

INDICADORES BIOQUÍMICOS DA FUNÇÃO RENAL*

Introdução

Os rins possuem diversos papéis na manutenção da homeostase. Nos mamíferos, ambos os rins recebem 20-25% do débito cardíaco. Os rins filtram o sangue e excretam dejetos metabólicos enquanto, ao mesmo tempo, retêm as substâncias filtradas necessárias ao organismo, incluindo proteínas de baixo peso molecular, água e eletrólitos. Os rins respondem a distúrbios hídricos, eletrolíticos e ácido-básicos, alterando especificamente a taxa de reabsorção ou secreção destas substâncias, regulando a volume de líquido corporal. Os rins também funcionam como órgão endócrino, secretam eritropoietina, envolvida na hematopoiese, renina, que interage na regulação da secreção de aldosterona pelo córtex adrenal e metabólitos ativos da vitamina D.

Fisiologia renal

O rim é composto pelo córtex e medula (Figura 1), separadas pela junção corticomedular. É uma glândula tubular composta, formada por túbulos renais. Em algumas espécies, existe apenas um lobo, enquanto em outras, a lobulação pode persistir ou se fundir secundariamente. Um lobo é formado pelos componentes medulares e corticais. Os suínos e grandes ruminantes possuem rins descritos multilobares. Os carnívoros, pequenos ruminantes e equinos possuem rins unilobares.

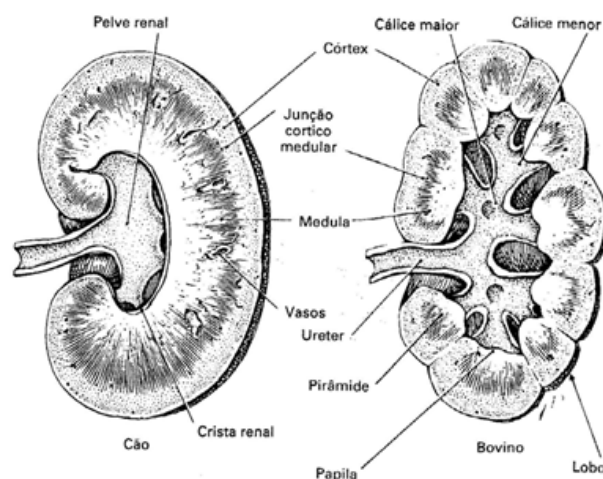


Figura 1. Rim de canino (esquerda) e de bovino (direita).

*Seminário apresentado pela aluna LIEGE TEIXEIRA na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2013. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

A unidade funcional do rim é o néfron. Ele é composto pelos glomérulos, no qual o sangue é filtrado e por seus segmentos renais associados, que absorvem as substâncias filtradas e contêm os compostos plasmáticos que serão excretados, o fluido tubular. No córtex renal, os néfrons intercalam o sistema de ductos coletores, que atravessa o rim e desemboca na pelve renal.

O rim dos mamíferos consiste de centenas de dezenas de milhares de néfrons que funcionam como unidades paralelas. Quanto maior a espécie, maior o número de néfrons em cada rim. O rim possui dois tipos principais de néfron, identificados pela localização dos seus glomérulos e profundidade da penetração das alças de Henle dentro da medular. Os néfrons com glomérulos no córtex externo e médio são denominados de néfrons corticais, estando associados com uma alça de Henle que se estende até a junção do córtex e da medular, ou para dentro da zona externa medular. Os néfrons com os glomérulos no córtex próximos à medular são conhecidos como néfrons justaglomerulares, sendo associados às alças de Henle que se estendem mais profundamente para dentro da medular. Outros componentes do néfron são a cápsula glomerular ou cápsula de Bowman, glomérulo, túbulos, artérias e veias (Figura 2).

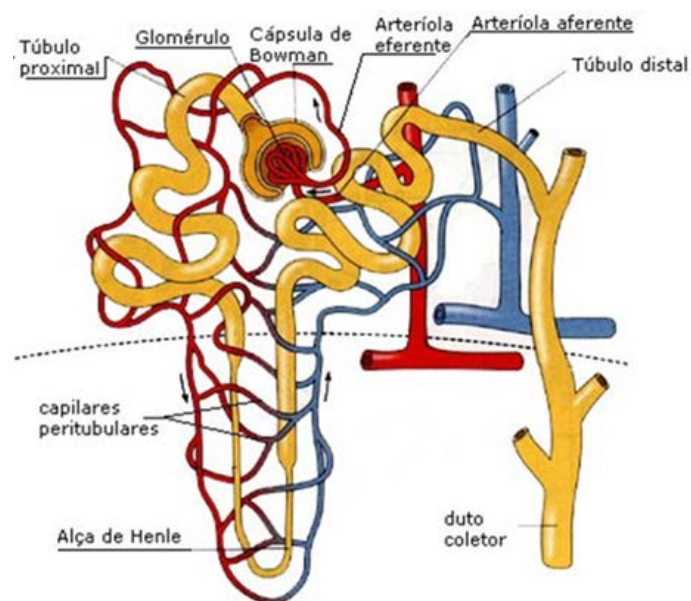


Figura 2. Representação de um néfron e seus componentes.

O sangue para os néfrons é fornecido pelos ramos das artérias interlobares, que fazem o suprimento sanguíneo dos glomérulos através das arteríolas aferentes, que então é coletado pelas arteríolas eferentes e redistribuído para os capilares peritubulares que perfundem os túbulos do néfron. Após a perfusão dos rins, o sangue é levado de volta à veia cava caudal pelas

veias renais. A primeira etapa da função renal é a filtração do sangue que ocorre no glomérulo. O glomérulo consiste em uma rede de capilares que retém os componentes celulares e as proteínas de peso molecular médio a elevado, enquanto expelle um fluido quase idêntico ao plasma em sua composição hídrica e eletrolítica. Esse fluido é o filtrado glomerular.

A maior parte do filtrado formado no glomérulo deve ser reabsorvida pelos túbulos renais. O túbulo proximal reabsorve pelo menos 60% das substâncias filtradas. A reabsorção de solutos ocorre por inúmeros mecanismos de transporte, incluindo difusão passiva, transporte ativo primário e transporte ativo secundário mediado por transportador. Um resumo das funções do néfron pode ser visto na Figura 3.

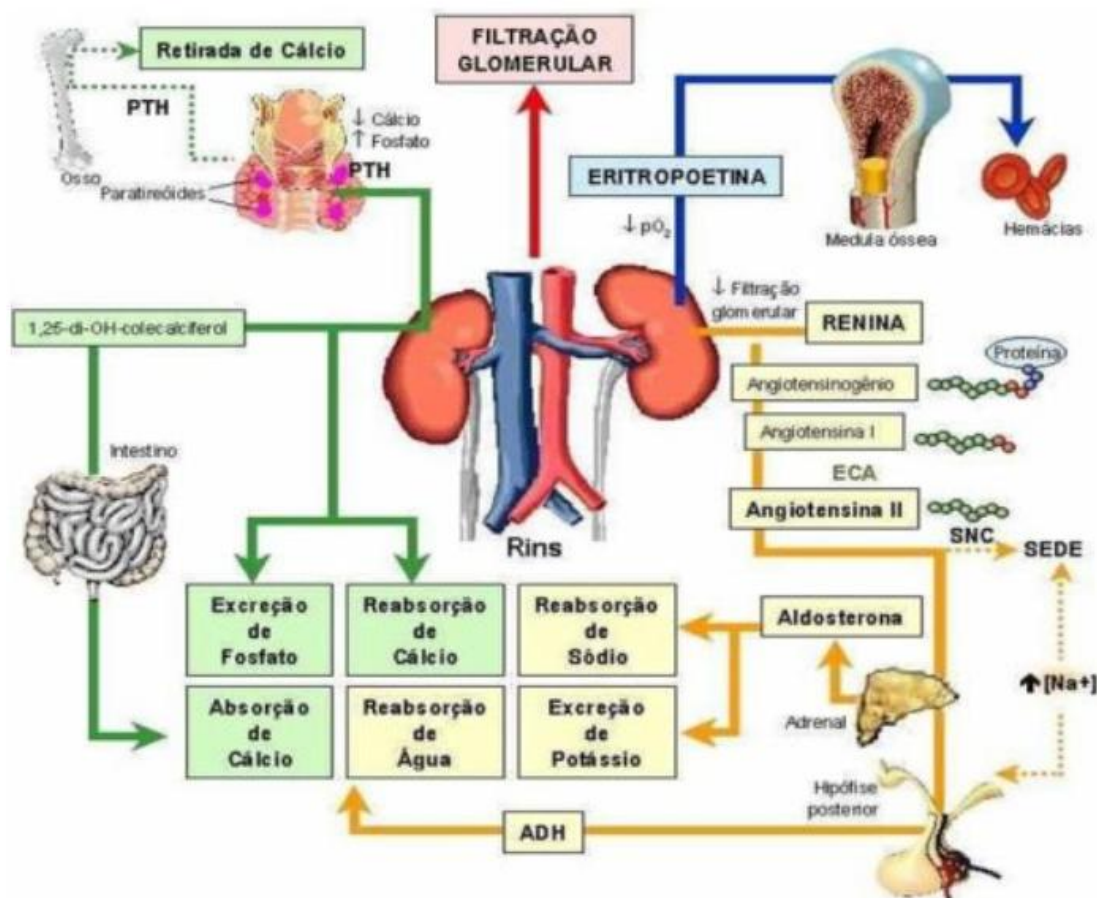


Figura 3. Representação de um néfron e seus componentes.

A taxa de filtração glomerular (TFG) é um parâmetro da função renal e é expressão em mililitros de filtrado glomerular formado por minuto por quilo de peso corporal (mL/min/kg). Normalmente, todos os componentes celulares e proteínas plasmáticas do tamanho da albumina ou maiores são retidos na corrente sanguínea, enquanto a água e os solutos são filtrados. A albumina tem peso 69.000 e 0,2 a 0,3% de sua concentração plasmática pode aparecer no

filtrado. A TFG é regulada pela carga elétrica líquida de uma molécula, sendo que a forma catiônica é filtrada com maior facilidade do que a forma aniônica; as arteríolas glomerulares respondem a alterações na tensão da parede arteriolar, resultando em constrição quase imediata da arteríola aferente após aumento da tensão na parede arteriolar e dilatação arteriolar após uma redução da tensão na parede arteriolar. Dessa forma, reduzem e aumentam a resistência ao fluxo sanguíneo na arteríola aferente.

No túbulo proximal, o transporte é orientado pela reabsorção ativa de sódio (Na^+) pela bomba de sódio-potássio-adenosina trifosfato ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$) localizada na membrana plasmática. A absorção de Na^+ é facilitada por transportadores específicos na membrana, que conjugam o movimento de outros solutos na mesma direção do Na^+ (cotransporte) ou na direção oposta (contratransporte). A glicose, os aminoácidos, assim como vários outros solutos, entram na célula por transporte ativo secundário com Na^+ , impulsionados pela baixa concentração intracelular de Na^+ , resultante do transporte ativo de Na^+ para fora da célula. O cloro (Cl^-) difunde-se através da zônula de oclusão, para os espaços intercelulares laterais, abaixo de seu gradiente eletroquímico.

A absorção de bicarbonato (HCO_3^-) no túbulo proximal é indiretamente orientada pelo gradiente de Na^+ . A reabsorção ativa de Na^+ pela bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ orienta a secreção de H^+ através do permutador de Na^+/H^+ na membrana plasmática apical. No lúmen o H^+ secretado e o HCO_3^- filtrado formam H_2O e CO_2 , sob influência da anidrase carbônica associada a membrana apical. O CO_2 difunde-se através da membrana plasmática apical para dentro da célula e combina-se com o H_2O intracelular formando H^+ e HCO_3^- . O H^+ é secretado no fluido tubular e o HCO_3^- é transportado para o lado sanguíneo da célula por meio de cotransporte com Na^+ ou pelo contratransporte com Cl^- .

No ramo ascendente espesso da alça de Henle, o Na^+ é reabsorvido ativamente através da bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. Na^+ , K^+ e Cl^- penetram na célula a partir do fluido luminal, por meio do cotransporte ativo secundário. O Cl^- difunde-se abaixo do seu gradiente de concentração, através da membrana plasmática, por um canal de Cl^- . O K^+ deixa a célula por canais de K^+ apicais e basolaterais. Há um gradiente catiônico no lúmen para o sangue nesse segmento, que orienta a reabsorção de Na^+ , K^+ , Ca^{++} e Mg^{++} pela via paracelular seletiva de cátions.

As extensas invaginações na membrana plasmática basal do ducto coletor contêm grandes quantidades de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. O transporte ativo de Na^+ por sua bomba impulsiona a difusão passiva de Na^+ do lúmen tubular para a célula, através de um canal seletivo de Na^+ na membrana plasmática apical. Um canal seletivo de K^+ na membrana plasmática apical propicia uma via para a difusão passiva de K^+ intracelular para o fluido tubular. O hormônio aldosterona aumenta a atividade da $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ e eleva a permeabilidade a Na^+ e K^+ da membrana, aumentando a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ neste segmento.

A uréia, formada no metabolismo do nitrogênio, é filtrada pelo glomérulo e reabsorvida passivamente pelo túbulo proximal. A concentração da uréia aumenta junto com a absorção de água e retorna ao lúmen tubular por transporte a favor do seu gradiente de concentração para o interstício e vasos retos, sendo excretada pelo ducto coletor junto com água e ácidos. O acúmulo de uréia no interstício tubular contribui para a pressão osmótica, sendo um componente importante da regulação renal do equilíbrio hídrico.

Os rins mantêm a composição e o volume do líquido corpóreo, reabsorvendo água e solutos a partir do filtrado glomerular. A reabsorção de maior volume de solutos do que de água resulta na formação de urina diluída e vice-versa. Para que a urina concentrada se forme, deve haver produção e liberação de hormônio antidiurético (ADH) e os túbulos renais devem ser responsivos a ele. Para isso, o interstício medular renal deve estar hipertônico e pelo menos um terço da população total de néfrons funcional. O ADH é sintetizado nos núcleos supraópticos e paraventricular do hipotálamo e armazenado na hipófise anterior. Sua liberação é estimulada pela hiperosmolaridade do líquido extracelular, redução da pressão arterial e aumento da temperatura corporal. Na presença de ADH, a porção distal do túbulo contorcido distal e o ducto coletor se tornam permeáveis à água, reabsorvendo-a a partir do lúmen tubular.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um importante regulador da TFG e do fluxo sanguíneo renal. A renina é um hormônio produzido pelas células justaglomerulares e sua liberação é estimulada pela redução na pressão de perfusão renal e pela hipotensão sistêmica. A renina catalisa a transformação do angiotensinogênio produzido no fígado em angiotensina I e esta é convertida a angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA), que se localiza no endotélio vascular dos pulmões. A angiotensina II é um potente vasoconstritor que aumenta a pressão arterial sistêmica e a pressão de perfusão renal, aumenta a captação de sódio no túbulo proximal e ducto coletor que por sua vez estimula a liberação de aldosterona (pela adrenal) e vasopressina (pela hipófise). Também estimula a produção e a liberação de duas prostaglandinas renais vasodilatadoras, causando efeito protetor contra uma vasoconstrição generalizada.

O rim é o principal órgão produtor de eritropoietina (90%; sendo os 10% restantes produzidos pelo fígado), sendo secretada pelas células epiteliais tubulares em resposta a baixa concentração de oxigênio no sangue filtrado. A hipóxia, em outras partes do organismo, mas não nos rins, também estimula a secreção renal de eritropoietina, o que sugere que exista um sensor extra-renal que envia um sinal aos rins para que produza esse hormônio. A norepinefrina e a epinefrina, além de outras prostaglandinas estimula a produção de eritropoietina. A eritropoietina estimula a produção de proeritroblastos, a partir das células tronco hematopoéticas na medula óssea. Uma vez formados, a eritropoietina também estimula a diferenciação dessas células em eritrócitos que são liberados na circulação sanguínea.

Os rins convertem 25-hidroxicolecalciferol (produzida no fígado) em 1,25-diidroxicolecalciferol (calcitriol) nos túbulos proximais. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D e é essencial para a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal e pela deposição normal de cálcio nos ossos. Essa produção também é influenciada pelas concentrações de cálcio sanguíneo e pela presença do paratormônio (PTH).

Indicadores bioquímicos da função renal

Albumina

A albumina é a proteína mais abundante no plasma, é sintetizada no fígado e contribui em 80% para osmolaridade do plasma sanguíneo, sendo também uma importante reserva protéica. Sua principal função é como transportador de substâncias (ácidos graxos livres, aminoácidos, metais, cálcio, hormônios e bilirrubina) através da corrente circulatória. Atua na regulação do pH sanguíneo, atuando como ânion.

A concentração de albumina é afetada pelo funcionamento hepático, pela quantidade de proteínas presentes na dieta, pelo equilíbrio hidroeletrolítico e por perdas de proteínas em algumas doenças. A desidratação causa aumento da albumina plasmática enquanto dano hepático, déficit alimentar, síndrome de má absorção parasitismo e hemorragias causam redução nos níveis plasmáticos.

Nas doenças renais, as lesões glomerulares e tubulares, causam aumento da filtração das proteínas plasmáticas e redução da reabsorção das mesmas, levando a hipoalbuminemia. A concentração de albumina sérica juntamente com a presença de proteínas na urina são indicadores de alteração na função renal.

Creatinina

A creatinina plasmática é derivada, praticamente na sua totalidade, do catabolismo da creatina presente no tecido muscular. A creatina é um metabólito utilizado para armazenar energia no músculo, na forma de fosfocreatina, e sua degradação para creatinina ocorre de maneira constante, ao redor de 2% do total de creatina diariamente. A conversão de fosfocreatina em creatinina é uma reação não enzimática e irreversível, na qual participam as enzimas arginina:glicina amidinotransferase (AGAT), guanidinoacetato metiltransferase (GAMT) e creatina-quinase (CK) (Figura 4).

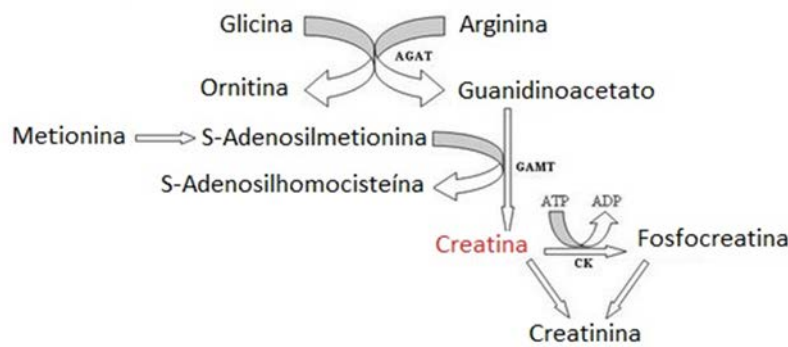


Figura 4. Formação da creatinina.

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. Ao mesmo tempo, em situações de exercício prolongado ou intenso, pode ser observado um aumento nos níveis plasmáticos de creatinina. A excreção de creatinina só se realiza por via renal, uma vez que ela não é reabsorvida nem reaproveitada pelo organismo. 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 ou falha cardíaca, a não ser em casos severos. Entretanto, aumenta de forma significativa e rápida na insuficiência renal.

Uréia

A uréia é sintetizada no fígado a partir da amônia derivada do catabolismo dos aminoácidos (Figura 5) e da reciclagem de amônia do rúmen. Os níveis de uréia 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 leite, sendo filtrada no glomérulo e parcialmente reabsorvida de forma passiva nos túbulos. A reabsorção da uréia no túbulo está relacionada de forma inversa com o fluxo da urina. Assim, em condições de alto fluxo, cerca de 40% da uréia da urina se absorve, enquanto em casos de pouco fluxo (desidratação e outros problemas pré-renais ou pós-renais) pode reabsorver até 70% da uréia. Na maioria dos animais, exceto aves que secretam ácido úrico, o nível de uréia é indicador de funcionamento renal.

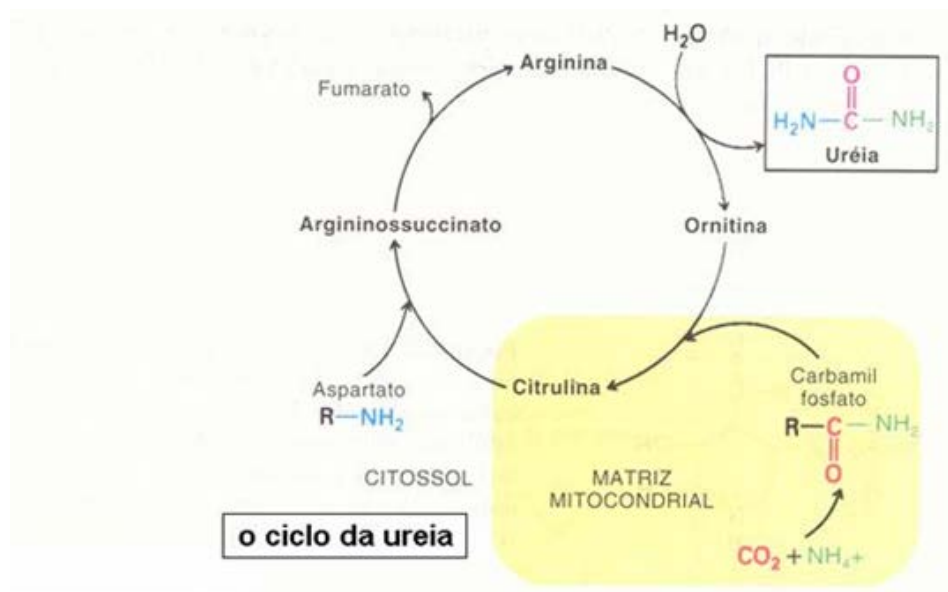


Figura 5. Formação da uréia.

Os níveis de uréia sanguínea estão afetados pelo nível nutricional em ruminantes, nos quais ela é um indicador sensível e imediato da ingestão de proteínas, enquanto a albumina é um indicador a longo prazo do estado protéico. A concentração de uréia pode estar aumentada em alimentação com excesso de proteína ou dietas que possuem fontes de nitrogênio não protéico, como a própria uréia, que é usada em ruminantes em até 3% da dieta. No entanto, também são encontrados níveis aumentados de uréia quando ocorre deficiência de energia devido à diminuição da capacidade da microbiota ruminal em utilizar os compostos nitrogenados para a síntese de proteínas, aumentando a quantidade de amônia absorvida no rúmen. O adequado fornecimento de glicídeos na dieta, quando há suplementação de compostos nitrogenados, evita o aumento excessivo dos níveis de uréia sanguínea, devido à utilização pelas bactérias do rúmen da uréia e dos glicídios para sintetizar aminoácidos e proteínas.

O jejum prolongado pode causar aumento da proteólise endógena para utilizar aminoácidos como fonte energética, o que causa aumento na concentração de uréia. Isso é frequente em terneiros com diarreia, quando o consumo de alimentos chega a ser nulo. Nesse caso, o quadro é exacerbado pela desidratação, pois o fluxo de urina diminui e inibe a excreção renal de uréia podendo causar uremia.

Em ruminantes e equídeos, a uréia pode ser excretada por via gastrointestinal, de forma que nessas espécies, valores normais ou não muito elevados de uréia podem ser achados em casos de insuficiência renal. Nas aves, uréia tem valor limitado em relação ao ácido úrico (melhor indicador renal nesta espécie), entretanto pode ser um sensível indicador de azotemia pré-renal porque é excretada por filtração glomerular que depende do estado de hidratação da ave.

A uréia sanguínea pode ser expressada como uréia propriamente dita ou como BUN (nitrogênio uréico sanguíneo). Para converter BUN a uréia em mg/dL, o fator de multiplicação é 2,14.

Azotemia

É o aumento nas concentrações de compostos nitrogenados (uréia e creatinina) e outras substâncias residuais nitrogenadas não protéicas no sangue. Pode ocorrer por qualquer condição que reduza o fluxo sanguíneo renal. Ela pode ser pré-renal (exercícios prolongados, hipovolemia, hipotensão, formação de trombo aórtico e/ou renal); pós-renal (obstrução do fluxo urinário ou ruptura vesical) e renal.

A azotemia renal pode ser causada por nefrite, amiloidose, necrose tubular e nas neoplasias que causam perda ou lesão do néfron.

A azotemia não pode ser detectada nas fases iniciais da alteração renal porque, para qualquer dano com perda de néfrons funcionais ocorre a hipertrofia compensatória e aumento da função dos néfrons restantes não afetados. Quando se atingem 75% dos néfrons afetados, pequenos danos adicionais e queda da filtração glomerular causam aumentos exponenciais de uréia e creatinina. Portanto, a principal limitação da dosagem destes compostos é a não detecção de danos renais leves, somente em falha renal grave.

O diagnóstico de azotemia renal é confirmado se ela for persistente associada à isostenúria ou urina com concentração mínima.

Uremia

É a presença de todos os constituintes da urina no sangue; pode ocorrer secundariamente a falência renal ou a distúrbios pós-renais, incluindo obstrução uretral e ruptura da vesícula urinária. A síndrome urêmica é uma constelação de sintomas (gastroenterite, acidose, pneumonia, osteodistrofia e encefalopatia) que ocorrem secundariamente à uremia.

Cálcio e fósforo

O cálcio (Ca) total plasmático é dividido em cálcio livre ionizada (biologicamente ativo) e cálcio associado a moléculas orgânicas (proteínas) ou a ácidos orgânicos. Estas duas formas estão em equilíbrio e sua distribuição depende do pH, da concentração de albumina (queda nos níveis de albumina causa redução no cálcio sanguíneo) e da relação ácido-base (acidose causa elevação nos níveis da forma ionizada). Entre as funções do cálcio estão: constituição da matriz óssea, função de segundo mensageiro intracelular, participação da contração muscular e transmissão do impulso nervoso. 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). Entre suas funções temos: participa do metabolismo energético do organismo, age como tampão intracelular e importante para o crescimento da microbiota ruminal. 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 reabsorção 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.

O hiperparatireodismo secundário renal (Figura 5) é uma complicação da doença renal crônica (DRC) que leva a osteodistrofia, a supressão da medula óssea e a mineralização de tecidos moles. Em cães e gatos com DRC ocorre a resorção óssea e a substituição deste por tecido conjuntivo fibroso, principalmente nos ossos da face (maxilar e mandíbula).

Em bovinos, pode ocorrer hipocalcemia sem hiperfosfatemia, uma vez que o rim não é o principal órgão na excreção do fósforo. Em cavalos, pode haver hipercalcemia, sobretudo em animais alimentados com dietas ricas em cálcio, porque o rim é o órgão fundamental na excreção de cálcio, estando o fósforo em níveis normais ou reduzidos.

Potássio

O potássio (K) é o cátion intracelular mais abundante do organismo. Sua concentração intracelular é similar à concentração extracelular do sódio. 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 (Na+K+ATPase) .

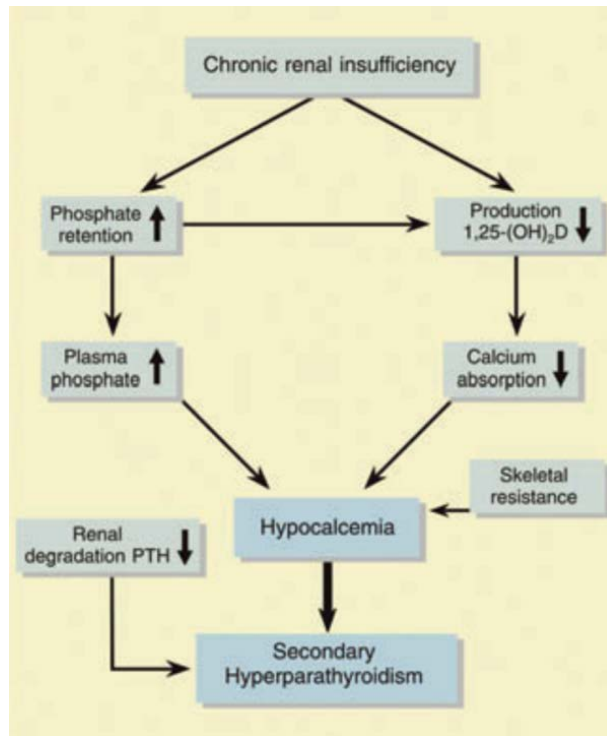


Figura 6. Sequência de eventos no desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário renal.

O rim, de forma normal, excreta ácidos (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 (hipercalemia). A dosagem sérica de K é indicadora da severidade da acidose.

Bovinos podem apresentar um equilíbrio ácido-básico normal ou inclusive uma alcalose metabólica devido a atonia ruminal secundária que se produz e que causa sequestro de ácidos.

Indicadores da função renal presentes na urina

Densidade

A capacidade de concentrar a urina é um indicador sensível e precoce da função renal se comparada com os marcadores de filtração glomerular (uréia e creatinina), pois a queda na capacidade de concentrar urina aparece quando 68% do rim está funcionalmente afetado, enquanto aumentos de uréia e creatinina surgem quando 75% do rim está afetado. O maior controle do volume de urina e da capacidade renal de concentrá-la ocorre no túbulo contorcido distal e nos túbulos coletores. A densidade ou peso específico reflete o grau de concentração da urina, ou seja, a capacidade dos túbulos renais de concentrar a urina.

Em cães e gatos, a densidade urinária em geral se divide em 4 níveis: hipostenúrica densidade abaixo de 1,008; isostenúrica é densidade igual a do filtrado glomerular 1008 a 1,012; urina pouco concentrada 1,013 a 1,030 em cães e 1,013 e 1,035 em gatos e hiperstenúrica superior a 1,030 em cães e 1,035 em gatos. Importante conhecer o estado de hidratação do animal, as concentrações séricas de creatinina e uréia 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. A carga negativa da parede do capilar glomerular impede a passagem de proteínas com carga negativa como a albumina. 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 proteinúria pode estar acima de 50 mg/kg/24h. A quantificação da proteinúria é demonstrada através da razão 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).

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)	

Microalbuminúria

Definida como concentração de albumina na urina entre 1 e 30 mg/dL em caãe e gatos, e é realizada através de ensaio imunoabsorventes de antígenos de captura ligados a enzimas

(ELISA). A presença de microalbuminúria (MA) tem se mostrado um preditor preciso de subsequente doença renal em humanos com hipertensão sistêmica acompanhados de glomerulopatias. Estudos mostram a prevalência de MA em cães com predisposição genética ao desenvolvimento de doença glomerular é de 76%, e o desenvolvimento de MA precedeu o desenvolvimento de albuminúria em cães com nefropatia hereditária ligado ao X.

Recomenda-se o teste para MA quando os testes de triagem para albuminúria apresentarem resultado negativo e deseja-se aumentar a sensibilidade, como a triagem para doença renal crônica em animais idoso.

Enzimúria

Na urina podem ser dosadas as enzimas gamaglutamil transferase (GGT) e a N-acetilglicosaminidase (NAG). A GGT origina-se da borda em escova dos túbulos proximais e a NAG é uma enzima lisossomal. A enzimúria precede em vários dias a azotemia e a perda da capacidade de concentrar urina associadas à lesão nefrótica dos túbulos proximais.

As relações GGT:creatinina e NAG:creatinina urinária refletem a excreção urinária de 24 horas da GGT e da NAG em cães, quando determinadas antes do surgimento da azotemia. Os valores basais de GGT:creatinina e NAG:creatinina urinários, portanto, devem ser determinados em todos os cães que receberão fármacos potencialmente nefrotóxicos. Aumentos de 2 a 3 vezes na relação GGT:creatinina e NAG:creatinina em relação ao valor basal são sugestivos de lesão tubular clinicamente relevante.

Cilindros

Os cilindros são formados nos túbulos renais e estão associados com proteinúria, danos degenerativos tubulares e inflamação renal são, respectivamente, hialinos, granulares e de leucócitos.

Outros indicadores da função renal

Anemia

Na doença renal crônica, há deficiência na síntese de eritropoietina levando ao desenvolvimento de anemia e redução na vida dos eritrócitos circulantes, além de possível hemorragia gastrointestinal clínica ou inaparente. Altas concentrações do hormônio paratireoidiano também suprimem a eritropoese. Nos cães e gatos, a anemia é normocítica normocrômica, com poucos ou ausência de reticulócitos. O hematócrito encontra-se na faixa de 20% a 30%, embora valores mais baixos sejam comuns. Os níveis séricos dos indicadores

sanguíneos da função renal podem ser visualizados na tabela 2 (Fonte: Laboratório de análise clínicas veterinárias, Lacvet-UFRGS).

Tabela 2. Valores de referência dos indicadores sanguíneos da função renal em diferentes espécies.

Indicador	Unidade	Canino	Felino	Bovino	Equino	Ovino
Albumina	g/dL	26-33	21-33	27-33	26-37	26-42
Creatinina	mg/dL	0,5-1,	0,8,1-8	1,0-2,0	1,2-1,9	1,2-1,9
Uréia	mg/dL	21-60	40-64	23-58	21-51	17-43
Cálcio	mg/dL	9,0-11,3	6,2-10,2	8,0-12,4	11,2-13,6	11,5-12,8
Fósforo	mg/dL	2,6-6,2	4,5-8,1	3,4-7,1	3,1-5,6	5,0-7,3
Sódio	mmol/L	131-152	147-156	132-152	132-146	139-152
Potássio	mmol/L	4,4-5,3	4,0-3,5	3,9-5,8	2,4-4,7	3,9-5,4
Hematócrito	%	37-55	24-45	24-46	32-53	27-45

Poliúria e oligúria

A poliúria em cães e gatos é definida como a produção de urina além de 40 a 50 mL/kg/dia e geralmente há uma polidipsia compensatória na qual o consumo de água está acima de 80 a 100 mL/kg/dia. Ela pode ser observada quando há hiperosmolaridade no plasma (hiperglicemia) causando diurese osmótica, ou quando a capacidade de concentração renal está comprometida (insuficiência renal crônica). Além disso, poliúria também é observada no diabetes insipidus, causado por deficiência na produção ou liberação neuroendócrina de hormônio antidiurético ou por falta de resposta dos túbulos renais a este hormônio, sendo chamada diabetes insipidus nefrogênico.

A oligúria é definida como produção de urina inferior a 40 a 50 mL/kg/dia, pode ser decorrente de uma resposta normal do rim a hipovolemia decorrente de insuficiência cardíaca congestiva ou decorrente de lesão renal, ocorrendo com maior frequência na insuficiência renal aguda associada a desidratação. Pode ocorrer insuficiência renal aguda não-oligúrica diante da ação de alguns agentes nefrotóxicos (aminoglicosídeos) e de eventos isquêmicos mais brandos.

Esses sinais clínicos devem ser avaliados em associação a densidade urinária e níveis séricos de creatinina e ureia.

Pressão arterial

A hipertensão arterial é definida como o aumento persistente da pressão arterial sistêmica, e é uma das complicações cardiovasculares mais frequentemente reconhecidas da doença renal crônica (DRC). A expansão volumétrica causada pela maior retenção de sódio nos casos de redução da filtração glomerular e redução na excreção de sódio na lesão renal está associada ao aumento da pressão arterial.

A hipertensão glomerular renal ocorre quando a autoregulação da arteríola aferente é perdida. A resultante hiperfiltração glomerular pode levar a glomeruloesclerose, degeneração

tubular e fibrose. Essas alterações contribuem para a deterioração da função renal e o aumento da resistência vascular.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona está diretamente relacionada com a hipertensão arterial e também provoca a proteinúria. A proteinúria foi associada, em cães e gatos, à gravidade da hipertensão. A tabela 3 mostra os níveis da pressão arterial em cães e gatos de acordo com o IRIS (International Renal Interest Society).

Tabela 3. Classificação da DRC pela hipertensão arterial, conforme IRIS (Couto, 2010).

Pressão arterial sistólica (mmHg)	Classificação da DRC
< 140	Normotensiva
140 – 160	Hipertensiva marginal ou duvidosa
> 160	Hipertensiva

Patologias selecionadas do sistema renal

Glomerulonefrite

A glomerulonefrite é causada, na maioria dos casos, por deposição de imunocomplexos (complexos antígeno-anticorpo solúveis circulantes) no interior das paredes dos capilares glomerulares. É considerada uma das causas de doença renal crônica em cães. A amiloidose glomerular é a deposição extracelular de proteínas fibrilares não ramificadas que se acumulam em uma configuração em folha beta pregueada. A amiloidose em cães e gatos ocorre na forma sistêmica reativa, na qual a substância amiloide pode se depositar em inúmeros órgãos além do rim.

Sinais clínicos, em cães e gatos, associados a proteinúria leve podem estar ausentes, por outro lado se os sinais estiverem presentes são geralmente discretos e inespecíficos (perda de peso e letargia). Se a proteinúria for grave e a concentração de albumina sérica for menor que 1,5 a 1,0 mg/dL, podem ocorrer edema e ou ascite. Se o processo da doença glomerular gerar perda de mais de três quartos dos néfrons, sinais clínicos relacionados com DRC poderão estar presentes. Proteinúria intensa e persistente com sedimento urinário normal (cilindros hialinos podem ser observados) é o sinal clínico-patológico típico.

Em ruminantes, a amiloidose glomerular é a forma mais frequente de glomerulopatia. A deposição amiloide no rim rompe a estrutura glomerular normal, resultando em nefropatia perdedora de proteínas. Os sinais clínicos incluem diarreia crônica, perda de peso e queda na produtividade. Edema generalizado ou ventral pode ocorrer como resultado da hipoproteinemia. Nos exames laboratoriais estão presentes proteinúria, hipoalbuminemia, creatinina e uréia podem estar elevados.

Em equinos, a glomerulopatia é rara e geralmente acompanha alguns distúrbios imunomediado. Os animais acometidos apresentam-se com insuficiência renal aguda oligúrica, proteinúria e hematúria.

Insuficiência renal aguda

A Insuficiência renal aguda (IRA) resulta de uma queda abrupta na função renal e é causada por uma agressão isquêmica ou tóxica aos rins, resultando em dano às células metabolicamente ativas do epitélio dos túbulos proximais e do ramo ascendente espesso da alça de Henle, danificando o equilíbrio entre água e solutos. As agentes nefrotóxicos (aminoglicosídeos principalmente) interferem nas funções essenciais da célula tubular, causando lesão, edema e morte celular. A isquemia renal causa hipóxia celular e deficiências de substrato o que leva a depleção de ATP, edema celular e morte. A vasoconstrição secundária leva a diminuição da taxa filtração glomerular.

Em cães e gatos os sinais clínicos são frequentemente inespecíficos e incluem boa condição corporal, letargia, depressão, anorexia, vômito, diarreia e desidratação, ocasionalmente hálito urêmico ou úlceras orais podem estar presentes. Achados clinicopatológicos incluem rins aumentados ou edemaciados, hemoconcentração, azotemia associada à incapacidade de concentrar urina, boa condição corpórea, sedimento urinário ativo, hipercalemia relativamente grave, acidose metabólica.

Em grandes animais, as causas da IRA podem ser divididas em inflamação aguda ou obstrução (ou ambas), alterações hemodinâmica, nefrose tubular tóxica e distúrbios imunológicos. Os sinais clínicos são inespecíficos e dependem da causa desencadeante, pode existir oligúria ou poliúria, apetite reduzido, epistaxe, ou diarreia. O exame clinicopatológico indica azotemia renal com urina isostenúrica, proteinúria e cilindros granulares, A hipocloremia e a alcalose metabólica, resultantes da atonia abomasal e perda de cloreto na urina são encontrados nos ruminantes com IRA.

Nos equinos, a IRA geralmente é consequência da exposição à nefrotoxinas ou nefropatia vasomotora (hipoperfusão ou isquemia). A lesão patológica mais comum na IRA é a necrose tubular aguda. Sinais clínicos observados incluem depressão e anorexia. Podemos encontrar elevação da creatinina, redução do sódio, cloro e cálcio sanguíneos, elevação de fósforo e acidose metabólica, proteinúria, baixa densidade urinária associada à hematúria e desidratação.

Insuficiência renal crônica ou doença renal crônica

Diferente do que ocorre com a IRA, a cauda da DRC normalmente é difícil de determinar. Ela ocorre quando 75% dos néfrons de ambos os rins estão comprometidos. Devido à interdependência dos componentes vasculares e tubulares do néfron, o ponto final da lesão irreversível glomerular ou tubular é o mesmo. As alterações variam de atrofia grave e

substituição por tecido conjuntivo fibroso à hipertrofia acentuada. Doenças glomerulares primárias são umas das principais causas de DRC no cão. Na DRC ocorre a perda de néfrons e a diminuição da taxa de filtração glomerular, levando ao aumento das concentrações plasmáticas de substâncias que são normalmente eliminadas do organismo pela excreção renal causando síndrome urêmica.

A DRC se desenvolve por um período de meses ou anos, e os sinais clínicos, com frequência, são relativamente brandos com relação à magnitude da azotemia. Os sinais clínicos distintos de IRC incluem histórico de perda de peso, poliúria, polidipsia, má condição corpórea, rins pequenos e irregulares e osteodistrofia causada por hiperparatireoidismo secundário renal.

Em cães e gatos, a DRC pode ser diagnosticada através da proteinúria persistente, deficiência na concentração de urina, aumentos progressivos na concentração sérica de creatinina, anemia arregenerativa, elevação nos níveis plasmáticos de fósforo, cálcio e potássio.

Em grandes animais a IRC geralmente é o resultado de doença glomerular imunomediada progressiva ou doença tubulointersticial provocada por causas nefrotóxicas, hemodinâmica, obstrutivas ou sépticas irreversíveis ou progressivas. O exame clinicopatológico indica azotemia com isotenúria, proteinúria e cilindros granulares.

A IRC em equinos é um processo mórbido irreversível caracterizado pelo declínio progressivo da TFG. Doença glomerular primária e doença tubulointersticial primária levam ao desenvolvimento da IRC. A perda de peso é o sinal clínico mais observado, poliúria e polidipsia podem estar presentes. Os exames laboratoriais indicam azotemia com aumento marcante da creatinina; níveis séricos de cálcio e fósforo aumentados e sódio e cloro reduzidos, anemia, proteinúria, isostenúria com urina transparente e livre de muco.

Referências bibliográficas

- BANKS, W. J. Histologia veterinária aplicada. 2.ed. Barueri (BR): Manole, 1991, 658p.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de fisiologia médica. 11ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1128 p.
- GONZÁLEZ F.H.D.; SILVA S.C. Introdução à bioquímica clínica veterinária. 2.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2006. 358 p.
- 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.
- REECE, W. O. Função Renal nos Mamíferos. In: SWENSON, M. J; REECE, W. O. Dukes, Fisiologia dos Animais Domésticos. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006. p.67-96.
- SCHOTT II. H. C.; METRE, D. C.; DIVERS, T. J. Doenças do sistema renal. IN: SMITH, B. P. Medicina interna de grandes animais. 3. ed. Barueri, SP: Editora Manole, 2006. p. 824- 872.
- 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.
- WARE, W. A. Hipertensão arterial sistêmica. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 184-191.