concentrar urina aparece quando 68% do rim está funcionalmente afetado, enquanto aumentos de ureia e creatinina surgem quando 75% do rim está afetado. A densidade ou peso específico reflete o grau de concentração da urina, ou seja, a capacidade dos túbulos renais de concentrar a urina. Importante conhecer o estado de hidratação do animal, bem como as concentrações séricas de creatinina e ureia para melhor interpretação da densidade.

Proteínas

Normalmente a urina de cães e gatos contém somente uma pequena quantidade de proteína, pois a permeabilidade seletiva da parede capilar glomerular restringe a filtração de proteínas plasmáticas com base no seu peso protéico e carga elétrica. Proteínas com peso molecular superior a 60.000 a 65.000 daltons não estão presentes em grandes quantidades no filtrado glomerular normal. Além disso, as proteínas que passam através da parede do capilar glomerular são absorvidas pelas células epiteliais dos túbulos proximais. A proteinúria renal é causada com maior frequência por lesões glomerulares que alteram a permeabilidade seletiva dos capilares glomerulares, permitindo o aumento da filtração das proteínas plasmáticas para o filtrado glomerular. As lesões tubulares podem estar presentes e resultam na diminuição da reabsorção das proteínas filtradas. A quantificação da proteinúria é obtida através da relação proteína/creatinina em amostras de urina de cães e gatos, e reflete com exatidão a quantidade de proteínas excretadas na urina ao longo de 24 horas. A Tabela 1 mostra a classificação da doença renal crônica (DRC) frente à relação proteína/creatinina urinária de acordo com IRIS (International Renal Interest Society, 2018).

Tabela 1. Classificação da DRC pela proteinúria e hipertensão, conforme IRIS (Couto, 2010).

Relação	Classificação da DRC
proteína:creatinina urinária	
< 0,2 (cães e gatos)	Não proteinúrica
0,2 - 0,4 (gatos)	Proteinúrica marginal ou duvidosa
0,2 - 0,5 (cães)	
> 0,4 (gatos)	proteinúrica
> 0,5 (cães)	

Sedimento urinário

Alterações do sedimento urinário podem ser indicativas de disfunção renal aguda, onde se observa aumento do número de leucócitos, hemácias, células epiteliais renais e cilindros celulares ou granulares. O aumento do número das células epiteliais de transição na urina pode estar associado a infecção, inflamação, irritação e neoplasia de qualquer desses segmentos anatômicos. Os cilindros celulares são compostos por hemácias, leucócitos ou células epiteliais tubulares e são frequentemente encontrados na doença renal. Cilindros leucocitários são sugestivos de pielonefrite, mas também podem ser considerados nefrite intersticial aguda e glomerulonefrite. Os cilindros epiteliais renais são mais comuns em pacientes com necrose tubular aguda ou pielonefrite. Geralmente estão associados a lesões renais nefrotóxicas ou isquêmicas, mas também podem estar relacionados a infarto renal, nefrite intersticial aguda e pielonefrite. Os cilindros granulosos representam a degeneração de células em outros cilindros ou a precipitação de proteínas plasmáticas filtradas e a sua presença no sedimento urinário sugere degeneração tubular acelerada. Os cilindros céreos representam o estágio final de degeneração dos cilindros granulosos e estão associados a insuficiência renal crônica avançada. Cilindros largos geralmente se originam nos ductos coletores e, em grande número, geralmente indicam doença grave, como insuficiência renal crônica, mas também podem estar presentes durante a recuperação da insuficiência renal aguda. Um grande número de cilindros indica doença renal generalizada ativa, geralmente aguda e poucos cilindros são encontrados nas alterações crônicas.

Relação γ -glutamil transferase/creatinina (GGT/Cr) urinária

A GGT é uma enzima que está presente nas células tubulares renais. O excesso de extravasamento dessa enzima e sua consequente detecção na urina pode ser utilizado como um indicador de lesão renal, principalmente em casos agudos. Como não existem valores de referência bem estabelecidos na literatura, pode se utilizar o valor basal do paciente como o normal e considerar um aumento de duas a três vezes como indicativo de injúria renal aguda. A

enzima gama-glutamyl transferase (GGT) se localiza da borda em escova dos túbulos proximais e é muito grande para ser filtrada normalmente pelos glomérulos. Quando presente na urina indica injúria, usualmente associada a lesão epitelial tubular ou necrose. A GGT urinária em cães é considerada não só um marcador precoce de lesão renal, mas também um marcador persistente.

Comparação dos marcadores de função renal

Os exames séricos primários apropriados para o diagnóstico inicial de insuficiência renal são ureia e creatinina. Entretanto, suas concentrações séricas mantêm-se na faixa de normalidade até que mais de 66% dos néfrons passem a ficar afuncionais, ou seja, trata-se de um marcador específico, mas de baixa sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal aguda, caracterizando-se como um marcador tardio. Elevações nas concentrações séricas de creatinina e ureia não podem ser utilizadas para distinguir azotemia pré-renal, pós-renal, ou renal. A densidade urinária pode ser usada para diferenciar a azotemia pré-renal da renal. No entanto, os resultados da urinálise não refletem a magnitude da doença e não são específicos para alguma doença renal.

A concentração sérica de creatinina é um indicador mais preciso da função renal quando comparada a ureia, pois ao contrário desta, não é influenciada pela alimentação proteica nem por hemorragias gastrointestinais. Contudo, a concentração sérica de creatinina pode variar em função da massa muscular. Para permitir que o aumento da concentração de ureia pré-renal seja diferenciado dos quadros renais e efeitos metabólicos e circulatórios, usualmente as mensurações de ureia e de creatinina são analisadas em conjunto.

A azotemia e hiperfosfatemia são as alterações mais comuns na bioquímica sérica durante a evolução da DRC. A urinálise, o hemograma, as dosagens de eletrólitos séricos e urinários, permitem estabelecer o grau de uremia apresentado pelo paciente, como também, o quanto da função renal pode estar deficiente, servindo de parâmetro para qual conduta terapêutica a seguir. Portanto, na análise da bioquímica sérica, o paciente com insuficiência renal que revela azotemia, geralmente tem a injúria renal presente, antes do início das alterações bioquímicas. Estratégias para a identificação de injúrias renais que poderiam culminar em insuficiência renal aguda são baseadas na detecção de certas alterações, e envolvem a avaliação de testes hematológicos e urinários. Os indicadores urinários de injúria renal aguda são oligúria, aumento da turbidez da urina, alterações no sedimento urinário, como aumento do número de leucócitos, eritrócitos e células epiteliais renais, aumento da excreção de sódio e cloro, glicosúria com concentrações normoglicêmicas, redução da taxa de filtração glomerular, enzimúria (GGT) e proteinúria.

Novos biomarcadores de função renal, como o dimetilarginina simétrica (SDMA) e a relação γ -glutamyl transferase/creatinina (GGT/Cr) urinária, estão sendo inseridos no mercado. Embora a determinação da atividade das enzimas urinárias durante 24 horas forneça mensurações

mais precisas da lesão tubular, a avaliação da relação entre a GGT urinária e a creatinina urinária é tecnicamente mais simples e é correlacionada à atividade enzimática da urina em 24 horas.

Referências

ABBATE, M.; ZOJA, C.; REMUZZI, G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *Journal of the American Society of Nephrology*, Baltimore, v. 17, n. 11, p. 2974-2984, 2006.

BUSH, B. M. Nutrientes e metabólitos. In: BUSH, B.M. *Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2004. cap. 5, p. 169-232.

COSTA, J. A. C.; VIEIRA-NETO, O. M.; MOYSÉS NETO, M. Insuficiência renal aguda. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 36, p. 307-324, 2003.

GRAUER, G.F. Manifestações clínicas dos distúrbios urinários. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. *Medicina interna de pequenos animais*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 609-696.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 11ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1128 p.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (2018). IRIS staging for CKD. <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>.

LEFEBVRE, H. P. Renal function testing. In: BARTGES, J. W.; POLZIN, D. J. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Ames: Willey-Blackwell, 2011, p. 91–96.

ARINO, C. L. et al. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 16, n. 6, p. 465–472, 2014.

SPARKES, A. H. et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 18, p. 219–239, 2016.

VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. In: CUNNINGHAM, J.G; KLEIN, B.G. *Tratado de fisiologia veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 531-568.