

ALTERAÇÕES DE COMPOSTOS NITROGENADOS NÃO-PROTÉICOS EM CÃES E GATOS¹

Considerações gerais

As substâncias não-protéicas que contêm nitrogênio são produtos metabólicos envolvidos na excreção de nitrogênio. As de maior importância diagnóstica na clínica de pequenos animais são a uréia, a creatinina e a amônia. Serão discutidos a seguir o metabolismo normal dessas substâncias e o mecanismo das doenças que causam alterações em sua síntese ou degradação. O ácido úrico também é uma substância nitrogenada não protéica, e apesar de não ser considerado de utilidade diagnóstica em mamíferos, seu metabolismo também será discutido por sua importância na formação de urólitos em Dálmatas.

O termo azotemia se refere ao aumento das concentrações séricas de uréia, creatinina e outros compostos nitrogenados não-protéicos no sangue, no plasma ou no soro. Qualquer condição que diminua o fluxo sanguíneo renal pode resultar em azotemia, que pode ser classificada em pré-renal, renal ou pós-renal. Uremia é a síndrome clínica da insuficiência renal com azotemia e problemas multissistêmicos como vômito, depressão, ulceração oral, entre outros.

Metabolismo da amônia

A amônia é produzida principalmente no trato gastrointestinal por ação de bactérias que degradam aminoácidos da dieta, mas também a partir da uréia endógena excretada no intestino (por ação da urease bacteriana). Em menor quantidade a amônia é produzida também por praticamente todas as células do organismo. A amônia é convertida em uréia pelo fígado, no chamado ciclo da uréia, no qual duas moléculas de amônia são incorporadas dentro de cada molécula de uréia (Figura 1). A síntese da uréia fornece um mecanismo para a excreção da amônia.

¹Seminário apresentado pela aluna SIMONE TOSTES DE OLIVEIRA na disciplina de TRANSTORNOS METABÓLICOS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS, no programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2004. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

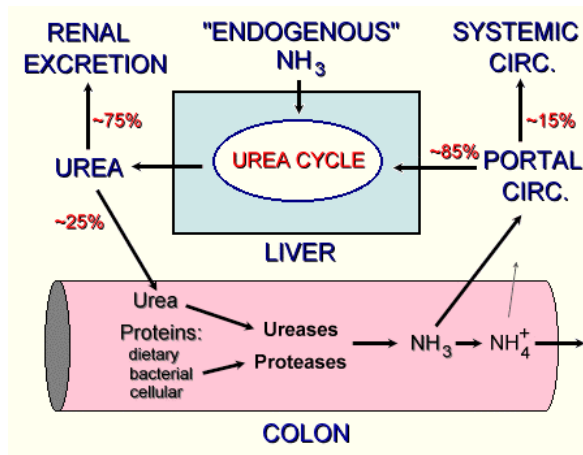


Figura 1. Produção da amônia e sua degradação através do ciclo da uréia. (web.vet.cornell.edu/public/popmed/clinpath/CPmodules/chem/bun.htm).

A amônia participa também do metabolismo da glutamina, que não faz parte do ciclo da uréia. A glutamina é sintetizada em vários tecidos (fígado, rins, cérebro, músculo esquelético) através da glutamina-sintetase a partir de amônia, glutamato e ATP, como forma de armazenamento temporário não-tóxico e transporte da amônia para o fígado ou para os rins (Figura 2). A glutamina é um composto neutro, capaz de difundir-se das membranas celulares para o sangue. A síntese de glutamina também protege o organismo, o cérebro em particular, da toxicidade da amônia, além de ser importante como fonte de energia para o sistema nervoso.

Ammonia Assimilation

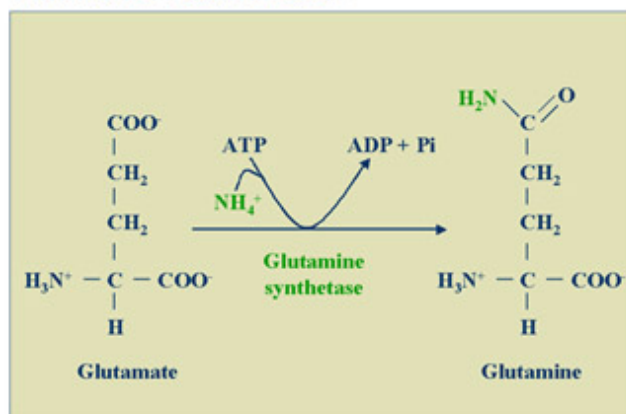


Figura 2. Síntese da glutamina a partir de glutamato, amônia e ATP. (www.agron.iastate.edu/courses/agron317/AA_inhibitors.htm).

Mensuração da amônia

A amônia é muito instável em amostras de sangue ou plasma porque após a coleta da amostra a uréia começa a se alterar e formar amônia, elevando a concentração da amônia. Para

evitar o problema as amostras devem ser coletadas em EDTA, colocadas imediatamente no gelo e centrifugadas. A concentração de amônia sanguínea está relacionada com a função hepática. Como a maior parte dessa amônia é produzida nos intestinos e absorvida na circulação portal, sendo eficientemente removida pelo fígado, o aumento da concentração sanguínea de amônia está sempre relacionado ao mau funcionamento hepático.

Causas do aumento da amônia plasmática

Desvio portossistêmico

No desvio portossistêmico congênito, geralmente os sinais clínicos iniciam no primeiro ano de vida, e os casos mais graves apresentam encefalopatia hepática, descrita a seguir. Além da alteração no metabolismo da amônia, ocorre hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia, hipercolesterolemia, aumento da atividade plasmática da alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina. Nos testes diagnósticos deve ser incluída a dosagem de ácidos biliares séricos (teste utilizado para avaliar a função hepática). Exemplos de raças predispostas incluem Schnauzers, Yorkshire terriers, Malteses, Old english sheepdogs, Irish wolfhounds.

Estágio terminal de doenças hepáticas

No estágio terminal de doenças hepáticas graves, como por exemplo, a cirrose, a função hepática está diminuída, incluindo a conversão de amônia à uréia. Outras alterações presentes nesses casos são a hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia, e icterícia e ascite na maioria dos casos. O nível de ácidos biliares vai estar aumentado, enquanto que a ALT pode estar normal, pelo fato de não haver tecido hepático viável para liberar enzimas.

Particularidades raciais

Apesar de cães adultos da raça Irish wolfhound apresentarem concentrações de amônia dentro dos níveis normais, os filhotes dessa raça apresentam hiperamonemia assintomática e benigna nos primeiros meses de vida. Esse aspecto é importante pelo fato do desvio portossistêmico congênito ser relativamente comum nessa raça, mas nesta situação a mensuração dos ácidos biliares seria o teste de escolha.

Uremia

Como a amônia está um estágio abaixo da uréia no catabolismo de aminoácidos e excreção de nitrogênio, qualquer fator que cause aumento de uréia no plasma causará também aumento na concentração plasmática de amônia, devido ao desequilíbrio no ciclo da uréia. Por isso, amônia alta em pacientes urêmicos não tem valor diagnóstico.

Conseqüências do aumento da amônia plasmática

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática é uma síndrome de distúrbios na função cerebral que acompanha insuficiência hepática grave. Essas alterações ocorrem devido a anormalidades no tipo e quantidade de substâncias químicas que entram no cérebro, como amônia, aminoácidos aromáticos, ácidos graxos de cadeia curta, mercaptanos e indóis. No cão é observada freqüentemente no desvio portossistêmico congênito ou adquirido, quando o metabolismo de aminoácidos e amônia está anormal. Outras condições que podem causar encefalopatia hepática em cães e gatos incluem insuficiência hepática aguda (ex. lipidose hepática felina, hepatite infecciosa canina) e insuficiência hepática crônica (ex. hepatite crônica, cirrose, neoplasia hepatobiliar).

Os sinais clínicos mais freqüentes não são específicos, e o animal pode apresentar depressão, polidipsia, vômito, diarreia e perda de peso. Os sinais neurológicos e neuromusculares com ataxia, alterações de comportamento e convulsões ocorrem em menos da metade dos animais. O coma não é freqüente e geralmente é um sinal terminal da encefalopatia hepática. Depressão e estupor com cegueira (amaurose) são observados em aproximadamente metade dos cães com desvio portossistêmico congênito, e andar em círculos, pressão da cabeça, e desmaios intermitentes são observados menos freqüentemente.

A toxicidade da amônia pode resultar da formação de metabolitos tóxicos no cérebro. A amônia que entra no cérebro reage com glutamato formando glutamina. Os níveis de glutamato e glutamina aumentam dramaticamente com a hiperamonemia, e a formação da glutamina representaria um meio temporário de proteção contra a toxicidade da amônia; porém glutamato, glutamina, alfa-cetoglutarato, aspartato, e GABA em altas concentrações têm potencial neurotóxico. Há evidencia que edema cerebral seja um fator importante na patogênese da encefalopatia hepática, possivelmente relacionado ao acúmulo exagerado de glutamina nos astrócitos.

Cristais de biurato de amônio

A hiperamonemia pode causar cristalúria ou mesmo urólitos de biurato de amônio. Nos casos de encefalopatia hepática, 50-100% dos animais apresentam cristais de biurato de amônio no sedimento urinário. O tratamento é direcionado à causa primária.

Metabolismo da uréia

A uréia é sintetizada no fígado a partir da amônia. A uréia tem baixo peso molecular (60 daltons) e é um soluto permeável que uma vez formado, é transportado do fígado através do sistema vascular e se difunde rápido e passivamente para todos os compartimentos líquidos do corpo; sua concentração é semelhante no líquido intracelular e extracelular, no plasma, no soro e

no sangue. A uréia que se difunde para a luz intestinal é hidrolisada em amônia por bactérias intestinais produtoras de urease, e a amônia é então reabsorvida e reconvertida em uréia pelo fígado.

A conversão da amônia em uréia pelo fígado ocorre em uma reação dependente de energia, através da reação da amônia com bicarbonato e 2 ATP, sintetizada pela enzima carbamoil-fosfato-sintetase (Figura 3). O grupo carbamoil oriundo do carbamoil-fosfato é transferido para a ornitina para a formação de citrulina. A citrulina é condensada ao aspartato formando argininosuccinato. O argininosuccinato por sua vez sofre clivagem e fornece arginina e fumarato. A enzima arginase, produzida somente pelo fígado, catalisa a hidrólise da arginina produzindo uréia e regenerando a ornitina (que retorna ao ciclo). A uréia é então transportada até os rins, onde é excretada na urina.

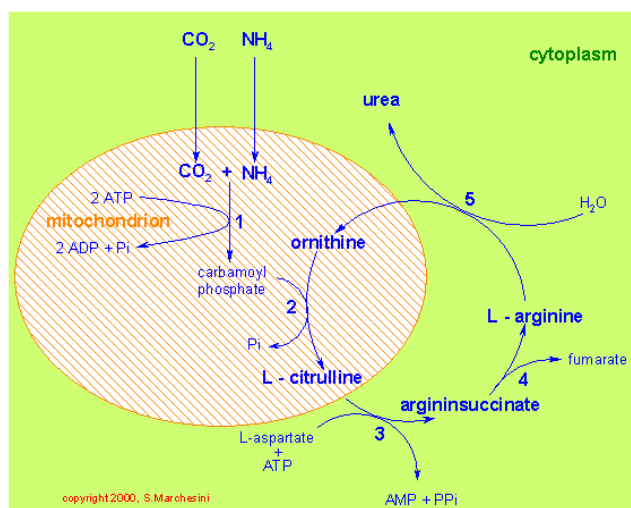


Figura 3. Ciclo da uréia ou ciclo de Krebs-Henseleit.
(www.med.unibs.it/~marchesi/nitrogen.html).

A uréia é excretada principalmente pelos rins, no entanto, nem toda uréia filtrada é excretada na urina, devido à reabsorção passiva nos túbulos renais. A reabsorção tubular de uréia aumenta quando as taxas e os volumes dos fluxos tubulares estão diminuídos e vice-versa, ou seja, a reabsorção tubular de uréia diminui e sua excreção aumenta na presença diurese. Isso significa que, independente de alterações na filtração renal glomerular, alterações na velocidade do fluxo urinário pode influenciar a fração de excreção da uréia e do BUN (nitrogênio uréico sanguíneo). Por exemplo, pacientes desidratados com insuficiência renal concomitante que são tratados com grandes quantidades de fluido apresentam uma grande diminuição no BUN e uréia sanguínea independentemente de alterações na filtração glomerular, mas somente devido a fração de excreção da uréia ter sido aumentada.

Mensuração da uréia

Existem dois métodos de mensuração da concentração da uréia plasmática, ambos expressos em mg/100mL, o que gera bastante confusão. Um dos métodos avalia miligramas de uréia por 100mL, e o outro miligramas de nitrogênio da uréia por 100mL, também chamado de BUN (nitrogênio uréico sanguíneo). Os valores dessas unidades são obviamente distintos, visto que uma molécula inteira de uréia pesa mais que os dois átomos de nitrogênio que ela contém. Sendo assim, uréia plasmática e BUN não são sinônimos, e o valor da uréia é 2,14 vezes maior que o valor do BUN. É possível fazer a conversão de ambos para as unidades do Sistema Internacional (em mmol de uréia por litro).

Causas do aumento da uréia plasmática

Fatores alimentares

A produção de uréia apresenta um pequeno aumento em condições de ingestão protéica elevada na dieta; hemorragias do trato gastrintestinal superior também se enquadram nesse caso, pois o sangue é digerido como uma “refeição de sangue”, ou seja, refeição com grande quantidade de proteína. Nos estados catabólicos que resultem na degradação de proteínas do corpo (inanição profunda), os estoques corporais de proteína são deaminados de seus esqueletos de carbono, aumentando o nível da uréia, especialmente quando houver desidratação concomitante.

Azotemia pré-renal, renal e pós-renal

A uréia plasmática deve ser mensurada juntamente com a creatinina plasmática, na tentativa de obter-se o máximo de informação sobre a função renal. Como ambas sofrem aumento devido a azotemia, os detalhes serão discutidos a seguir, nas “causas de aumento de creatinina plasmática”, nos itens azotemia e uremia.

Particularidades raciais

Grande parte dos cães Yorkshire terrier de meia-idade ou mais velhos demonstra concentrações de uréia maiores que 15 mmol/L (normal: 3,6-8,9 mmol/L) sem nenhuma razão aparente. E no caso de insuficiência renal, os Yorkshires frequentemente apresentam concentrações de uréia desproporcionalmente altas em relação à creatinina.

Estado catabólico

No estado catabólico causado por neoplasia a concentração de uréia pode subir até 20-30 mmol/L. Outras causas de catabolismo incluem febre, queimaduras, inanição.

Causas da diminuição da uréia plasmática

Paciente normal

A concentração sérica de uréia abaixo dos valores normais esperados pode ser ignorada no animal saudável.

Encefalopatia hepática

Na encefalopatia hepática, ou na doença hepática grave ainda sem manifestação clínica de encefalopatia, ocorre uma falha no ciclo da uréia, ocorrendo elevação da amônia (que normalmente seria transformada em uréia pelo fígado) e diminuição da uréia plasmática. É importante lembrar que apenas a mensuração da uréia não é diagnóstica para esses casos.

Fatores alimentares

A produção da uréia diminui nas condições de baixa ingestão de proteína na dieta.

Excreção aumentada

Pode ocorrer em situações em que haja poliúria, como por exemplo, no diabetes melito.

Metabolismo da creatinina

A creatinina é formada irreversivelmente pelo metabolismo não enzimático da creatina e da fosfocreatina no músculo, não sendo, portanto um produto da quebra de aminoácidos como a uréia. Os aminoácidos arginina e glicina se combinam para formar guanidinoacetato no pâncreas, fígado, e intestino delgado. No fígado, a metionina fornece um grupo metil para conversão do guanidinoacetato a creatina (Figura 4).

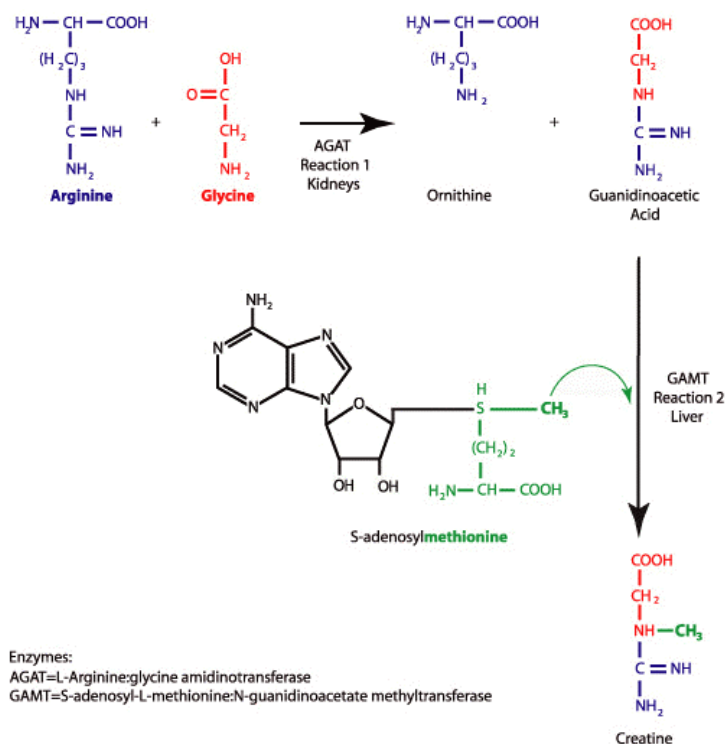


Figura 4. Síntese da creatina.
 (www.creatinemonohydrate.net/Illustrations/synthesis.html).

A creatina circula no sangue e é captada pelo músculo, onde armazena energia na forma de fosfocreatina (Figura 5).

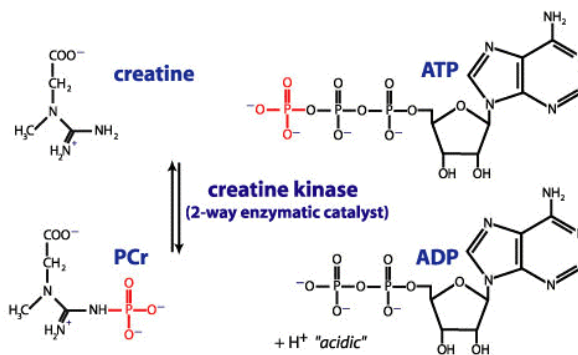


Figura 5. Ação da creatinaquinase.
 (www.creatinemonohydrate.net/Illustrations/synthesis.html).

A creatina está envolvida no metabolismo energético, particularmente na estabilização de ligações de fosfato de alta energia não-necessárias para uso imediato. A única reação catabólica sofrida pela creatina é a decomposição a creatinina (Figura 6).

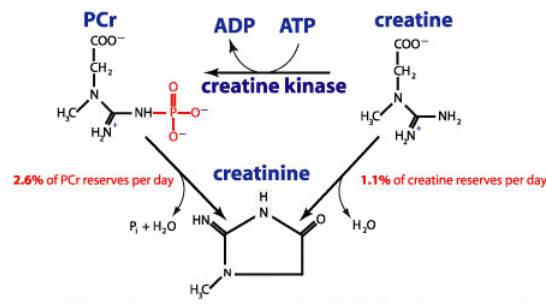


Figura 6. Síntese da creatinina.
(www.creatinemonohydrate.net/Illustrations/synthesis.html).

A produção de creatinina é relativamente constante e proporcional à massa muscular do indivíduo, assim animais com grande massa muscular produzem mais creatinina que aqueles com pequena massa muscular. Traumatismos e inflamações musculares não aumentam a produção de creatinina. Apesar de que a maioria da creatinina excretada se origina da creatina endógena, pequenas quantidades de creatina e creatinina são ingeridas por animais que consomem dietas contendo tecido animal. O tecido muscular contém fosfocreatina, que sofre ciclização espontânea com perda de fosfato inorgânico para formar creatinina. A creatinina é aparentemente bem absorvida pelo trato intestinal. A quantidade de creatinina formada diariamente depende do total de creatina corpórea, que por sua vez depende da dieta do indivíduo, velocidade da síntese de creatina, e massa muscular.

O peso molecular da creatinina é de 113 daltons, razão pela qual ela se difunde por todos os compartimentos líquidos do corpo mais lentamente que a uréia. Uma pequena quantidade de creatinina se difunde para a luz intestinal, é degradada pelas bactérias entéricas e excretada do organismo nas fezes, embora a maior parte dela seja excretada pelos rins. A creatinina é livremente filtrada pelos glomérulos, não sofre reabsorção ou secreção significativas pelos túbulos renais e aparece no filtrado glomerular na mesma concentração que no plasma. Como a produção de creatinina é relativamente constante, aumentos na concentração sérica desta indicam redução na excreção renal. Além de fatores renais, fatores pré e pós-renais também podem causar a redução da excreção renal (azotemia renal, pré-renal, pós-renal).

Mensuração da creatinina

Como a concentração da creatinina plasmática é influenciada por poucas variáveis extra-renais e a creatinina não é reabsorvida pelos túbulos renais, a sua concentração serve como melhor índice da taxa de filtração glomerular que a uréia plasmática e BUN, sendo, portanto um indicador mais sensível que a uréia e um melhor indicador de prognóstico. A concentração plasmática da creatinina não é afetada pela dieta ou qualquer outro fator que afete o

metabolismo hepático ou o ciclo da uréia. A creatinina é bastante estável no sangue e não sofre alteração em amostras lipêmicas ou hemolisadas.

Também é possível realizar o teste de depuração (*clearance*) da creatinina. A vantagem é que esse teste consegue detectar uma diminuição da função renal de aproximadamente 20%, quando comparado com a perda de 70% (dos néfrons funcionais) necessária para que haja elevação na concentração de creatinina e BUN. A principal indicação do teste é a suspeita clínica de doença renal em um paciente com poliúria e polidipsia, mas com concentrações normais de BUN e creatinina sérica. Existem dois métodos para a realização deste, um endógeno e outro exógeno. O teste só deve ser feito em animais bem hidratados e não-azotêmicos. O teste endógeno envolve a mensuração da creatinina plasmática, coleta de urina dentro de um período de tempo (20 minutos a 24 horas), e mensuração da creatinina urinária. O valor é calculado através da fórmula:

Clearance de creatinina: $[\text{creatinina urinária (mg/dL)} \times \text{volume urinário (mL/min)}] \div \text{creatinina sérica (mg/dL)} \div \text{peso corpóreo (kg)}$

O teste exógeno é semelhante ao endógeno, porém é administrada creatinina exógena. Acredita-se que com esse teste os rins sofram maior desafio, pela somatória da creatinina exógena com a endógena.

A creatinina também é útil para detectar uroabdome. O uroabdome pode ser causado por ruptura de bexiga ou uretra, causada por trauma abdominal ou pélvico, ou por processos não traumáticos como a obstrução do trato urinário. A retenção de urina no abdome fornece uma fonte contínua de creatinina, uréia e outros produtos, causando peritonite química. O diagnóstico definitivo do uroabdome é feito comparando-se a concentração de creatinina do fluido abdominal com a concentração de creatinina sérica. O líquido abdominal nesse caso terá um valor de creatinina maior que do soro, e geralmente um valor maior que duas vezes o valor sérico é diagnóstico para uroabdome.

Causas da diminuição da creatinina plasmática

A diminuição da creatinina plasmática não apresenta relevância clínica.

Causas do aumento da creatinina plasmática

Azotemia pré-renal

A azotemia pré-renal é causada por baixa perfusão renal. Qualquer condição que diminua o fluxo sanguíneo renal pode resultar em azotemia, incluindo hipovolemia (ex. desidratação, hipoadrenocorticismo, hemorragia, vômito), hipotensão (ex. anestesia) e doença cardíaca e formação de trombo aórtico ou arterial renal. No início, os rins são estrutural e funcionalmente normais em cães e gatos com azotemia pré-renal, que respondem à redução do fluxo renal

conservando água e sódio. Urina hiperstenúrica (densidade >1030 em cães e >1035 em gatos) é produzida com baixa concentração de sódio e elevada concentração de creatinina. Na azotemia pré-renal a concentração plasmática de creatinina permanece normal ou aumenta em menor proporção que a concentração de uréia se comparado à insuficiência renal primária, porque a uréia é dependente da velocidade do fluxo nos túbulos renais, e o fluxo vai estar diminuído na azotemia pré-renal, aumentando a reabsorção renal da uréia. A eliminação do distúrbio subjacente (ex. terapia hídrica para corrigir hipovolemia) resulta em resolução rápida da azotemia. Se a baixa perfusão causar hipóxia grave ou prolongada, se desenvolverá insuficiência renal.

Azotemia renal

A insuficiência renal leva a uma falha na excreção da uréia e conseqüente elevação plasmática desta, e também da creatinina. Na insuficiência renal primária, a concentração de creatinina geralmente aumenta na mesma proporção que a concentração de uréia, cerca de 1% do valor (300 μ mol/L de creatinina acompanha 30mmol/L de uréia e assim por diante). As causas de insuficiência renal aguda são várias, incluindo choque, hipertensão, vasodilatação excessiva, administração de fármacos, leptospirose, pielonefrite. A insuficiência renal aguda também tem etiologia ampla, e como exemplo pode-se citar doenças renais congênitas e familiares, glomerulonefrite, amiloidose, doença renal policística, linfoma (Figuras 7 e 8).



Figura 7. Rim normal de cão à esquerda, e rim à direita em estágio final de doença renal. (hospital.vet.uga.edu/vpp/clerk/mckee/index.htm).



Figura 8. Rim policístico em gato persa apresentando insuficiência renal crônica. Hospital de Clínicas Veterinárias/UFRGS – Porto Alegre/RS, 2004.

O diagnóstico de azotemia renal é confirmado se a azotemia for persistentemente associada à isostenúria ou urina com concentração mínima. A diferenciação entre azotemia pré-renal e renal pode ser um desafio diagnóstico em alguns animais. Desidratação pré-renal causando azotemia e acompanhada por decréscimo na capacidade de concentração da urina pode ser confundida com azotemia renal. Exemplos de condições que podem causar essa síndrome incluem tratamento com furosemida, que causa desidratação, e hipercalcemia paraneoplásica, que compromete a capacidade de concentração da urina e resulta em desidratação secundária a vômito. Embora a terapia hídrica seja realizada inicialmente em animais com azotemia pré-renal ou renal para controlar a desidratação, o prognóstico é muito diferente. Com frequência, a resposta à terapia hídrica é a melhor maneira de diferenciar azotemia pré-renal de renal, pois a última não se resolve em resposta a terapia hídrica isoladamente.

A insuficiência renal ocorre quando 75% ou mais da população de néfrons são afuncionais, e os rins não são capazes de manter as funções reguladora, excretora e endócrina, resultando na retenção de solutos nitrogenados e alterações no equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-básico. A insuficiência renal pode ser aguda ou crônica, e em ambas a azotemia e a incapacidade de produzir urina hiperstenúrica persistem concomitantemente. O tratamento e o prognóstico variam para animais com insuficiência renal aguda e crônica, portanto, é importante distinguir essas duas entidades. A insuficiência renal aguda se desenvolve em um período de horas ou dias. Os sinais clínicos característicos incluem rins tumefatos, hemoconcentração, boa condição corpórea, geralmente oligúria ($<0,27$ ml/kg/h) ou anúria, hipercalcemia relativamente grave, acidose metabólica e sinais clínicos um tanto graves para o grau de azotemia. A insuficiência renal crônica desenvolve-se em um período de semanas, meses ou anos e os sinais clínicos com frequência são relativamente brandos com relação ao grau de azotemia. Os sinais geralmente incluem história de perda de peso, polidipsia-poliúria, má condição corpórea, anemia

arregenerativa, rins pequenos e irregulares e osteodistrofia fibrosa causada por hiperparatireoidismo renal secundário (Figura 9).



Figura 9. Alterações ósseas em cão, causadas por osteodistrofia renal. (courses.vetmed.wsu.edu/vm552/urogenital/crf.htm).

De acordo com a Sociedade Internacional de Interesse Renal (International Renal Interest Society), os níveis séricos de creatinina juntamente com outros dados de laboratório ou sinais clínicos da insuficiência renal crônica poderiam ser classificados nos seguintes estágios:

	Creatinina sérica
Não-azotêmico	<1,6 mg/dL
Azotemia renal leve	1,6-2,8 mg/dL
Azotemia renal moderada	2,8-5 mg/dL
Azotemia renal severa	>5 mg/dL

Azotemia pós-renal

A azotemia pós-renal geralmente é causada por obstrução do fluxo urinário ou ruptura nas vias excretoras urinárias. A obstrução uretral pode levar a um início agudo de insuficiência renal, como resultado da pressão de retorno ao rim e as concentrações plasmáticas de uréia podem atingir 60mmol/L ou mais. Geralmente é um quadro reversível quando a desobstrução é realizada com sucesso. A ruptura das vias excretoras urinárias pode envolver a bexiga, a uretra ou os ureteres, é mais comum em animais machos que em fêmeas e com frequência resulta na presença de urina livre na cavidade abdominal ou acúmulo de líquido no tecido subcutâneo (no caso de ruptura da uretra peniana). No caso de ruptura, líquido obtido por abdominocentese em geral é estéril e contém maior concentração de creatinina do que a contida no soro (ainda que a

creatinina seja uma molécula pequena que se equilibra rapidamente, a concentração de creatinina no líquido abdominal será mais alta que a do soro se os rins estiverem produzindo urina que esteja sendo drenada para o abdome). O melhor método para se confirmar ruptura da uretra ou da bexiga é por meio da retrografia contrastada positiva ou cistografia, além da dosagem da concentração de creatinina presente no líquido abdominal, já descrita anteriormente.

Conseqüências do aumento da creatinina e uréia plasmáticas

Uremia

Uremia é a síndrome tóxica polissistêmica que resulta de uma função renal anormal em animais com azotemia, e ocorre simultaneamente com uma quantidade aumentada de constituintes urinários no sangue. A uremia inclui as manifestações extra-renais da insuficiência renal. O histórico do paciente e achados do exame físico incluem perda de peso, caquexia, inapetência ou anorexia, redução da atividade, depressão, fadiga, fraqueza, vômito, diarreia, halitose, respiração urêmica, constipação, pelame opaco e descuidado, desidratação, palidez, petéquias e equimoses, estomatite urêmica, congestão escleral e conjuntival. As úlceras orais ocorrem devido a transformação da uréia presente na saliva em amônia, por bactérias orais (Figura 10). O odor amoniacal (respiração urêmica) é causado pela presença de diletilamina e triletilamina.



Figura 10. Úlceras na língua de cão causadas por uremia.
(courses.vetmed.wsu.edu/vm552/urogenital/crf.htm).

A encefalopatia urêmica é uma condição bem definida, porém infreqüentemente relatada em cães jovens ou idosos com insuficiência renal. Os sinais clínicos incluem depressão ou estupor, convulsões generalizadas, fasciculação muscular (especialmente nos músculos faciais), fraqueza. A causa específica da encefalopatia urêmica não está elucidada até o momento. As hipóteses incluem consumo de oxigênio cerebral reduzido, hipóxia cerebral, aumento dos níveis

de cálcio no cérebro, e níveis séricos aumentados do hormônio paratireóide. Apesar do prognóstico para esses animais ser desfavorável, estudos recentes demonstraram que a administração de calcitriol, na dose de 1,5-3,4 ng/kg/dia por via oral, diminui os níveis séricos de paratormônio e reverte a depressão neurológica em cães e gatos com uremia crônica, além de promover melhora do apetite, atividade e sobrevida. Os níveis de fosfato devem ser normalizados antes do início da terapia com calcitriol, porque a hiperfosfatemia aumenta a tendência do calcitriol em promover lesão e mineralização renal.

Metabolismo do ácido úrico

O ácido úrico é o produto final da degradação metabólica de ribonucleotídeos purínicos endógenos e de ácidos nucleicos dos alimentos. A reação final do catabolismo de purina nucleotídeos é catalisada pela enzima xantina-oxidase para formar ácido úrico (Figura 11). A enzima xantina-oxidase (também chamada xantina desidrogenase) converte hipoxantina em xantina e xantina em ácido úrico. A xantina oxidase catalisa sucessivamente a oxidação dos carbonos 2 e 8 do núcleo da purina, transformando hipoxantina em xantina e xantina em ácido úrico.

O ácido úrico sofre oxidação pela uricase no fígado e é convertido em alantoína, outra substância nitrogenada não-proteica, sendo esta o principal metabólito produzido durante o metabolismo das purinas. A alantoína é um composto muito mais solúvel que o ácido úrico.

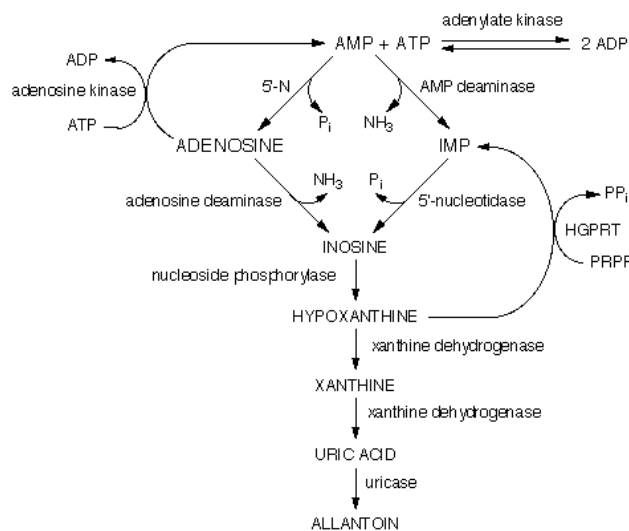


Figura 11. Vias do catabolismo da purina.
(www.icp.ucl.ac.be/nnrep98/puri/puri98.html).

Alterações no metabolismo do ácido úrico

Particularidades raciais

A conversão do ácido úrico em alantoína é reduzida em cães da raça Dálmata e alguns cães da raça Buldogue inglês, apesar da atividade adequada da uricase. A hipótese mais aceita é a de que nesses cães as membranas celulares dos hepatócitos sejam parcialmente impermeáveis ao ácido úrico. Essa falha causa um aumento na concentração de ácido úrico, causando também um aumento na excreção urinária deste. O ácido úrico é bem menos solúvel na urina que a alantoína, e no Dálmata, a reabsorção do ácido úrico nos túbulos renais é reduzida, o que causa um aumento da concentração urinária de ácido úrico e de urato sódico (o sal do ácido úrico), aumentando o risco de formação de urólitos de urato ácido de amônio nessa raça. Os cães machos são mais predispostos a formação dos urólitos, e apresentam disúria, hematúria, cristalúria (lembrar que cristalúria e urólitos não são sinônimos, e que o animal com cristalúria não apresenta necessariamente urólitos). Os urólitos de urato de amônio são radioluscentes, não sendo visualizados em radiografias simples. A ultra-sonografia é uma boa opção diagnóstica.

O tratamento da dissolução clínica dos urólitos de urato inclui dieta baixa em proteína e ácidos nucleicos, alcalinização da urina, inibição da enzima xantina-oxidase e eliminação das infecções do trato urinário. A inibição da xantina-oxidase é conseguida com a administração de alopurinol, um análogo estrutural da hipoxantina e que atua como inibidor da xantina oxidase, administrado por via oral. O alopurinol não deve ser dado a cães que estejam recebendo dietas com teores normais ou aumentados de proteína, porque isto pode resultar na formação de urólitos de xantina. Nos casos de obstrução uretral em que não for possível a desobstrução clínica, a cirurgia se faz necessária.

Em humanos a doença conhecida como gota primária é também causada por um erro no metabolismo das purinas. As falhas metabólicas ocorrem devido à superprodução de nucleotídeos de purina pela via da síntese “de novo”, sendo, portanto um mecanismo diferente do que acontece nos cães. Em humanos ocorre uma forma hiperativa da enzima fosforribosilpirofosfato sintetase ou uma deficiência da enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferase, e como ambas aumentam a síntese “de novo” das purinas, ocorre maior produção de ácido úrico, que é depositado na forma de cristais insolúveis de urato sódico nos túbulos renais e nas articulações, levando à artrite aguda. O tratamento também é feito com alopurinol, com o objetivo de diminuir a formação de ácido úrico.

Urólitos de urato ácido de amônia na insuficiência hepática

Os urólitos de urato podem ser formados em cães de qualquer raça que apresentem insuficiência hepática grave, como no caso do desvio portossistêmico e da cirrose. Como a amônia não será convertida em uréia devido à insuficiência hepática, a excreção renal da

amônia fica aumentada, predispondo a formação dos urólitos. Os sinais clínicos incluem aqueles relacionados a doença do trato urinário inferior. A terapia é direcionada para a causa primária, e o tratamento recomendado para a deficiência de conversão de ácido úrico em alantoína, citado anteriormente para Dálmatas, não se aplica aqui. No caso do desvio portossistêmico congênito fica recomendada a correção cirúrgica do desvio. Portanto, cães em que sejam observados cristais de urato de amônio na urinálise devem ser suspeitos de doença hepática grave, com exceção dos Dálmatas, que podem apresentar doença hepática grave, mas mais provavelmente os cristais se devam a uma falha genética, descrita no item anterior.

Referências bibliográficas

- AYUSO, I.C. **Hiperuricemia y gota**. Disponível em: <<http://www.biopsicologia.net/fichas/page7430.html>> Acesso em 05/10/04.
- BRAUND, K.G. **Endogenous metabolic disorders**. Disponível em: <http://www.ivis.org/advances/Vite/braund21/chapter_frm.asp?LA=1>. Acesso em 05/10/04.
- FINCO, D.R. Kidney function. In: KANEKO, J.J., HARVEY, J.W., BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997, cap.17, p.441-484.
- GUERRA, J.E.F. **Revisão das funções da glutamina e do magnésio sob vários aspectos do metabolismo e os benefícios da suplementação simultânea com o composto magnésio glicil-glutamina quelato**. Disponível em: <http://www.albion.com.br/glutamina_jussara.php3>. Acesso em 05/10/04.
- KERR, M.G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária. Bioquímica clínica e hematologia**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2003. Cap. 7: Substâncias nitrogenadas, p.119-130.
- LULICH, J.P., OSBORNE, C.A., BARTGES, J.W. et al. Distúrbios do trato urinário inferior dos caninos. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária. Doenças do cão e do gato**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, v. 2, cap.176, p.1841-1877.
- MILLER, S.C., LeROY, B.E., TARPLEY, H.L. et al. **A brief review of creatinine concentration**. Disponível em:<www.vet.uga.edu/vpp/clerck/miller/>. Acesso em 05/10/04.
- MOTTA, V.T. Metabolismo do nitrogênio. Disponível em: <www.laboratorioautolab.com/infomed/fulltext/11metami.pdf>. Acesso em 05/10/04.
- NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap. 41: Manifestações clínicas dos distúrbios urinários, p.454-465.
- NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap.46: Urolitíase canina, p. 507-515.
- STROMBECK, D.R., GUILFORD, W.G. **Small animal gastroenterology**. London: Wolfe, 1991. 2 ed. Cap 28: Liver: normal function and pathophysiology, p.465-518.
- TENNANT, B.C. Hepatic function. In: KANEKO, J.J., HARVEY, J.W., BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997, cap.14, p.327-352.
- Chronic Renal Disease and Failure (CRD, CRF)**. Disponível em: <<http://courses.vetmed.wsu.edu/vm552/urogenital/crf.htm>>. Acesso em 05/10/04.
- BUN and creatinine. Disponível em: <<http://web.vet.cornell.edu/public/popmed/clinpath/CPmodules/chem/buncreat.htm>>. Acesso em 05/10/04.