

BIOQUÍMICA CLÍNICA E MANEJO DA DIETA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA *

1- INTRODUÇÃO.

A insuficiência renal crônica canina e felina é um problema clínico comum, que afeta particularmente a população de cães e gatos velhos. O primeiro objetivo do tratamento da insuficiência renal crônica é identificar e tratar a causa subjacente da enfermidade renal. Quando isto não é possível, o outro objetivo do tratamento é tratar as complicações da insuficiência para melhorar as condições de vida do animal. Tem-se sugerido que corrigindo algumas destas complicações se pode retardar a progressão da insuficiência renal crônica até seu estágio final.

2- ANATOMIA FISIOLÓGICA DOS RINS.

Os rins desempenham duas funções importantes: a excreção dos produtos finais do metabolismo, e o controle das concentrações da maioria dos constituintes da parte líquida do organismo.

Cada rim é um conjunto de cerca de um milhão de néfrons, capazes de formar urina. Por isso, a função renal pode ser estudada, na maioria das vezes, apenas pela atividade de um único néfron. O néfron é composto basicamente de um glomérulo através do qual o líquido é filtrado, e um longo túbulo no qual o líquido filtrado é convertido em urina em seu caminho para a pelve renal. O sangue entra no glomérulo através da arteríola aferente e deixa o glomérulo através da arteríola eferente. O glomérulo é uma rede de mais de 50 capilares paralelos dentro da cápsula de Bowman. A pressão do sangue no glomérulo faz com que o líquido seja filtrado para a cápsula de Bowman, onde ele passa primeiro para o túbulo proximal que se encontra no córtex renal, com os glomérulos. Daí o líquido passa para a alça de Henle. Os néfrons que têm os glomérulos muito próximos da medula renal são chamados néfrons justamedulares; eles têm longas alças de Henle que penetram fundo na medula; a porção mais inferior da alça tem uma parede muito delgada, sendo chamada, por isso, de segmento delgado da alça de Henle. Da alça de Henle o líquido vai para o túbulo distal, que está no córtex renal. Finalmente, o líquido flui para o túbulo coletor, o qual recebe líquido de vários néfrons. O túbulo

* Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal (VET00036) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS, pelo aluno JOSÉ EDUARDO SALAZAR MACIEL, no primeiro semestre de 2001. Professor da disciplina : Félix H.D. González.

coletor passa do córtex para a medula paralelo às alças de Henle, indo desembocar na pelve renal.

À medida que o filtrado glomerular flui através dos túbulos, muito da água e graus variáveis de solutos são reabsorvidos nos capilares tubulares. A água e as substâncias que não são reabsorvidas constituem a urina.

A principal função do néfron é depurar o plasma sangüíneo de substâncias inúteis, à medida que estas passam por ele. As substâncias depuráveis são, especialmente, produtos finais do metabolismo, tais como uréia, creatinina, ácido úrico, sulfatos, e fenóis. Além disso, outras substâncias não metabólicas, entre elas íons de sódio, potássio e cloreto, costumam acumular-se no organismo. Também cabe ao néfron a função de depurar estas substâncias, quando em excesso.

O mecanismo pelo qual o néfron depura o plasma de substâncias inúteis é o seguinte: (1) filtração de grande parte do plasma, em geral cerca de 1/5 do total, através da membrana glomerular, para o interior dos túbulos; (2) à medida que o filtrado glomerular passa pelos túbulos, as substâncias úteis, sobretudo a água e muitos dos eletrólitos, são reabsorvidos para o interior dos capilares peritubulares, enquanto outras substâncias não sofrem qualquer reabsorção. Em outras palavras: ao nível dos túbulos, verificamos a separação de substâncias inúteis do líquido tubular das substâncias úteis, e estas são reabsorvidas e caem na corrente sangüínea, enquanto as outras saem na urina. Os rins também atuam na homeostasia normal do cálcio e fósforo. Esta homeostasia é mantida pela ação de três hormônios (PTH, calcitriol, e calcitonina) sobre três órgãos do corpo (intestino, rins e ossos). O rim desempenha um papel central nestes processos, por ser a principal fonte de 1- α -hidroxilase, a enzima que converte 25-hidroxicolecalciferol para a forma ativa da vitamina D₃, 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), e por ser um local importante de metabolismo e excreção de PTH.

Os rins produzem a eritropoetina, que é uma glicoproteína que age sobre a medula óssea para elevar a produção de hemácias em resposta a hipóxia. Quantidades muito grandes de eritropoetina são formadas nos rins durante a hipóxia, mas quantidades menores formam-se também no fígado e, possivelmente, em outros tecidos. Não há resposta direta da medula a hipóxia. Esta, aliás, só estimula a produção de hemácias através do mecanismo da eritropoetina.

A ação da eritropoetina localiza-se principalmente na célula-tronco a fim de aumentar a velocidade de conversão das células-tronco em hemocitoblastos. Na ausência da eritropoetina, não são formadas hemácias na medula óssea.

Os rins possuem um tipo de células especializadas chamadas de células justaglomerulares secretoras, que são células musculares lisas modificadas localizadas primariamente na parede da arteríola aferente. Em certas condições, estas células liberam o hormônio renina, que afeta indiretamente a pressão arterial. A renina é uma enzima proteolítica cuja liberação causa aumento nos níveis de angiotensina II no sangue. Este hormônio tem várias ações, uma das quais é causar vasoconstrição geral o que aumenta a pressão arterial. A angiotensina II também estimula a liberação do esteróide aldosterona do córtex adrenal e vasopresina na hipófise anterior. Estes hormônios atuam na reabsorção de água e sais.

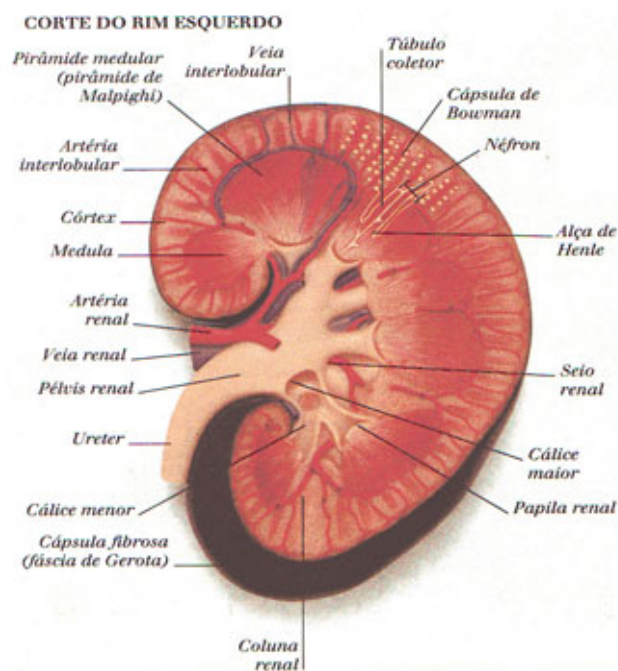


Figura 1: Estrutura do rim.

3-INSUFICIÊNCIA RENAL.

3.1- Definição.

A insuficiência renal é uma condição patológica devida a uma perda da capacidade funcional do rim, mais ou menos completa ou irreversível. Ela pode ser aguda ou crônica. Falamos de insuficiência renal crônica quando ela vem progredindo por vários meses.

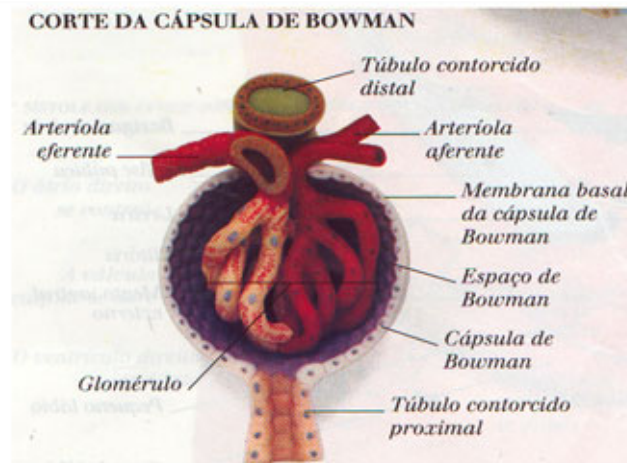


Figura 2: Cápsula de Bowman

3.2- Insuficiência renal crônica.

É a síndrome renal mais comum no cão e no gato. Qualquer condição em que exista uma progressiva destruição do tecido renal resultará em IRC quando aproximadamente 75% dos néfrons tiverem sido destruídos. Isto implica em uma doença bilateral generalizada, ou uma doença unilateral em que o outro rim está ausente ou já está lesado.

Todas as funções vitais dos rins sofrem com a progressiva destruição dos néfrons, mas os sinais clínicos mais marcantes provêm do acúmulo de produtos da degradação das proteínas (azotemia), já que a taxa de filtração glomerular e a concentração de uréia sanguínea são uma constante, de forma que a queda em um destes valores causará o aumento do outro. Geralmente é aceito que os sinais de azotemia não são devidos a uma única substância nitrogenada, mas a todos os produtos do catabolismo protéico agindo juntos (isto é, uréia, creatinina, guanidina, ácidos fenólicos e seus conjugados, potássio e fosfatos). Entretanto, o nível de uréia sanguínea é geralmente usado para diagnosticar e indicar, a severidade da insuficiência renal, porque ele é comparativamente mais fácil de ser estimado. Estando o animal em jejum, níveis de uréia sanguínea acima de 7 mmol/l (40 mg/100ml) são considerados anormais, particularmente quando se aproximam de 17 mmol (100 mg/100ml). Entretanto, os níveis aumentados de uréia podem ser devidos, não somente a uma alteração na excreção, mas a um aumento na produção, associado a dietas ricas em proteínas, febre, hemorragias gastrointestinais e drogas que estimulam o catabolismo (corticosteróides) e o anabolismo (tetraciclina).

A determinação da creatinina tem sido preferida porque ela parece ser independente da ingestão de proteínas e sua produção a partir da degradação da fosfocreatina do músculo é relativamente constante. Os valores séricos abaixo de 110 mmol/l (1,25 mg/100ml) podem provavelmente ser considerados normais. Os valores acima de 440 mmol/l (5 mg/100ml) representam um mau prognóstico. Entretanto, tecnicamente a determinação não é tão simples, além de que os níveis sanguíneos caem com o desgaste muscular. Acredita-se hoje em dia que nenhuma das determinações seja absoluta. As determinações seriadas do nível sanguíneo de cada substância, de preferência ambas, são mais confiáveis para se acompanhar o progresso da doença.

Para compensar a redução de seu número total, cada néfron que sobrevive sofre alterações adaptativas, inclusive hipertrofia compensatória, que aumenta a sua taxa de filtração glomerular, mesmo se a taxa do rim como um todo estiver reduzida. Como resultado dessas alterações, a função renal pode ser mantida por longos períodos, limitando, porém, a capacidade renal de responder a extremos fisiológicos.

3.2.1- Uremia.

3.2.1.1-Definição.

O termo uremia refere-se à constelação de sintomas clínicos e anormalidades bioquímicas associadas à perda crítica de néfrons funcionais.

3.2.1.2- Fisiopatologia da uremia.

A uréia e a creatinina são marcadores da redução da taxa de filtração glomerular. É improvável que sejam toxinas urêmicas importantes. O ácido úrico se acumula nos pacientes humanos com insuficiência renal, mas deve ser lembrado que nos cães, a exceção dos Dálmatas, metabolizam o ácido úrico em alantoína. Os oxalatos se acumulam no miocárdio e no rim na uremia, mas estes depósitos têm pouca importância funcional. As aminas alifáticas podem contribuir para o “odor de peixe” da respiração uremica, podendo estar associadas a alterações neurocomportamentais. As poliaminas, espermina e espermidina se acumulam na insuficiência renal, tendo-se sugerido que a espermina inibe a eritropoiese. Demonstrou-se que o mioinositol diminui a velocidade de condução nervosa, sendo tóxico para as células da raiz dorsal na cultura do tecido. Foi considerado um possível fator tóxico na neuropatia uremica.

O hormônio paratireoidiano (PTH) provavelmente é o único composto que preenche todos os requisitos de uma toxina urêmica. Ele aumenta como resposta

compensadora à retenção de fósforo. Demonstrou-se que o PTH contribui para a anemia da insuficiência renal pelo comprometimento da eritropoiese, além de resultar em intoxicação do miocárdio, possivelmente pelo aumento do conteúdo de cálcio do miocárdio.

3- A anemia da insuficiência renal.

O principal fator é a produção inadequada de eritropoetina pelos rins enfermos. A duração da vida dos eritrócitos nos pacientes urêmicos se reduz à metade do encontrado em pacientes sadios. Há algumas evidências de que o PTH inibe a proliferação de precursores de eritrócitos na medula óssea. Além disto, o aumento da concentração plasmática de fosfato leva ao aumento do 2,3-difosfoglicerato dos eritrócitos, o que diminui a afinidade da hemoglobina por oxigênio e aumenta a transferência de oxigênio para os tecidos. Portanto diminui a hipóxia tecidual que poderia estimular a eritropoiese.

4- Complicações neurológicas.

A encefalopatia está relacionada com a velocidade de desenvolvimento da insuficiência renal. A encefalopatia urêmica é rara nos cães. A neuropatia urêmica é uma polineuropatia insidiosa, distal, simétrica e mista sugestiva de neuropatia distal, sendo indistinguível de outras neuropatias metabólicas.

5- Complicações gastrointestinais.

As mais importantes são a estomatite e a gastroenterite hemorrágica. As lesões orais consistem em erosões e úlceras da mucosa bucal e da língua. Estas podem resultar do aumento da excreção da uréia para o interior da cavidade bucal, degradação da uréia em amônia pela uréase bacteriana e conseqüente lesão à mucosa.

O vômito é sintoma clínico comum de uremia em cães, mas é menos comum em gatos urêmicos. Acredita-se que seja devido à estimulação da zona de disparo dos quimiorreceptores.

6- Complicações cardiopulmonares.

A pericardite é complicação bem conhecida da uremia e da diálise em seres humanos. Nos cães, todavia, esta complicação é rara. A hipertensão é complicação importante da moléstia renal em seres humanos, no cão e no gato. As causas incluem a isquemia renal com ativação do sistema renina-angiotensinogênio, a expansão do volume plasmático e a ativação do sistema nervoso simpático. As complicações

pulmonares da uremia incluem lesões que variam de edema pulmonar brando a pneumonia urêmica, mais rara em cães.

7- Complicações metabólicas e endócrinas.

A uremia está associada à resistência periférica à insulina e a hiperglicemia branda do jejum. O aumento da concentração plasmática da insulina pode provocar o aumento da síntese de lipoproteínas de densidade muito baixas pelo fígado, sendo que os efeitos adversos da resistência à insulina na função da lipoproteína podem diminuir a eliminação de triglicérides do sangue. O rim é o principal local de catabolismo do glucagon, sendo que na uremia ocorre um aumento nas concentrações plasmáticas de glucagon, o que pode contribuir para tornar negativo o equilíbrio do nitrogênio e o catabolismo tecidual. As concentrações de T_3 diminuem devido ao comprometimento da conversão periférica de T_4 em T_3 .

Apesar de não haver aumento na produção de ácidos, desenvolve-se uma acidose metabólica em estágios tardios da insuficiência renal crônica, devido a uma insuficiência da reabsorção de bicarbonato e à redução da produção de amônia, resultando em uma menor quantidade de ácido a ser excretada.

8- Hiperparatireoidismo secundário renal.

É uma complicação da insuficiência renal crônica, observada em cachorros e gatos velhos principalmente. Nesse caso a paratireóide responde aos níveis de cálcio sanguíneo, porém diante de uma insuficiência renal ocorre retenção de fósforo. Num primeiro estágio o elevado fósforo sanguíneo afeta a produção da vitamina D. Sem a vitamina D ocorre um estímulo da paratireóide para a produção de PTH assim como falhas na absorção intestinal de cálcio que leva a uma hipocalcemia estimulando ainda mais a paratireóide.

A alteração no metabolismo do cálcio e do fósforo resulta na deposição destes elementos nos tecidos moles (Figuras 3, 4 e 5). No rim a deposição de cálcio e fósforo leva a uma inflamação, cicatrização e posterior perda de néfrons o que leva a um agravamento da insuficiência renal.

Dependendo da intensidade da ação do PTH, levando a uma grande remoção de cálcio dos ossos, o animal pode desenvolver raquitismo ou osteomalácia.



Figura 3: Cálculo vesical.



Figura 4: Calcificação hepática.



Figura 5: Calcificação renal.

10- Dietas com baixo fosfato na I.R.C.

A restrição dietética de fosfato parece reduzir a progressão e prolongar a sobrevida na insuficiência renal crônica canina induzida. Estudos efetuados em gatos com insuficiência renal induzida revelaram que o consumo normal de fosfato dietético estava associado à evidência microscópica de mineralização renal, fibrose, e infiltração por células mononucleares. A restrição do fosfato dietético impediu estas anormalidades.

Em um estudo clínico prospectivo (WALTHAM Veterinary Diet: Whiskas Feline Low Phosphorus Low Protein) se examinaram os efeitos da restrição do fosfato e o controle do PTH sobre os tempos de sobrevivência em gatos com insuficiência renal crônica espontânea. Cinquenta gatos participaram deste estudo, 29 receberam uma dieta restringida em fosfatos (0,25 g/MJ) e 21 receberam dietas de manutenção padrão (1,14 g/MJ). As dietas clínicas utilizadas no estudo têm também uma restrição moderada de proteínas, sendo mais baixas em sódio e mais altas em energia e estão suplementadas com vitamina B, comparadas com alimentos de manutenção de gatos.

Em cada grupo foram medidas as concentrações de fosfato e PTH plasmáticos na metade do tempo de sobrevivência. No grupo sem restrição de fosfato se observou um aumento significativo de PTH com o tempo, enquanto que 69% do grupo com restrição de fosfato as concentrações de PTH eram menores que no momento inicial do experimento (Tabela 1).

Traçaram-se curvas de sobrevivência de Kaplan Meier para os dois grupos de gatos. A análise de Kaplan Meier apresentou tempos de sobrevivência média de 264 dias e 633 dias para os grupos de dieta de manutenção e dieta com restrição de fosfato respectivamente.

Quando se compararam as curvas por análise logarítmica, se encontrou uma diferença significativa ($P= 0,0036$), sugerindo que o efeito da dieta restringida em fosfato e proteínas conseguiu aumentar o tempo de sobrevivência (Tabela 2).

Não se pode concluir que a restrição do fosfato foi o único fator responsável pelo resultado do experimento, porém dada à evidência em outras espécies, incluindo o cão, parece provável que a restrição tenha tido papel importante.

Tabela 1. Valores plasmáticos de fosfato e PTH em gatos com IRC no momento do diagnóstico inicial e na metade do tempo de sobrevivência.

Metabólito	Grupo de dieta de manutenção		Grupo com o fosfato limitado	
	Diagnóstico inicial	Metade da sobrevivência	Diagnóstico inicial	Metade da sobrevivência
Fosfato ¹	1,85 ± 0,12	2,18 ± 0,22	2,04 ± 0,17	1,50 ± 0,08
PTH ²	119,7 ± 32,2	215,7 ± 50,4	162,7 ± 26,2	86,3 ± 18,2

Valores de referência: ¹(0,68 a 1,86 mmol/l); ²(2,5 a 25,5 pg/ml)

Tabela 2. Valores médios de sobrevivência (em dias) em gatos com IRC com dieta limitada em fosfato.

Tempo de sobrevivência	Grupo de dieta de manutenção	Grupo com o fosfato limitado
Tempo médio	264	633
Intervalo	(190-535)	(338-950)

11- Conclusão.

Baseando-se nos resultados obtidos neste estudo e na evidência de outros estudos experimentais, a restrição de fosfato deve ser uma providência básica em qualquer regime de tratamento para gatos com insuficiência renal crônica.

12- Bibliografia.

- ELLIOT, Jonathan. Como Prolongar a Vida do Paciente Felino com Insuficiência Renal. Focus, 2000, p.10-14.
- ETTINGER, Stephen J. Manual de Medicina Interna Veterinária. Ed.Manole, São Paulo, 1996.
- RANDALL, David, Warren Burggren e Kathleen French. Fisiologia Animal: mecanismos e adaptações. Ed. Guanabara Koogan, 2000.
- THOMPSON, D.J., J.B. Sutton e E.A. Chandler. Medicina e Terapêutica de Caninos. Ed. Manole, São Paulo, 1989.