

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Medicina Veterinária

Bruna Nascimento Araújo

**ENDOCRINOPATIAS SECUNDÁRIAS A DOENÇA RENAL CRÔNICA
EM CÃES**

São Paulo

2018

Bruna Nascimento Araújo

**ENDOCRINOPATIAS SECUNDÁRIAS A DOENÇA RENAL CRÔNICA
EM CÃES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária. Orientador: Professor Edilson Isídio Da Silva Júnior.

São Paulo

2018

A687e Araujo, Bruna Nascimento

Endocrinopatias secundárias a doença renal crônica em cães /
Bruna Nascimento Araujo. – São Paulo, 2018.

78 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina
Veterinária) – Universidade Santo Amaro, 2018.

Orientador(a): Prof. Edilson Isídio da Silva Júnior

1. Calcitriol. 2. Diabetes insipidus. 3. Eritropoetina. 4.
Hiperparatireoidismo. 5. Rim. I. Silva Júnior, Edilson Isídio, orient.
II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Bruna Nascimento Araújo

**ENDOCRINOPATIAS SECUNDÁRIAS A DOENÇA RENAL CRÔNICA
EM CÃES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Professor Edilson Isídio Da Silva Júnior.

São Paulo, 12 de Dezembro de 2018.

Banca Examinadora

Professor Edilson Isídio Da Silva Júnior

Professora Raquel Fukumori

Conceito Final: 10

Dedico essa conquista à Deus pela força, coragem e foco concedidos durante essa jornada acadêmica e à minha família que me deu a base para que eu pudesse chegar até aqui, incluindo o meu eterno anjo da guarda avô José.

Agradecimentos

Agradeço imensamente a Deus por permitir a realização do maior sonho de minha vida.

A minha família por me ajudar em todos os momentos que precisei, principalmente ao meu pai Francisco, a minha mãe Sandra, ao meu irmão João Victor e a minha avó Denise, sem vocês nada seria possível.

Ao meu namorado Felipe M. que me apoiou e me escutou durante todo esse período, muitas vezes sendo o meu refúgio.

Aos meus amores Duke e Belinha por me mostrarem todos os dias a satisfação de estar com animais.

Aos meus amigos pelo apoio e descontração, em especial a Bruna F.

Ao professor Edilson Isídio Da Silva Junior pela dedicação, apoio, compreensão e paciência na orientação que tornaram possível a conclusão dessa monografia.

A todos os professores do curso e médicos veterinários que contribuíram de forma essencial para a minha formação acadêmica.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

A doença renal crônica é uma enfermidade progressiva e irreversível ocasionada por um insulto com duração igual ou superior a três meses que acomete os rins com alta prevalência na clínica de pequenos animais, principalmente em cães idosos, de causa multifatorial, fisiopatologia complexa e tratamento conservativo. Pelo fato desse órgão ser vital e, portanto, possuir muitas funções importantes, que de maneira sucinta podem-se simplificar em funções excretoras, metabólicas e endócrinas, as alterações em sua estrutura física ou funcional desencadeiam disfunções de caráter sistêmico. Sendo assim, é importante que se reconheçam os princípios da doença renal crônica e os principais distúrbios hormonais que acontecem em decorrência da mesma na espécie canina. Em resultância a isso podem suceder patologias como: a deficiência de calcitriol, deficiência de eritropoetina, hiperparatireoidismo secundário renal, hiperparatireoidismo terciário, hipertensão arterial sistêmica e alterações relacionadas ao metabolismo do hormônio antidiurético (ADH) que desencadeiam a alteração incomum diabetes insipidus nefrogênica, bem como todo o seu mecanismo de desenvolvimento, fatores epidemiológicos, progressão, manifestações clínicas, diagnóstico, prognóstico e tratamento.

Palavras-chave: Calcitriol. Diabetes insipidus. Eritropoetina. Hiperparatireoidismo. Rim.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a progressive and irreversible disease caused by an insult lasting three months or more that affects the kidneys with high prevalence in the small animal clinic, especially in elderly dogs with multifactorial causes, complex pathophysiology and conservative treatment. Because this organ is vital and therefore has many important functions, which can be simplified succinctly in excretory, metabolic and endocrine functions, changes in its physical or functional structure trigger dysfunctions of a systemic nature. Thus, it is important to recognize the principles of chronic kidney disease and the major hormonal disorders that occur as a result of it in the canine species. As a result of this, pathologies such as calcitriol deficiency, erythropoietin deficiency, renal secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, systemic arterial hypertension and alterations related to antidiuretic hormone (ADH) metabolism that trigger the abnormality of nephrogenic diabetes insipidus, as well as all its mechanism of development, epidemiological factors, progression, clinical manifestations, diagnosis, prognosis and treatment.

Keywords: Calcitriol. Diabetes insipidus. Erythropoietin. Hyperparathyroidism. Kidney.

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Rim de um cão | 16 |
| Figura 2 – Topografia renal e vasos sanguíneos adjacentes do cão | 17 |
| Figura 3 – Unidade funcional renal: néfron e funções de seus segmentos | 18 |
| Figura 4 – Bandas obtidas pela técnica de eletroforese de proteínas urinárias | 30 |
| Figura 5 – Imagem representativa das vias metabólicas da vitamina D..... | 39 |
| Figura 6 – Cão filhote com HPSR | 44 |
| Figura 7 – Projeção laterolateral do crânio..... | 45 |
| Figura 8 – Projeção dorsoventral do crânio..... | 45 |
| Figura 9 – Projeção oblíqua do crânio..... | 46 |
| Figura 10 – Efeitos da doença renal crônica no metabolismo da vitamina D, mecanismo que desencadeia a deficiência de calcitriol..... | 52 |
| Figura 11 – Regulação da eritropoiese..... | 63 |

Lista de Quadros

| | |
|---|----|
| Quadro 1 - Potenciais causas da doença renal crônica (DRC) | 22 |
| Quadro 2 - Classificação da DRC em cães de acordo com a IRIS | 25 |
| Quadro 3 - Relação proteína – creatinina urinária em cães | 28 |
| Quadro 4 - Subestadiamento da DRC com base na pressão arterial sistêmica e o risco de complicações | 31 |
| Quadro 5 - Manifestações clínicas relacionadas ao paciente anêmico | 64 |

Lista de Gráficos

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Causa de base da DRC em cães azotêmicos | 23 |
| Gráfico 2 - Gráfico representativo da evolução dos níveis de PTH de um gato com terapêutica de 2,5ng/kg por dia via oral de calcitriol..... | 56 |

Lista de Abreviaturas

| | |
|----------------|---|
| ADH | Hormônio antidiurético |
| DRC | Doença renal crônica |
| ECA | Enzima Conversora da Angiotensina |
| ECC | Escore de condição corporal |
| ELISA | Ensaio de imunoabsorção enzimática |
| FGF-23 | Fosfatonina 23 |
| H ⁺ | Hidrogênio |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| HOVET | Hospital Veterinário |
| HPSR | Hiperparatireoidismo secundário renal |
| iECA | Inibidor da enzima conversora da angiotensina |
| IRIS | International Renal Interest Society |
| MEPE | Fosfoglicoproteína da matriz extracelular |
| NaCl | Cloreto de Sódio |
| PTH | Paratormônio |
| PTHi | Paratormônio intacto |
| SDMA | Dimetilarginina simétrica |
| SRAA | Sistema renina angiotensina aldosterona |
| TCD | Túbulo contorcido distal |
| TCP | Túbulo contorcido proximal |
| TFG | Taxa de filtração glomerular |
| UNISA | Universidade Santo Amaro |
| VDR | Mapeamento do receptor de vitamina D |
| VDRA | Ativação do receptor de vitamina D |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 14 |
| 2 | RINS: ANATOMIA E FISILOGIA | 16 |
| 3 | DOENÇA RENAL CRÔNICA | 21 |
| 3.1 | Etiologia..... | 21 |
| 3.2 | Fisiopatologia | 23 |
| 3.3 | Apresentação clínica | 24 |
| 3.4 | Exames complementares: laboratoriais e imagenológicos x diagnóstico | 26 |
| 3.5 | Tratamento | 32 |
| 4 | ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS | 36 |
| 4.1 | Hiperparatireoidismo secundário renal | 37 |
| 4.1.1 | Anatomia e fisiologia | 37 |
| 4.1.2 | Fisiopatologia | 40 |
| 4.1.3 | Correlação do hiperparatireoidismo secundário renal e deficiência de calcitriol | 41 |
| 4.1.4 | Apresentação clínica HPSR | 42 |
| 4.1.5 | Diagnóstico HPSR..... | 43 |
| 4.1.6 | Tratamento HPSR | 46 |
| 4.2 | Hiperparatireoidismo Terciário | 47 |
| 4.3 | Deficiência de calcitriol | 48 |
| 4.3.1 | Fisiologia | 48 |
| 4.3.2 | Etiopatogenia – deficiência de calcitriol secundária a DRC..... | 50 |
| 4.3.3 | Apresentação Clínica | 52 |
| 4.3.4 | Diagnóstico..... | 53 |
| 4.3.5 | Tratamento | 53 |
| 4.4 | Hipertensão arterial sistêmica | 56 |
| 4.4.1 | Fisiologia SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona..... | 57 |
| 4.4.2 | Etiopatogenia | 58 |
| 4.4.3 | Manifestações clínicas | 59 |
| 4.4.4 | Diagnóstico..... | 60 |
| 4.4.5 | Tratamento | 61 |
| 4.5 | Anemia por deficiência de eritropoetina | 62 |
| 4.5.1 | Fisiopatologia | 63 |
| 4.5.2 | Manifestações clínicas | 64 |

| | |
|---|-----------|
| 4.5.3 Diagnóstico..... | 65 |
| 4.5.4 Tratamento | 65 |
| 4.6 Diabetes insipidus nefrogênica..... | 66 |
| 4.6.1 Homeostase hídrica e hormônio antidiurético | 67 |
| 4.6.2 Sintomas | 68 |
| 4.6.3 Diagnóstico..... | 68 |
| 4.6.4 Tratamento | 69 |
| 5 CONCLUSÃO | 71 |
| REFERÊNCIAS..... | 72 |

1 INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos de extrema importância para o organismo animal. A partir deles são realizadas diversas funções vitais para o corpo como a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico, homeostasia do pH sanguíneo por controle do mecanismo acidobásico corpóreo, excreção de resíduos, atividade catabólica, regulação da pressão arterial sistêmica e atribuições endócrinas.²

Um fato bastante frequente na clínica de pequenos animais é a doença renal crônica, que corresponde a uma alteração estrutural e/ou funcional dos rins de caráter irreversível e progressivo, podendo se apresentar independentemente da idade do animal, mas, sendo mais prevalente em idosos, com diferentes tipos de etiologia, as quais nem sempre são identificadas.³⁻⁶

A doença renal crônica proporciona diversas limitações ao paciente com relação a realização de suas atividades fisiológicas, isso leva a manifestações clínicas e desenvolvimento de enfermidades secundárias a ineficiência renal em efetuar as adequadas manutenções, excreções e secreções.^{5,8}

Os distúrbios endócrinos são alterações frequentemente encontradas em pacientes renais crônicos e referem-se à incapacidade renal de produzir ou até mesmo de secretar hormônios, influenciando-os em sua adequada utilidade e consecutivamente na qualidade de vida e prognóstico do paciente.³⁻⁴

A redução da massa renal leva a inabilidade em execução das atividades e sucessivo surgimento de alterações como a deficiência de calcitriol, que, em associação a hiperfosfatemia ocasionada pela excreção de fósforo diminuída a nível renal pode ocasionar o surgimento do hiperparatireoidismo secundário renal, a qual é uma enfermidade que contribui para a progressão da doença renal crônica e simultaneamente para óbito dos pacientes. Além disso, variações no sistema renina-angiotensina-aldosterona desencadeiam hipertensão arterial sistêmica e há também, alteração na produção do hormônio eritropoetina, o qual é de extrema importância para a modulação da eritropoiese no organismo sendo o seu desequilíbrio fator etiológico importante para o surgimento de anemia arregenerativa. Modificações no metabolismo do hormônio antidiurético favorecem o surgimento de diabetes

insipidus nefrogênica em menor grau de ocorrência em relação as demais enfermidades endócrinas citadas. ^{5-6,8}

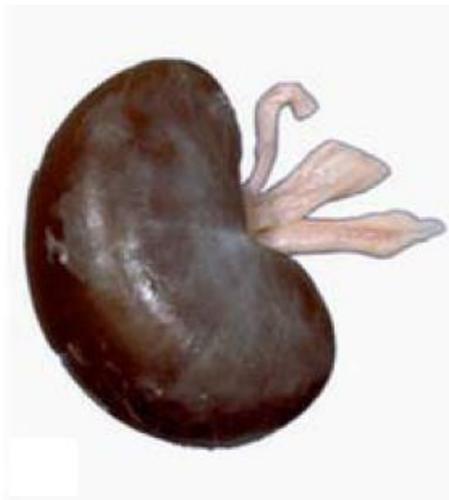
A partir disso, o presente trabalho busca revisar os principais conceitos a respeito da doença renal crônica e as enfermidades endócrinas que a sucedem.

2 RINS: ANATOMIA E FISIOLOGIA

Os rins são órgãos vitais de extrema complexidade na espécie canina. Estão dispostos no antímero direito e esquerdo formando uma conformação pareada, suspensa, localizados no espaço retroperitoneal, região sublombar.¹

São compostos por um polo cranial, caudal, bordas mediais, laterais, face dorsal (convexa) e ventral (arredonda). Na borda medial do rim, tem-se o hilo, região de comunicação com artéria renal, veia renal, ureter, nervos e vasos linfáticos. E, externamente são envolvidos por uma cápsula fibrosa.¹

Figura 1 – Rim de um cão

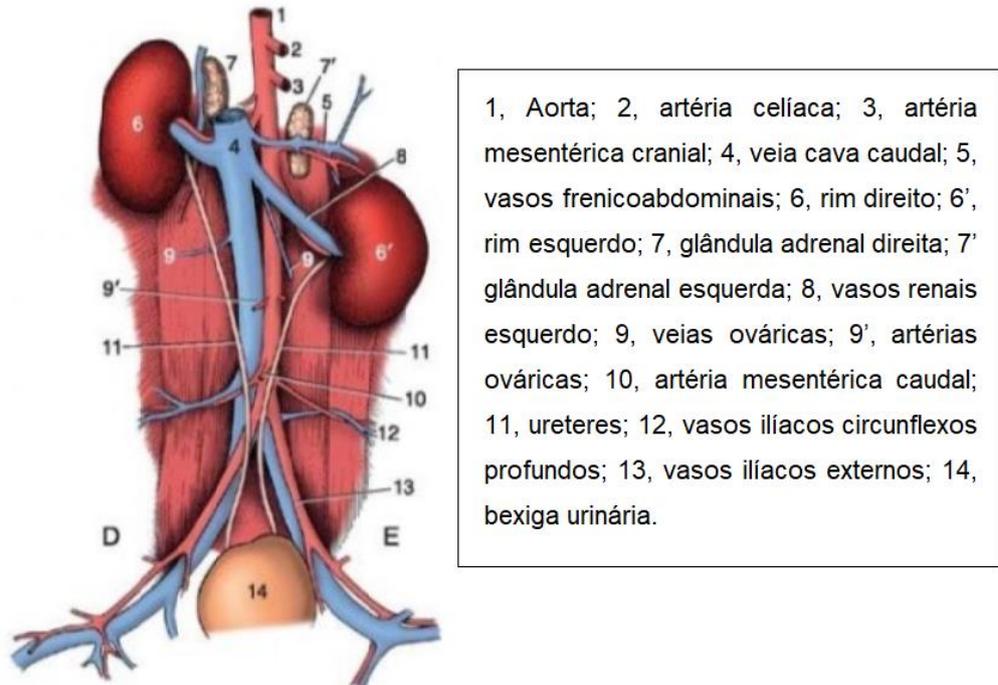


Fonte: (Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG, 2004)¹

Em cães, o rim direito é levemente cranial ao esquerdo, conforme pode ser observado na figura 2. O mesmo encontra-se entre as vértebras torácica 12 (T12) e lombar 2(L2). Cranialmente o contato é feito com a fossa renal do lobo caudado hepático, medial-cranial há relação com a glândula adrenal direita, medialmente tem-se proximidade com a veia cava caudal e, ventralmente está adjacente ao intestino delgado porção duodenal e lobo direito pancreático. O rim esquerdo por sua vez está localizado entre as vértebras lombar 2 e lombar 4 (L2-L4), podendo ter variações em sua posição devido a frouxidão de inserção ao peritônio e dilatação gástrica, tendo em vista seu contato cranial com a curvatura maior do estômago.

Além da proximidade gástrica, cranialmente possui adjacência com o baço e lobo pancreático esquerdo e, medialmente com a glândula adrenal esquerda.¹⁻²

Figura 2 – Topografia renal e vasos sanguíneos adjacentes do cão



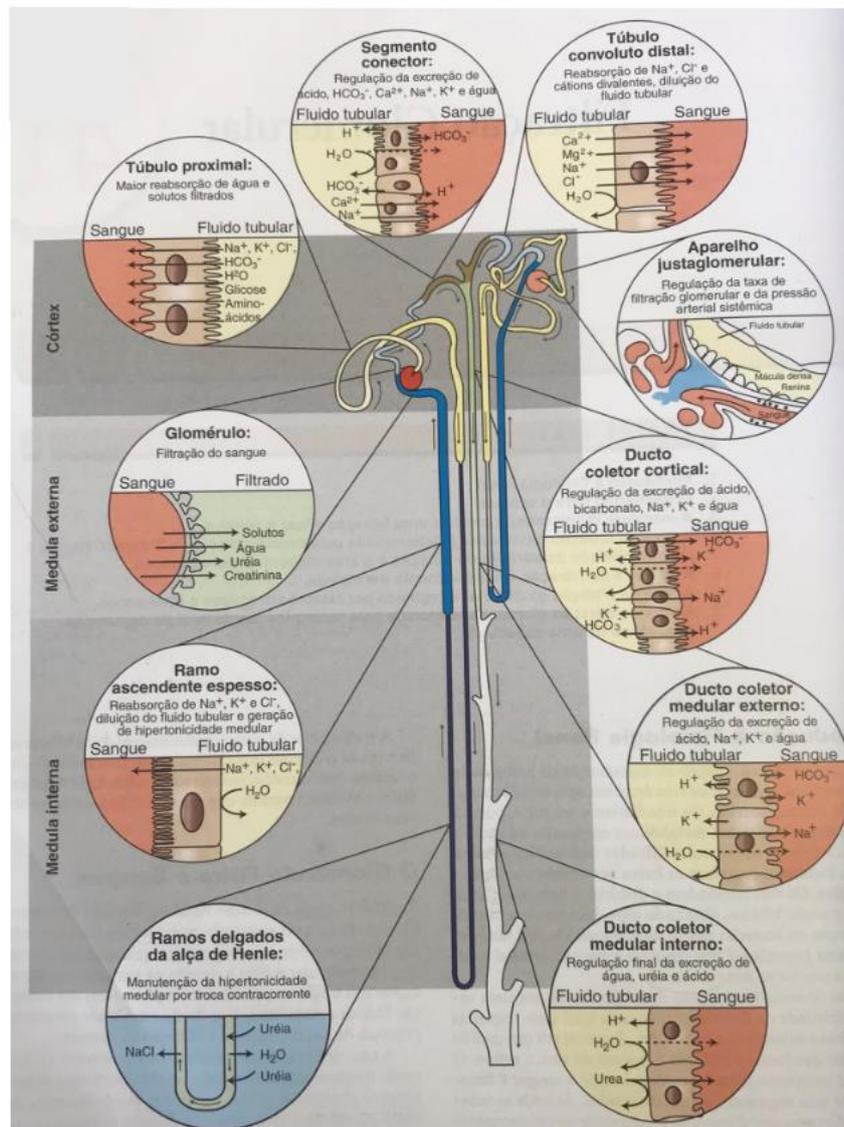
Fonte: Adaptado (Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG, 2004)¹

Em relação às dimensões renais, podem diferenciar-se de acordo com o peso do animal, tendo em vista a variedade e amplitude de raças presentes na espécie canina, o que dificulta a padronização de dimensões dos rins.¹

Nessa espécie, é um órgão unilobar, também chamado de unipiramidal, composto por néfrons, os quais são a unidade funcional dos rins (aproximadamente 500 mil). Seu parênquima é formado por uma região cortical – externa, e outra medular - interna, possuindo uma proporção de 1:2 ou 1:3.¹⁻²

O néfron, como já citado anteriormente, corresponde a unidade funcional do rim e, é constituído por região glomerular – envolta pela capsula de Bowman, túbulo contorcido proximal (TCP), alça de Henle descendente, alça de Henle ascendente, túbulo contorcido distal (TCD) e ducto coletor, ilustrados pela figura 3. A partir das atividades realizadas em cada segmento, tem-se a funcionalidade total renal.²

Figura 3 – Unidade funcional renal: néfron e funções de seus segmentos



Fonte: (Cunningham J, Klein B, 2008)²

Na região glomerular se inserem arteríolas aferentes e eferentes no interior da córtex renal, e assim, se compreende o sítio de filtração de água e solutos presentes no sangue (ultrafiltrado plasmático). Esse filtrado avança pelo espaço de Bowman chegando aos túbulos contorcidos no qual cada segmento terá sua específica função de acordo com a especialização das células epiteliais correspondentes.¹⁻²

De forma abrangente, pode-se dizer que no túbulo contorcido proximal ocorre reabsorção de um grande número de substâncias como por exemplo: glicose, aminoácidos, uréia e alguns íons sendo o fosfato, magnésio e cloreto exemplos. Na alça de Henle, há grande permeabilidade a água no segmento descendente

associada a secreção de sais e ureia, e, baixa no ascendente realizando reabsorção de sais e excreção de magnésio. Já o túbulo contorcido distal é responsável por reabsorção de cloreto de sódio (NaCl), bicarbonato e cálcio, bem como a secreção de hidrogênio (H⁺) e amônia. Por fim, o ducto coletor, o qual sobretudo realiza reabsorção de sódio, secreção de potássio, H⁺ e amônia, responsivo a ação do hormônio antidiurético (ADH), o qual permite a permeabilidade a água e concentração da urina quando em sua presença e impermeabilidade com sucessiva diluição em sua ausência.²

Particularidades renais o tornam um órgão de extrema importância para a homeostasia corpórea pelo fato de inúmeras funções serem de sua competência, dentre elas: manutenção do equilíbrio hídrico, homeostasia ácido-base, excreção de produtos nitrogenados e resíduos metabólicos, manutenção do equilíbrio eletrolítico, regulação da pressão arterial e regulação hormonal.¹⁻³

De forma geral, essas ações são compensadas pelo mecanismo efetor de formação da urina, consistindo em três etapas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular, sendo mediadas por ação hormonal.²⁻⁴

A manutenção do equilíbrio hídrico se dá pelo balanceamento entre a ingestão de água e perdas sistêmicas, em que o processo de concentração e diluição da urina serão mediados a partir da adequada quantidade de elementos sanguíneos. Ainda, aliado ao processo de regulação hídrica acontece a excreção via urinária de produtos nitrogenados não proteicos, sendo reconhecidos principalmente a ureia e a creatinina.²⁻⁴

A partir da competência dos rins em executar amoniogênese renal por ação da anidrase carbônica, que consiste na geração de bicarbonato de sódio como substância tamponante em todos os segmentos dos néfrons é realizado o equilíbrio ácido base evitando-se instabilidades patológicas que possam gerar quadros de acidose metabólica.^{2,4}

A estabilidade de íons como cálcio, sódio, fósforo, cloro, magnésio e potássio são controlados parcialmente pelos rins, pois possuem atividades relacionadas a outros sistemas, como por exemplo, os níveis de cálcio que são regulados pela glândulas paratireoides e possui associação a ações da calcitonina e vitamina D; o

sódio que está intimamente associado a ação da aldosterona – sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático, prostaglandinas, peptídeo natriurético atrial, mecanismo de pressão osmótica e, ingestão e secreção de urina; o fósforo o qual é regulado a nível renal por ação de fosfatoninas associada a ação dos paratormônios; o cloro que possui concentração relacionada intimamente aos níveis de bicarbonato no organismo; o magnésio o qual é controlado indiretamente por níveis de PTH. Em relação ao potássio, suas concentrações são influenciadas pela presença de glicocorticoides, aldosterona, hormônio antidiurético, catecolaminas e insulina.²⁻³

Já, a regulação da pressão arterial a nível renal acontece através da participação no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em resposta a ações da ativação do mesmo, como também, pela natriurese pressórica, a qual realiza a excreção de sal e água por intermédio de modificações do volume sanguíneo e débito cardíaco notados por alterações na perfusão renal.²

Hormonalmente, os rins são responsáveis por responder a hormônios produzidos em demais locais do organismo, como por exemplo o ADH (hormônio antidiurético), paratormônio (PTH) e aldosterona. E também, a produção dos que agirão a nível renal como prostaglandinas e angiotensina II e os que atuarão a distância como a eritropoetina, responsável pela formação dos glóbulos vermelhos, e, calcitriol derivado do metabolismo da vitamina D.²⁻⁴

3 DOENÇA RENAL CRÔNICA

Segundo estudos, a doença renal crônica na espécie canina é uma afecção frequente com incidência considerável no cenário de patologias dos animais de companhia, variando de 0,5% a 1,5% da população geral de cães e gatos. Comumente acomete cães idosos e é potencialmente grave podendo levar o animal a óbito quando não instituída terapêutica adequada.⁵⁻⁶

Embora seja mais frequente em cães mais velhos, existem fatores que predispõe a tal alteração como por exemplo: fatores genéticos, congênitos, doenças infecciosas, alimentação, intoxicações (podendo ser inclusos nessa categoria diversas substâncias, dentre elas, drogas nefrotóxicas). Há incidência considerável em animais independentes da raça e idade, resultando no surgimento da enfermidade muitas vezes em pacientes jovens.^{3,6}

Tal afecção acomete os rins e pode ser definida com uma injúria persistente que evolui para lesão renal, podendo ser do tipo estrutural ou funcional acometendo um ou ambos os rins de caráter gradativo e irreversível. Literariamente é definida por um período de insulto de no mínimo três meses, em que poderão estar presentes ou não alterações como: diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) com possível ativação de mecanismos compensatórios.^{3-4,6-7}

Como consequência dessa patologia há comprometimento funcional dos rins desencadeando extensas alterações relacionadas principalmente a distúrbios em sua função fisiológica, desencadeando grandes danos ao paciente.⁶⁻⁷

3.1 Etiologia

A doença renal crônica (DRC) pode ser provocada por diversos fatores que modifiquem as principais estruturas e mecanismos desses órgãos. Dentre as causas potenciais, podem ser citados conforme o quadro 1 de acordo com Nelson e Couto.³

Quadro 1 - Potenciais causas da doença renal crônica (DRC)

Distúrbios imunológicos:

1. Lúpus eritematoso sistêmico
2. Glomerulonefrite
3. Vasculite

Amiloidose;

Neoplasia:

1. Primária: originadas no próprio órgão;
2. Secundária: metástases, originadas por um tumor primário, não necessariamente por origem renal.

Substâncias nefrotóxicas:

1. Antimicrobianos do grupo dos aminoglicosídeos, cefalosporinas, polimixinas, sulfonamidas, tetraciclina e anfotericina B.
2. Anestésicos.
3. Analgésicos como: aspirina, ibuprofeno, fenilbutazona e acetaminofen.
4. Quimioterápicos: cisplatina, carboplatina, metotrexato e doxorrubicina.
5. Mioglobina e hemoglobina.
6. Lírio.
7. Uva.
8. Substâncias diversas como: mercúrio, cromo, arsênico, etilenoglicol, pesticidas, herbicidas e demais outras.

Isquemia renal;

Doenças inflamatórias ou infecciosas:

1. Pielonefrite
2. Leptospirose
3. Cálculos renais

Distúrbios hereditários e congênitos:

1. Hipoplasia ou displasia renal
2. Rins policísticos
3. Nefropatia familiar, comum em raças como: Lhasa Apso, Shitzu, Rotweiller, Chow Chow, Bull Terrier, Pinscher, Samoieda, Beagle, entre outras.

Obstrução das vias de excreção urinária;

Idiopática;

Hipoperfusão crônica;

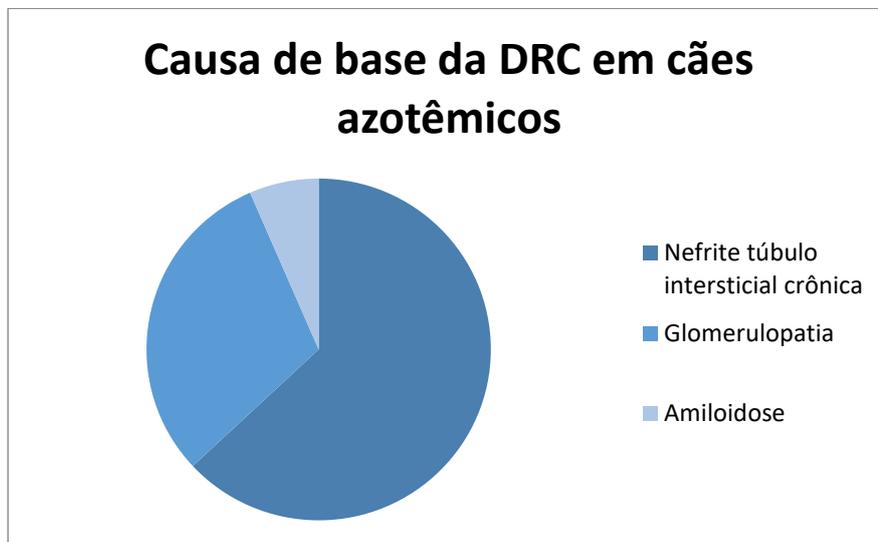
Hipertensão arterial sistêmica;

Hipertensão arterial glomerular;
Sequela de insuficiência renal aguda.

Fonte: (Nelson, Couto, 2006)³

Difícilmente há detecção da etiologia exata da disfunção renal, tendo em vista a correlação entre os segmentos tubulares renais e a presença de lesões concomitantes. Ainda, o fato de os rins em primeira instância realizarem o mecanismo de hiperfunção dos néfrons operantes, dificulta a percepção do processo degenerativo e favorece a progressão da doença, fatores que prejudicam o prognóstico do animal acometido. Mas, de acordo com estudo realizado com 37 cães azotêmicos foi notado que os problemas tubulares foram os de maior incidência em cães submetidos ao processo de biópsia renal. O gráfico a seguir permite melhor visualização das causas de base dos animais participantes da análise classificando-os por causas tubulares, glomerulares e amiloidose.⁵⁻⁷

Gráfico 1 - Causa de base da DRC em cães azotêmicos



Fonte: (Polzin, Osborne, Ross S, 2005)⁵

3.2 Fisiopatologia

Diante da situação de insulto renal persistente, há estabelecimento de lesão nos rins que leva a morte de néfrons funcionantes.⁶

Em primeiro momento, não há alteração na função renal pelo fato de os mesmos desenvolverem mecanismos compensatórios, ou seja, uma hiperfuncionalidade dos que ainda estão funcionantes, dando origem ao que se chama de “meganéfrons”.⁵⁻⁷

Em evolução a hiperfunção, ocorre hipertrofia por demanda extenuante dos néfrons funcionantes, sucessivamente, hipertensão glomerular, resultando no aumento da taxa de filtração glomerular (por consequência pode ocorrer proteinúria), de forma que esse processo se estende, há esclerose glomerular por resposta a esses meios, que ocasiona espessamento do capilar, oclusão e por fim, morte do néfron, coincidindo esse momento com o de insuficiência renal propriamente dita.^{3-4,6}

A partir desse momento há estabelecimento da diminuição da funcionalidade renal, sucessivamente diminuição da taxa de filtração glomerular e perda progressiva de tecido renal que gradativamente será substituído por tecido fibroso e então haverá retenção de substâncias que normalmente seriam excretadas pelos rins e perdas de outras que seriam reabsorvidas, dando origem aos sinais clínicos posteriormente.^{3-4,7-8}

Importante ressaltar que o rim terá diminuição de sua funcionalidade de forma geral, não apenas na sua capacidade excretória. De forma mais direcionada ao intuito dessa revisão, o perfil hormonal renal também é alterado, resultando na existência de distúrbios endócrinos, como por exemplo: deficiência de eritropoetina (levando a anemia não regenerativa), deficiência de calcitriol, distúrbios na regulação da pressão arterial sistêmica, alterações no metabolismo do hormônio antidiurético e o principal, hiperparatireoidismo secundário renal, por estímulo a hipersecreção de paratormônios.³⁻⁴

3.3 Apresentação clínica

O rim é um órgão muito importante para a homeostase, portanto, sua degeneração progressiva resulta em alterações e sinais multissistêmicos, modificando o metabolismo e influenciando diretamente no bem-estar do paciente. O

surgimento das manifestações clínicas está intimamente relacionado a retenção ou aumento da excreção de compostos e variam de acordo com a idade, grau de comprometimento da taxa de filtração glomerular, velocidade de progressão, fator etiológico, doenças concomitantes e estadiamento, ou seja, dependentes do comprometimento funcional e estrutural renal, no entanto, o grau de comprometimento funcional nem sempre reflete a perda de estrutura.^{2, 6-8}

De forma geral pode-se dizer que os animais apresentam poliúria e polidipsia compensatória, perda de peso progressiva por conta de alterações gastrointestinais que refletem no apetite variando entre hiporexia e anorexia, além de episódios de êmese e diarreia esporádicos podendo consecutir para desidratação.^{3-4,6}

Com base na classificação recomendada pela International Renal Interest Society (IRIS)⁹, pode se sugerir a apresentação clínica do paciente renal de acordo com o estadiamento baseado no valor de creatinina sérica:

Quadro 2 - Classificação da DRC em cães com base no valor da creatinina sérica de acordo com a IRIS

| Classificação da DRC em cães de acordo com a IRIS | |
|---|--------------------------|
| Estágios | Creatinina sérica(mg/dL) |
| I | <1,4 |
| II | 1,4-2,0 |
| III | 2,1-5,0 |
| IV | >5,0 |

Fonte: (IRIS, 2017)⁹

No estágio I o animal apresenta discreta alteração com ausência de azotemia. No estágio II, o paciente já apresenta degeneração de 75% dos néfrons, e então haverá azotemia, ou seja, um aumento da concentração de substâncias nitrogenadas não proteicas por existência de um déficit nos mecanismos fisiológicos renais, mas sem a manifestação de sintomatologia clínica, sendo apenas identificada mediante a realização de exames laboratoriais ou dependendo do caso, exames imagenológicos. No estágio III há surgimento de sintomatologia clássica, denominada como síndrome urêmica, conforme descrito anteriormente. O paciente apresentará sinais gastroentéricos, síndrome poliúria-polidipsia compensatória,

notável redução de peso progressiva, entre outros fatores que variam particularmente com cada paciente. Comumente podem estar em algum grau de anorexia dependendo do estadiamento a qual pertencem por retenção de toxinas urêmicas associadas a alterações bioquímicas (azotemia, desidratação e acidose metabólica) as quais desencadeiam alterações gastrointestinais podendo até gerar gastroenterite urêmica, ocasionalmente com formação de úlceras gástricas por hipergastrinemia devido a excreção renal diminuída. No estágio IV o animal possui intensificação de sintomatologia e muitas vezes surgimento de alterações sistêmicas secundárias como distúrbios endócrinos com deficiência de eritropoetina, calcitriol, enfermidades cardiovasculares e ósseas.^{3, 6, 8, 10}

Por conta da retenção de substâncias nitrogenadas não proteicas, a qual laboratorialmente é rotineiramente mensurada a ureia, poderá haver o surgimento de sinais neurológicos, encefalopatias e neuropatias, que incluem: ataxia, letargia e fraqueza muscular.¹⁰

Ainda, segundo estudos a respeito da hipertensão arterial sistêmica em cães, apesar de comumente diagnosticada associada a doença renal crônica, nem sempre estará presente. Fatores como a expansão do volume do líquido extracelular por ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, aumento do débito cardíaco, diminuição da enzima renale oxidase, ações da vasopressina promovendo vasoconstrição, redução da excreção pelos rins e aumento da resistência periférica, aumento dos níveis de epinefrina e norepinefrina, bem como o aumento da resposta vascular a tais elementos são fatores que favorecem a elevação da pressão arterial sistêmica não podendo associar a etiologia a fatores isolados.^{7,11-12}

3.4 Exames complementares: laboratoriais e imagenológicos x diagnóstico

O diagnóstico da doença renal crônica é realizado pela associação da manifestação clínica, histórico do paciente, exame físico, exames laboratoriais e de imagem.^{6, 10, 13}

Atualmente, apesar da existência de inúmeros testes, marcadores e parâmetros para avaliação da função renal como: depuração de insulina (considerado padrão ouro), determinação sérica de cistatina C (poucos estudos até o presente momento), dosagem de fator de crescimento de fosfatona 23 (FGF-23), dosagem de Klotho, bem como surgimento de métodos mais precoces como dimetilarginina simétrica (SDMA) já presentes na rotina clínica, comumente utiliza-se o método bioquímico de mensuração de ureia e creatinina sérica como marcadores de função renal indiretos avaliando a filtração glomerular, além disso, a IRIS recomenda a utilização dos valores de creatinina sérica para avaliação e monitoração da gravidade da lesão renal a partir do estadiamento do paciente, tendo em vista sua praticidade para realização, custo e correlação com a atividade renal, porém, é bastante falho com relação a detecção da doença em estágios iniciais. Um estudo recente demonstra a possibilidade de detecção de anormalidades na atividade renal a partir da mensuração de creatinina e ureia na saliva do paciente utilizando métodos de espectrofotometria comercialmente disponíveis, possuindo valores similares em comparação com a creatinina sérica, podendo ser utilizado como forma alternativa de dosagem de creatinina em pacientes a qual coleta sanguínea é complicada independente da causa e também como mais uma opção de forma diagnóstica da enfermidade.^{4,9,14-19}

A SDMA é uma molécula liberada majoritariamente pelos rins através da filtração glomerular e por esse motivo, a avaliação de sua concentração consiste em um importante e atual marcador da taxa de filtração glomerular. É um dos métodos mais precoces e sensíveis para avaliação de dano renal pelo fato de aparentemente não possuir interferência com fatores extra renais e por ser capaz de identificar alterações em pacientes pertencentes até mesmo ao estágio I da DRC, sendo possível notar variações nos valores de referência para a espécie com uma diminuição de 40% da TFG ou menos. Ainda, em comparação a creatinina sérica e de acordo com estudos, pode qualificar a DRC até 9 meses antes em comparação a creatinina. Está disponível na maioria dos laboratórios atualmente, podendo ser utilizada para avaliação de doença renal aguda ou crônica, sendo nessa situação, a sintomatologia clínica do paciente fundamental para diferenciação de tais enfermidades.^{9,14,18}

A determinação de cistatina C sérica ainda está sendo estudada, mas até o momento não se relacionam causas de aumento por fatores extrarenais como por exemplo inflamações e neoplasias. Ainda, caracteriza-se por um biomarcador renal precoce, demonstrando alterações em sua quantidade com pequenos desvios na taxa de filtração glomerular demonstrando seu potencial no diagnóstico precoce de alterações renais podendo ser implementado a prática clínica conforme o avanço dos estudos.¹⁶

Em relação a mensuração do fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF- 23) seu aumento foi notado no início das alterações renais e demonstrou haver íntima relação entre sua elevação e a gravidade da doença renal crônica em pacientes caninos e forte correlação com a presença de hiperfosfatemia, concentrações de creatinina e PTH justificando-o como método diagnóstico viável para a doença. Além disso, há disponível a mensuração de Klotho, importante proteína que possui atividade de regulação fosfatêmica em associação a FGF-23, funcionando de forma a ser um co-receptor praticamente obrigatório podendo ser determinada através do método ELISA, mas que ainda não são comuns no cotidiano clínico.^{14, 17}

A urinálise consiste em uma avaliação de extrema importância para o paciente com suspeita de doença renal crônica. Através dela podem ser extraídas informações como o valor de densidade urinária, cristais, celularidade e avaliação a respeito da presença de proteína na urina, e então, para aumento da segurança de interpretação mensura-se a razão entre proteína: creatinina urinária. Porém, esse método é limitado pelo fato de apenas quantificar a proteinúria, mas não a qualificar a respeito de sua origem, podendo ser tubular, glomerular ou ambas.^{6,10,14}

No quadro abaixo demonstra-se como é realizada a classificação do paciente renal de acordo com a relação proteína: creatinina urinária:⁹

Quadro 3 – Subestadiamento relação proteína – creatinina urinária em cães

| Relação proteína – creatinina urinária em cães | |
|--|---------------------------------|
| Relação proteína: creatinina urinária RP/C | Estágio |
| <0,2 | Sem proteinúria |
| 0,2-0,5 | <i>Boderline</i> de proteinúria |

| | |
|------|-------------------------|
| >0,5 | Presença de proteinúria |
|------|-------------------------|

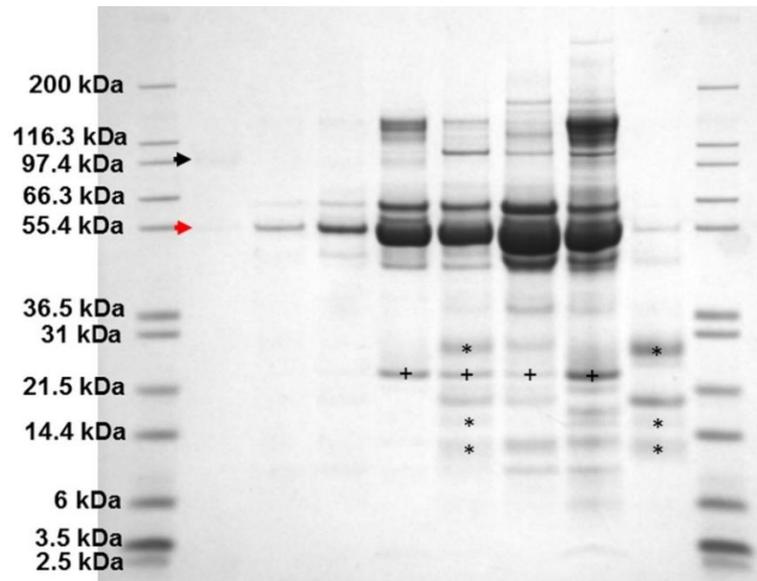
Fonte: (IRIS, 2017)⁹

Nota-se que a margem de variação dos valores é estreita, sendo importante investigar quaisquer alterações que ultrapassem o linear de normalidade.¹⁰

A densidade urinária também constitui marcador de avaliação de função renal, conforme citado anteriormente é visualizado por exame de urina. Em cães, a densidade urinária adequada varia de 1,015 a 1,025 e sua diminuição indica incapacidade renal em concentrar a urina, ou seja, disfunção, estado de hipostenúria, caracterizado por densidade urinária inferior a 1,008.^{6,8,10}

A perda de proteínas através da urina é uma alteração de alto significado clínico, portanto, em casos de proteinúria, além de avaliações por métodos laboratoriais como relação proteína-creatinina urinária, a albuminúria pode ser detectada por teste ELISA. Ainda, pode ser realizada a determinação de frações de proteína a partir da eletroforese de proteínas urinárias, elucidando o diagnóstico de alterações glomerulares pela técnica de gel de poliacrilamida. O método é simples em que a amostra de urina é aplicada em um meio sólido e submetida a um potencial elétrico, a partir disso, tais proteínas percorrem determinadas distâncias formando bandas, ocorrendo pelo fato de ser utilizado no sistema um corante sensível, como por exemplo o nitrato de prata, promovendo assim visualização das mesmas. Essas bandas posteriormente são quantificadas por densitometria ou eluição gerando um gráfico diferenciando-as em proteína de baixo (<60kDa) e alto peso molecular (>60kDa). A figura a seguir é um exemplo de expressão de bandas obtidas por essa técnica.^{9-10,20}

Figura 4 – Bandas obtidas pela técnica de eletroforese de proteínas urinárias



Fonte: Adaptado (Hokamp J, Leidy S, Gaynanona I, Cianciolo R, Nabity M, 2018)²⁰

A acidose metabólica pode desenvolver-se por disfuncionalidade da amoniogênese renal e a não regulação dos eletrólitos adequadamente sendo a hemogasometria método ideal para avaliação da presença ou ausência da mesma.^{4,10}

Levando em consideração a fisiologia renal, disfunções também podem levar a alterações nos níveis de fósforo e cálcio tendo em vista o papel dos rins na excreção de tais substâncias. Portanto, a mensuração dos mesmos compete via de importante avaliação para a prevenção de enfermidades secundárias, principalmente o hiperparatireoidismo secundário renal, importante endocrinopatia. Além disso, a aferição de eletrólitos de forma geral auxilia tanto na identificação do grau de acometimento renal em que o paciente está, bem como auxílio na medida terapêutica funcionando como forma de monitoração do manejo de fluidoterapia do paciente.^{10,13}

Os exames de imagem trazem informações a respeito da morfologia renal, como tamanho, forma, integridade do parênquima, relação entre a cortical e medular, entre outros, sendo avaliados a partir do ultrassom. Na maior parte dos casos, haverá aumento da ecogenicidade cortical por substituição do tecido renal em fibroso cicatricial e diminuição ou perda dos limites normais de corticomédular. Porém, é importante reconhecer que alterações ou anormalidades estruturais nem

sempre se correlacionam com a funcionalidade renal. Existem algumas raças caninas como Shitzu e Lhasa Apso que fisiologicamente possuem rins estruturalmente diferentes. Bem como, a ausência de alterações morfológicas não exclui a presença de alteração funcional.^{10, 13}

Tendo em vista a hipertensão arterial sistêmica um fator decorrente da DRC, a mensuração da pressão arterial consiste em fator complementar de extrema importância para o subestadiamento do paciente renal crônico. Deve ser realizada de forma correta, com diversas mensurações e cálculo da média, em diferentes momentos, em ambiente tranquilo para minimização do estresse do animal e então obtenção de resultados mais fidedignos classificando-os em estágios que os qualificam de acordo com os riscos cardiovasculares e sistêmicos presentes a partir dos valores encontrados para a pressão sistólica conforme demonstrado no quadro abaixo:⁹⁻¹³

Quadro 4 - Subestadiamento da DRC com base na pressão arterial sistêmica e o risco de complicações

| Subestadiamento da DRC com base na Pressão arterial sistêmica e o risco de complicações | | |
|---|-------------------|---------------------------------|
| Pressão arterial sistólica mmHg | Subestadiamento | Risco de danos em órgão alvo |
| Inferior a 140 | Normotensão | Risco mínimo |
| 140-159 | Pré hipertensão | Risco Baixo |
| 160-179 | Hipertensão | Risco moderado |
| Superior ou igual a 180 | Hipertensão grave | Alto risco |

Fonte: (IRIS, 2017)⁹

Resultados de pesquisas, sugerem haver alta correlação entre a doença renal crônica e a presença de sangue oculto nas fezes, caracterizando a perda sanguínea por via digestória um episódio comum entre os nefropatas.²¹

Tendo em vista que a anemia desses pacientes é causada por um conjunto de fatores que são provenientes da disfunção renal como a diminuição da produção de eritropoetina, provindos de má nutrição, diminuição da vida útil dos glóbulos vermelhos e por fim, perda sanguínea através do sistema digestório, a avaliação de

sangue oculto fecal constitui importante via de monitoração das possíveis causas anêmicas do paciente nefropata, monitoração para fator prognóstico, bem como via de avaliação importante para instituição de protetores gástricos na terapêutica desse paciente.^{6,21}

Para finalizar a triagem do paciente com suspeita ou com a doença renal crônica já estabelecida, o hemograma é fundamental, pois demonstra o status geral do paciente por avaliação de células vermelhas e brancas. Normalmente, pacientes em estágios superiores ou iguais a III já podem apresentar anemia e então, a importância da avaliação em reconhecer se a mesma é regenerativa ou não regenerativa como fator prognóstico e auxiliar a terapia que deverá ser instituída.¹³

Sendo assim, a partir dos resultados dos diversos exames citados anteriormente é possível deduzir em qual segmento está concentrada a maior parte das lesões renais. Lesões tubulares proximais podem se anunciar por: glicosúria, aminoacidúria, hiperfosfatemia e acidose metabólica. Já, em túbulos contorcidos distais são caracterizadas principalmente por hipocalemia.^{13, 22}

3.5 Tratamento

A doença renal crônica é uma doença progressiva, degenerativa e irreversível. Sendo assim, tem-se como objetivo do tratamento o retardo da progressão da doença e aumento da qualidade de vida do paciente cessando ou atenuando as principais sintomatologias e consequências que ocorrem em decorrência da mesma, ou seja, minimizando os excessos e deficiências a fim de se alcançar o equilíbrio do organismo.^{6, 22-23}

De forma abrangente, a terapia baseia-se no controle de eletrólitos enfatizando o fósforo e o potássio, manutenção do pH sanguíneo viabilizando o equilíbrio ácido-base, reestabelecimento da função endócrina, melhora na funcionalidade renal a fim de aumentar a excreção de substâncias indesejáveis e diminuir as de elementos importantes para o organismo. Comumente são utilizadas medidas conservativas, mas há disponibilidade de métodos inovadores na medicina

veterinária como a hemodiálise e diálise peritoneal como forma adjuvante ao tratamento de modo a auxiliar o rim em sua funcionalidade, indicadas principalmente quando os níveis de creatinina e ureia estão muito aumentados e o paciente não está respondendo adequadamente a terapia primariamente instituída, porém, faz-se importante destacar que tais métodos são eficazes momentaneamente, tendo em vista que a disfuncionalidade renal persistirá e conseqüentemente ocorrerá o acúmulo de toxinas urêmicas novamente.^{8,13, 23}

Por conta de alterações gastrointestinais que pacientes renais podem desenvolver, o tratamento de suporte para o sistema digestório faz-se de extrema importância, levando em consideração que quadros de apetite seletivo, hiporexia e anorexia podem desencadear déficits nutritivos e consecutivamente alterações no escore de condição corporal (ECC) e índice de massa magra, não favoráveis a longevidade do animal com nefropatia. Sendo assim, poderão ser introduzidos inibidores de secreção gástrica (omeprazol dose: 1mg/kg, ou, cloridrato de ranitidina dose: 1-2mg/kg), bem como protetores gástricos (sucralfato dose: 0,5-2g/animal), estimulantes de apetite (cirproeptadina associada a cobamamida dose: 1-4mg/animal) e antieméticos (cloridrato de ondansetrona dose: 0,5-1mg/kg, citrato de maropitant dose: 1mg/kg, ou metoclopramida dose: 0,1-0,5mg/kg), de acordo com a necessidade do animal. A suplementação vitamínica (A, B, C e E) pode ser realizada como auxílio a funcionalidade renal e no estado geral do paciente por estimulação do apetite, redução da proteinúria, glomeruloesclerose e fibrose intersticial. Em pacientes com anorexia profusa sem resposta ao tratamento de suporte inicial pode ser proposto a colocação de tubo gástrico, sonda nasogástrica ou tubo esofágico para administração de alimento qualitativamente e quantitativamente adequados consistindo em um método seguro e eficaz para melhora do estado nutricional de cães insuficientes. Geralmente utiliza-se o tubo esofágico pelo fato de possuir diâmetro maior em relação a sonda nasogástrica permitindo que o volume alimentício administrado seja maior, bem como sua consistência seja mais sólida, além disso, complicações secundárias mais sérias como infecções são de baixa ocorrência desde que o paciente esteja estável.^{6,23-25}

Além disso, a utilização de dieta apropriada é extremamente importante, sendo indicada as com níveis restritos de proteína (a partir do estágio III), fósforo (quando presença de hiperfosfatemia) e sódio. Na realidade, atualmente não se

trata de uma restrição proteica, e sim, uma proteína de alto valor biológico, ou seja, de melhor qualidade, prolongando a expectativa e melhorando a qualidade de vida desses pacientes, resultando no controle do fósforo e diminuição da azotemia renal. Em animais com hiperfosfatemia mesmo com dieta adequada, deve-se associar quelante de fósforo sendo o principal o hidróxido de alumínio.²³⁻²⁴

A justificativa da implementação de dieta hipossódica se dá pela presença de hipertensão arterial sistêmica frequentemente associada a doença renal crônica, mas é importante ressaltar que a dieta hipossódica possui diversos critérios aos quais não são muito bem afirmados até o presente momento no âmbito veterinário.^{13, 23-24}

Em decorrência da manifestação de poliúria, alguns animais podem desenvolver desidratação caso a polidipsia não seja compensatória, e então, a promoção da manutenção do equilíbrio hídrico é essencial para o animal, a partir da disponibilização de fluidoterapia de acordo com a avaliação das variáveis: quantidade de reposição, manutenção e perdas adicionais quando presentes, conferindo apenas a suplementação necessária. Apesar da fluidoterapia reidratar esse paciente, é de extrema importância estimular a ingestão de água por esse animal. Ainda, a poliúria pode desencadear hipocalemia por perda demasiada desse eletrólito via urinária ocasionada pelo déficit funcional renal e então, a suplementação do mesmo a partir da administração de fármacos como o gluconato de potássio ou citrato de potássio são importantes. O citrato de potássio além de suplementar, auxilia no mecanismo de regulação do equilíbrio ácido-base renal, assim como o bicarbonato de sódio, tendo em vista o déficit na amoniogênese que pode gerar acidose metabólica, porém, nesses casos deve ser gerenciado com precaução tendo em vista seu potencial hipertensivo.^{6,13, 23, 24, 26}

A prescrição da terapêutica para os pacientes que desenvolveram anemia por causa renal é bastante discutida atualmente pelos possíveis efeitos colaterais da medicação como: hipertensão arterial, convulsão e a mais grave, aplasia dos glóbulos vermelhos. Mas, pelo fato desses efeitos colaterais não terem uma alta frequência e, atualmente haver a presença de fármacos eritroestimulantes menos arriscados em comparação a eritropoetina recombinante humana, como por exemplo a darbepoetina, há menor probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais.^{6, 23, 27}

A darbepoetina pode ser adotada com administração semanal e espaçamento conforme hematócrito do paciente. A terapia é dividida em duas fases, sendo a primeira de indução, a fim de corrigir a anemia do paciente utilizando dose de 1,0µg/Kg a cada 7 dias via subcutânea até que o hematócrito ideal seja atingido, e a segunda de manutenção para que o mesmo seja mantido em níveis adequados, então há alteração na frequência de administração da darbepoetina que diminui passando para a cada 2 ou 3 semanas. Importante ressaltar que se faz de extrema importância a avaliação constante por hemograma a fim de se evitar superdosagens. Na fase de indução, período que normalmente corresponde a duas ou três semanas, o exame deve ser feito a cada 7 dias; na fase de transição: indução-manutenção a cada 14 dias e mensalmente durante a fase de manutenção propriamente dita.^{23,27}

Em casos de proteinúria, apesar de não haver nenhuma base científica comprovando real eficácia com relação ao retardo da progressão da DRC a introdução terapêutica, é importante o controle pelo seu potencial de nefrotoxicidade e fator predisponente a infecção de trato urinário. Antes do estabelecimento da terapêutica, deve-se descartar causas pré e pós renais e caso não haja, valores de relação proteína x creatinina urinária superiores a 0,5 em cães a partir do estágio II, inibidores de iECA podem ser prescritos (há preferência para o benazepril por sua via de excreção ser biliar minimizando danos renais secundários) em associação com ômega 3, tendo em vista seu potencial de minimização da hipertensão glomerular e ação anti-inflamatória, apresentando bons resultados em relação a diminuição da proteinúria conforme estudo já realizado, mas sem associação no aumento da sobrevida dos pacientes.^{23, 28-29}

Sendo assim, conforme o que foi descrito anteriormente, nota-se que a lesão renal associada a doença renal crônica é uma alteração progressiva, de maneira generalizada, irreversível, com terapêutica instituída para evitar avanço da doença, pois dificilmente há normalização da função renal.²²⁻²³

4 ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

Em decorrência da doença renal crônica, alguns pacientes podem desenvolver enfermidades endócrinas envolvendo redução ou até mesmo a não produção de hormônios, bem como diminuição a resposta dos mesmos que poderão desencadear afecções como: hiperparatireoidismo secundário renal, hiperparatireoidismo terciário, deficiência de calcitriol, anemia arregenerativa, hipertensão arterial sistêmica e diabetes insipidus nefrogênica.^{7,30}

Importante reconhecer os mecanismos fisiológicos para o completo entendimento da fisiopatologia das alterações acima citadas. Entre eles tendo como grau de importância elevada o metabolismo da vitamina D e a regulação do metabolismo do cálcio e fósforo nos cães.³⁰

Em pacientes saudáveis, o rim desempenha importante função em relação a regulação das taxas de vitamina D no organismo sendo um dos órgãos responsáveis pela hidroxilação de seu metabólito.²

O cálcio é regulado por intermédio de um conjunto de fatores como: metabolismo da vitamina D, paratormônio, calcitonina e a concentração de cálcio iônico. O paratormônio bem como o calcitriol são hormônios hipercalcemiantes, ou seja, procedem de forma a aumentar a concentração de cálcio na circulação sanguínea. Já, a calcitonina é um hormônio hipocalcemiante, ou seja, realiza mecanismos regulatórios que resultam na diminuição de cálcio na circulação.^{26,30}

O equilíbrio da quantidade de fósforo circulante é realizado principalmente sob o controle da excreção renal. O calcitriol atua na regulação de fósforo, aumentando seus níveis na circulação sanguínea assim como o paratormônio. E, através da ação de fosfatoninas, sendo a mais relevante a FGF-23 associada a proteína Klotho ocorre regulação por ação hipofosfatêmica.³¹⁻³²

No paciente doente renal crônico essas atividades sofrem alterações. Por conta da perda e degeneração dos néfrons, o metabolismo da vitamina D é alterado, ou seja, o processo de hidroxilação que acontece majoritariamente no túbulo contorcido proximal sofre desarranjo o que leva a uma deficiência de calcitriol. E

essa, é a principal condição que leva ao desencadeamento do hiperparatireoidismo secundário renal.^{30,33}

4.1 Hiperparatireoidismo secundário renal

O hiperparatireoidismo secundário renal (HPSR) é uma alteração que acomete as glândulas paratireoides dos animais. Ocorre por aumento da produção e secreção de PTH pelas células principais presentes nessas glândulas que ao longo prazo gera hiperplasia e instalação da enfermidade. Bastante frequente como consequência da doença renal crônica, nesse caso acontece por um aumento da retenção de fósforo sanguíneo por diminuição da excreção de fosfato pelos rins resultando em hiperfosfatemia e síntese reduzida de calcitriol. Tal enfermidade, agrava a doença renal crônica e sucessivamente aumenta a taxa de mortalidade desses pacientes.^{6,34-35}

4.1.1 Anatomia e fisiologia

Nos cães, as glândulas paratireoides totalizam-se em quatro e estão dispostas em par nos polos das glândulas tireoides, localizadas nas extremidades rostrais, onde ficam abrigadas. As mesmas são responsáveis pela excreção de paratormônios controlando o metabolismo de cálcio do corpo.³⁵

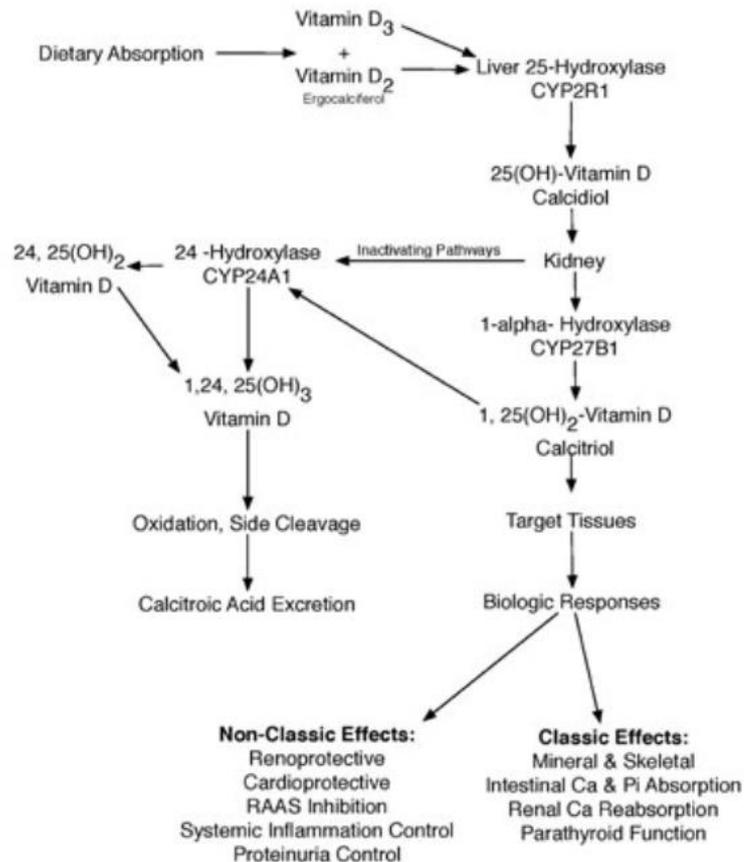
Os paratormônios são produzidos pelas glândulas paratireoides e excretados pelos rins dos cães. Executam papel fundamental na regulação do metabolismo de cálcio através da absorção pelo intestino, excreção pela urina e reabsorção pelos ossos realizando sua função quando notada hipocalcemia iônica. Os mesmos são encontrados sob quatro formas diferentes na circulação sanguínea: PTH intacto (PTHi): forma mais funcional e importante do paratormônio, N-terminal (corresponde os aminoácidos de 1 a 34 do PTHi), C-terminal ou carboxila-terminal e fragmento intermediário.³⁵

Os paratormônios agem de forma a aumentar as concentrações de cálcio iônico conforme a necessidade do organismo. Sendo assim, propiciam a hidroxilação de vitamina D a nível renal para que ocorra aumento dos níveis de calcitriol sistêmico e sucessivamente normalização do cálcio iônico pelo fato desse importantíssimo hormônio aumentar a absorção de cálcio intestinal. Além disso, através da ação do PTH há aumento da atividade dos osteoclastos associada a inibição dos osteoblastos promovendo o aumento da reabsorção óssea de cálcio e fósforo e, diminuição da excreção urinária de cálcio por interação renal. Existem algumas hipóteses que atue na produção de citocinas, proliferação de células T, secreção hormonal, diferenciação celular e crescimento, portanto, aspectos fisiológicos em um geral.^{30,33,36}

Importante ressaltar a íntima relação da vitamina D, cálcio e fósforo com os hormônios produzidos pelas paratireoides. Nos animais da espécie canina a vitamina D provem exclusivamente da dieta de origem animal: vitamina D₃, também designada por colecalciferol e, dieta de origem vegetal: vitamina D₂, denominada de ergocalciferol. O início da metabolização ocorre no fígado pela ação da enzima 25-hidroxilase a qual dará origem ao metabólito inativo da vitamina D, calcidiol, o qual está presente em alta quantidade na circulação sanguínea, porém, exerce pouca influência no que diz respeito ao metabolismo do fósforo e cálcio. O calcidiol por sua vez, sofrerá hidroxilação nos túbulos contorcidos proximais renais por ação da enzima 1 α -hidroxilase ou 24-hidroxilase dando origem ao calcitriol, forma ativa da vitamina D, ou, a 24,25-di-hidroxivitamina D₃ a qual é a forma inativa. O que mediará a formação de um ou outro metabólito da vitamina D será indiretamente a necessidade de cálcio orgânico pelo organismo e diretamente as concentrações séricas de paratormônios, fósforo e calcitriol.³⁷⁻³⁸

De acordo com o que foi citado anteriormente, o esquema da figura a seguir ilustra de forma simplificada as vias metabólicas da vitamina D:

Figura 5 - Imagem representativa das vias metabólicas da Vitamina D



Fonte: Adaptado (Chew, Nagode, Carothers, 1992)³⁷

Em relação a regulação de cálcio, o paratormônio e o calcitriol são os principais reguladores da homeostase desse componente. Os órgãos que respondem a ação desses hormônios são principalmente: intestino, por aumento de sua absorção gastrointestinal provinda da dieta; ossos: por aumento da reabsorção de cálcio da matriz óssea e, os rins: promovendo reabsorção tubular.³⁸

A manutenção de fósforo no organismo é mediada principalmente pela quantidade de fósforo ingerida, bem como sua absorção, que pode ser aumentada pela ação do calcitriol, o qual modula a absorção intestinal e reabsorção óssea e por ação dos paratormônios que agirão de forma direta na reabsorção óssea e indireta no intestino por estímulo à produção de calcitriol, além disso, também há o controle por meio da excreção renal através da disponibilidade de fósforo iônico. Grande parte do elemento é absorvido no túbulo contorcido proximal, onde há a maior quantidade de transportadores de fósforo, principalmente o co-transportador NaPi-IIa

e em segundo plano, NaPi-IIc, logo, acontecendo por mecanismos transcelulares ativos. O restante é realizado no túbulo contorcido distal.³⁰⁻³²

Com ação hipofosfatêmica há diversas fosfatoninas, dentre as existentes: klotho, fosfoglicoprotéina da matriz extracelular, fator de crescimento de fibroblasto-7 (FGF-7), proteína da matriz da dentina, sFRP-4 e fator de crescimento de fibroblasto23 (FGF-23). A FGF-23 foi classificada como sendo a principal associada a outros fatores como fosfoglicoprotéina da matriz extracelular (MEPE), e proteína da matriz da dentina (DMP-1) que atuam modulando a atividade da FGF-23. Essa, por sua vez, é uma proteína composta por 251 aminoácidos produzida majoritariamente por osteócitos que possui mecanismo hipofosfatêmico de modo a aumentar a excreção renal de fósforo por inibição dos co-transportadores NaPi-IIa e NaPi-IIc e diminuir sua absorção intestinal por inibição do calcitriol, induzindo a ação da enzima 24-hidroxilase e inibindo a 1 α -hidroxilase, de modo a resultar em fosfatúria e regulação do fosfato. Para a sua ação adequada, a mesma necessita de um co-receptor obrigatório, klotho, o qual é disponibilizado principalmente pelos rins nos túbulos contorcidos distais, fazendo com que a mesma consiga agir em seus receptores. Além disso, os paratormônios também realizam indução da fosfatúria quando em junção a megalina, que regula os transportadores acima citados.^{19, 30-32}

Ainda, o FGF-23 aumentado correlaciona-se também com a diminuição da taxa de filtração glomerular o que determina ainda mais a progressão do HPSR.¹⁷

4.1.2 Fisiopatologia

Em consequência da doença renal crônica, há aumento das concentrações de fosfato no organismo por conta da menor excreção desencadeada pelos rins ineficientes e, pelo fato de o rim ser o principal órgão regulador das concentrações de fósforo sanguíneo, sua disfunção gera uma hiperfosfatemia importante. Com a presença da inibição da atividade da 1 α hidroxilase, o seu aumento, provoca uma diminuição das concentrações de cálcio sérico ionizado desencadeando o processo de estímulo de secreção dos paratormônios, mais precisamente PHTi, a fim de compensar a hipocalcemia.³³⁻³⁶

Sendo assim, nota-se que a DRC é o marco crucial para o desenvolvimento dessa enfermidade, tendo em vista que a perda de massa renal em consequência a redução na quantidade de néfrons, leva a menor quantidade de túbulos renais funcionantes, que desencadeia dois eventos importantes: menor excreção de fósforo pelos rins, ocasionando uma hiperfosfatemia e por consequência, menor ativação renal de vitamina D, e hipocalcemia iônica, que resultará em menor concentração sérica de calcitriol, sucedendo para menor absorção de cálcio intestinal, menor atividade óssea do paratormônio e menor controle sobre a secreção de paratormônio. Em resposta a todos esses mecanismos, principalmente a diminuição de cálcio iônico, haverá estímulo para a secreção de PTH, as concentrações séricas desse hormônio aumentarão e por fim, sua exacerbada concentração resultará no hiperparatireoidismo secundário renal.^{33-37, 39}

Ainda, os paratormônios em níveis elevados contribuem com a progressão da doença renal crônica através do surgimento de crises urêmicas e pelo fato de inibir a eritropoiese e fragilizar os glóbulos vermelhos, acentuam a anemia. Além disso, há possível correlação a alteração na atividade de leucócitos, danos em hepatócitos e desordens inotrópicas cardíacas. Todas essas alterações agravam o estado do paciente renal, portanto, o controle dos níveis de paratormônios é de essencialidade para o melhor prognóstico do paciente.^{34-35,39}

4.1.3 Correlação do hiperparatireoidismo secundário renal e deficiência de calcitriol

O déficit de calcitriol contribui para a produção e secreção descontrolada de PTH.^{6,30}

Conforme já descrito anteriormente, no paciente renal crônico, há perda de massa renal que leva a insuficiência das atividades renais de forma geral, portanto, a porção do túbulo contorcido proximal responsável pela conversão do calcidiol em calcitriol pode estar afetada levando a diminuição da atividade da enzima 1α hidroxilase consecutindo para a diminuição do calcitriol, tanto pela diminuição de massa quanto pela hiperfosfatemia que prejudica ainda mais a função tubular. Considerando-se que a regulação de PTH é realizada também indiretamente pela

ação do calcitriol e, tendo em vista que a concentração de calcitriol e de PTH fisiologicamente são inversamente proporcionais, no cenário do HPSR, há deficiência de calcitriol que evolui para deficiência de cálcio iônico e então, leva a elevação dos paratormônios na circulação sanguínea.^{34-35, 37}

Em estágios iniciais da doença renal crônica, a exacerbação da atividade do PTH pode reestabelecer a produção de calcitriol se as células do túbulo contorcido proximal ainda forem capazes de sintetizar suas atividades. Porém, esse mecanismo só é efetivo a curto período, pois a cronificação leva ao restabelecimento da concentração de calcitriol a nível de atividade do paratormônio e, pelo fato de o calcitriol agir no interior do núcleo das células das paratireoides inibindo a transcrição gênica e sucessivamente a secreção de paratormônio, há efeito negativo.^{32,40}

Porém, o restabelecimento do calcitriol estimula não só a absorção de cálcio, como também a de fósforo e isso leva a piora do quadro de hiperfosfemia. No doente renal crônico está presente um aumento gradual de FGF-23 a fim de regular o fósforo que se encontra aumentado pela diminuição da taxa de filtração glomerular nos rins doentes, mas o klotho encontra-se diminuído e então a regulação de fósforo fica ineficiente e, esse aumento não leva a diminuição do PTH em pacientes renais.^{17, 19, 34, 40}

4.1.4 Apresentação clínica HPSR

Comumente o hiperparatireoidismo secundário renal se apresenta de forma silenciosa e assintomática quando em casos leves, em que o desequilíbrio de cálcio e fósforo do organismo encontram-se com instabilidade mínimas. Em situações mais avançadas, a sintomatologia estará intimamente relacionada aos efeitos decorrentes da hiperfosfatemia e diminuição da matriz óssea. Sendo assim, poderão haver manifestações relacionadas ao sistema gastrointestinal, renal, cardiovascular e neuromuscular. A magnitude da sintomatologia dependerá proporcionalmente aos desvios das concentrações desses íons.³⁴⁻³⁵

A osteodistrofia renal é a consequência clínica mais significativa do hiperparatireoidismo secundário renal, apesar de ser incomum, em que pacientes mais jovens apresentam maior gravidade dessa alteração pelo fato dos ossos serem mais sensíveis a ação do PTH exclusivamente. A partir disso, pode haver desmineralização dos ossos faciais, sendo mais notável nos ossos maxilar, zigomático e mandibular, podendo acontecer em menor intensidade e com menos frequência em costelas, vértebras e ossos longos; fraturas ósseas espontâneas patológicas e, queda dos dentes.³⁴⁻³⁵

4.1.5 Diagnóstico HPSR

O ideal para a realização do diagnóstico dessa enfermidade é a mensuração do PTHi através da quimioluminescência e radioimunoensaio, porém, esses métodos normalmente não estão sempre disponíveis na rotina clínica. Sendo assim, o hiperparatireoidismo de origem renal pode ser presumido pelo aumento dos níveis de fosfato sérico, pois o mesmo apresenta-se indiretamente proporcional as concentrações de PTH pelo fato da hiperfosfatemia induzir a redução de cálcio ionizado e sérica de calcitriol estimulando a secreção de PTH pelas glândulas paratireoides. O exame histopatológico pode ser utilizado como forma diagnóstica, mas pelo seu uso tardio por biópsia ou no pós morte e pelo fato de nem sempre ser elucidativo por conta das alterações secundárias como por exemplo inflamação e fibrose intersticial sua realização não é muito comum.⁴¹

A mensuração de cálcio não tem categórica conexão ao HPSR por conta das diversas apresentações que poderá ter no curso da doença renal crônica e hiperparatireoidismo associado (hipocalcemia, normocalcemia ou hipercalcemia) mas, pode-se dosar o cálcio ionizado, porém, com baixa relevância no fator diagnóstico.³⁴

Levando em consideração a praticidade e acessibilidade ao procedimento de mensuração de fósforo sérico, esse é disposto com a principal forma de avaliação da presença de HPSR, porém, seus níveis normais não excluem a possibilidade da presença da doença.^{30, 34-35}

Através dos métodos de imagem, principalmente a radiografia pela praticidade e facilidade ao acesso na rotina clínica, podem ser notados perda da radiodensidade do crânio, perda da lâmina dura, mandíbula adelgada, apresentação dos dentes de forma explicita (dentes flutuantes), diminuição do padrão trabecular, e em casos mais avançados pode ser visualizada a calcificação de tecidos moles. O conjunto dessas alterações visualizadas por raio-X, dá origem ao aspecto denominado como “mandíbula de borracha” frequentemente associado ao HPSR.^{4,34-35}

A figura abaixo representa uma alteração decorrente do HPSR com perda de lâmina dura ao redor dos dentes conforme demonstrado pela seta:³⁵

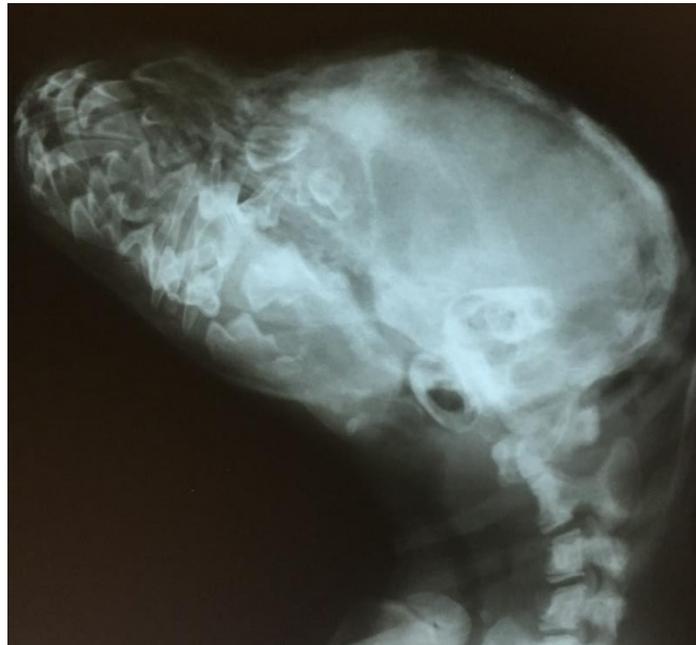
Figura 6 - Cão filhote com HPSR



Fonte: (Stillion JR, Ritt MG, 2009)³⁵

As radiografias apresentadas a seguir em diferentes projeções ilustram um paciente filhote e foram fornecidas pelo Hospital Veterinário UNISA. Nas radiografias nota-se diminuição da radiopacidade dos ossos do crânio com perda da definição do palato duro e discreta irregularidade da cortical do osso frontal e calota craniana que sugerem aspectos compatíveis com hiperparatireoidismo secundário renal.⁴²

Figura 7 - Projeção laterolateral do crânio



Fonte: (HOVET UNISA, 2017)⁴²

Figura 8 - Projeção dorsoventral do crânio



Fonte: (HOVET UNISA, 2017)⁴²

Figura 9 - Projeção oblíqua do crânio



Fonte: (HOVET UNISA, 2017)⁴²

4.1.6 Tratamento HPSR

O principal objetivo da terapêutica em pacientes com HPSR é melhorar o prognóstico desses pacientes aumentando a longevidade dos cães com DRC.³⁴⁻³⁵

Desta forma, o propósito do tratamento consiste em regularizar os níveis séricos de cálcio, fósforo e calcitriol.^{6,23}

O calcitriol consiste em uma forma terapêutica para regularização dos níveis desse hormônio que podem estar diminuídos. Age como forma de supressão da atividade das glândulas paratireoides quanto a secreção de paratormônios e ativação dos receptores de vitamina D, auxiliando no controle do HPSR e aumentando a sobrevida de pacientes renais. Por esse motivo, muitas vezes o calcitriol é indicado mesmo quando ainda não existem sinais sugestivos da presença de HPSR. Porém, só deve ser instituído se não houver risco de desenvolvimento de calcificação metastática, ou seja, as concentrações de fósforo devem estar adequadas e as de cálcio sempre sendo mensuradas para evitar hipercalcemia. A dose inicial é 2,5ng/kg a cada 24 horas por via oral, realizando-se ajustes conforme necessidade.^{6, 43}

O controle da hiperfosfatemia é realizado em primeira instância pela instituição de dieta terapêutica com restrição na quantidade de fósforo em quantidades bem inferiores quando comparada as comercialmente direcionadas a animais saudáveis (aproximadamente 50% menos) e proteína de alta qualidade, com o intuito de manter os níveis de fósforo abaixo de 6mg/dL, sendo o ideal 4,5mg/dL variando de acordo com o estadiamento da DRC. A maioria dos pacientes em estágio II ou III classificados de acordo com a International Renal Interest Society (IRIS) têm os níveis de fósforo normalizados.^{9, 23, 44}

Caso o manejo dietético não seja possível pela falta de adaptação do paciente ou por ser insuficiente, pode-se associar a terapia medicamentosa com quelantes intestinais de fósforo. Os mais utilizados são: hidróxido de alumínio e carbonato de cálcio, ambos em dose variando de 30-90mg/kg/dia divididos em duas a três vezes ao dia sempre administrados concomitante a refeição do paciente. É considerável ressaltar que a administração de carbonato de cálcio deve ser feita de forma cuidadosa para não induzir a hipercalcemia.^{23,44}

4.2 Hiperparatireoidismo Terciário

O hiperparatireoidismo terciário é uma condição que raramente se desenvolve e acomete nefropatas crônicos em estágios avançados geralmente em decorrência do hiperparatireoidismo secundário renal prologado ocasionando hipercalcemia.³⁰

Tal alteração ocorre quando há estimulação persistente da glândula gerando hiperplasia difusa ou metaplasia que pode provocar atividade autônoma da mesma liberando PTH independente da concentração de cálcio iônico, ou seja, secretando hormônio mesmo quando presença de hipercalcemia, tratando-se, portanto, de uma falha no feedback negativo do ponto de ajuste do cálcio.⁴⁵

Nessa enfermidade, os pacientes também têm curso majoritariamente assintomático sendo de extrema importância a correlação entre os dados clínicos e achados laboratoriais. O diagnóstico preciso é realizado mediante a mensuração de PTHi sérico por método imunorradiométrico ou imunofluorométrico e quantificação

de cálcio que estarão aumentados em casos positivos. Nem sempre a desmineralização óssea é notada tendo em vista que só é aparente quando há perda de 30-50% do tecido ósseo.^{41, 45}

O tratamento para essa doença é pouco relatado em animais, tendo em vista o seu subdiagnóstico ou diagnóstico tardio, o que leva consecutivamente ao subtratamento. Em humanos, é relatado como exclusiva forma para contenção da doença a intervenção cirúrgica por paratireoidectomia.⁴⁴⁻⁴⁵

4.3 Deficiência de calcitriol

A deficiência de calcitriol corresponde a uma importante alteração em que há déficit da forma ativa da vitamina D desenvolvida em decorrência da doença renal crônica em cães por perda de massa renal e sucessiva impossibilidade de hidroxilação dessa vitamina a esse nível tendo em vista o fundamental papel dos rins na metabolização da vitamina D. É fator predisponente para a evolução do hiperparatireoidismo secundário renal e osteodistrofia renal em cães nefropatas.^{6,30, 39}

De acordo com alguns estudos, cães doentes renais crônicos apresentaram valores de calcitriol menores em comparação a cães saudáveis, mas ainda nos valores de referência adequados para a espécie.^{39, 43}

4.3.1 Fisiologia

O calcitriol também conhecido como 1,25-dihidroxicolecalciferol provém do metabolismo da vitamina D presente no organismo do animal. Esse hormônio como já explicado anteriormente é formado no túbulo contorcido proximal através da ação da enzima 1α -hidroxilase sobre o calcidiol e essa conversão é modulada através das concentrações de cálcio no animal e outras conveniências endócrinas do corpo (concentração de fósforo, paratormônio e o próprio calcitriol).³³

Inúmeras e essenciais são as funções exercidas por esse hormônio, isso se dá pelo fato de o mesmo agir em diversos órgãos e sistemas do organismo, como em ossos, intestino, glândulas paratireoides e rins modulando a homeostase do cálcio no corpo.⁴⁶

Além de seu importantíssimo papel relacionado ao metabolismo mineral, a presença de seus receptores (VDR) em diversos tecidos, amplia a sua utilidade no organismo e pesquisas demonstram haver cada vez mais funções empregadas a esse elemento, em que a ativação do receptor de vitamina D (VDRA) que consiste no efeito da ligação do calcitriol ao VDR, pode ser regularmente positivo ou negativo dependendo do tecido alvo e da necessidade corpórea do animal.^{30,47}

É notório a essencialidade da presença do hormônio calcitriol para o equilíbrio do cálcio a fim de aumentá-lo a nível sérico. Sendo assim, o calcitriol age de forma a: aumentar o limiar de absorção de cálcio a nível intestinal, principalmente nos segmentos de duodeno e jejuno, e também, ampliar a absorção de fósforo em jejuno e íleo associada a reabsorção óssea; aumentar a reabsorção do filtrado de cálcio a nível renal por ação nos túbulos contorcidos e alça de Henle e, auxiliar na atividade hipercalcêmica junto com os paratormônios, que realizam a mobilização dos osteoclastos para que ocorra então a reabsorção óssea. Por outro lado, induz a atividade da enzima 24-hidroxilase para que haja redução da atividade do próprio calcitriol e evite o surgimento de hipercalcemia.^{30,46}

Ainda, atua na proliferação, diferenciação celular tendo ação antiproliferativa – inibindo a proliferação celular e pró-diferenciativo – estimulando a diferenciação e, efeito antiangiogênico por possivelmente inibir o fator de crescimento endotelial vascular, o qual é determinante para a formação de neoformações, sendo alvo de muitos estudos atualmente na terapia de neoplasias.^{30, 47}

A imunidade do animal também tem consequências em decorrência a presença de calcitriol. O hormônio possui diversos receptores, VDR, em células do sistema imunológico, principalmente nas células relacionadas a defesa inata do animal como: macrófagos, monócitos e também em linfócitos e células dendríticas, atuando de certa forma no aumento da atividade imune do animal e possivelmente no controle e prevenção de doenças auto-imunes.⁴⁷

Além disso, há envolvimento na regulação da pressão arterial (de forma abrangente inversamente proporcional ao nível de calcitriol) e atividade cardiovascular pela presença de VDR e expressão da 1α hidroxilase em células cardíacas, endoteliais e renais (responsáveis pela produção de renina).⁴⁷

De acordo com Galvão, Nagode, Schenck, Chew³⁰ de maneira sucinta e prática os efeitos do calcitriol podem ser descritos por: diminuir a atividade da 1α hidroxilase e aumentar a atividade da $24 - \text{hidroxilase}$ (Feedback negativo normal); elevar o cálcio ionizado (efeito hipercalcêmico); aumentar a absorção de cálcio e fósforo a nível intestinal; aumentar a atividade da bomba de cálcio ATPase; aumentar as calbindinas; aumentar a absorção de cálcio nas microvilosidades dos canais da membrana; aumentar a absorção renal de cálcio e fósforo quando o nível desses elementos na circulação sanguínea encontra-se baixos; aumentar a reabsorção óssea por indução da atuação osteoclástica; diminuir reabsorção renal de cálcio quando o mesmo encontra-se elevado na circulação sanguínea, agindo nos receptores sensíveis de cálcio; diminuir a secreção de PTH – secundário ao aumento do cálcio ionizado; reduzir a síntese de PTH – inibição genômica; regular positivamente o VDR e receptores sensíveis de cálcio nas glândulas paratireoides e em demais lugares; prevenir e inibir os possíveis efeitos de hiperplasia nas glândulas paratireoides, efeito antiproliferativo; inibir o sistema renina angiotensina aldosterona – SRAA por diminuição da síntese de renina; aumentar FGF-23 e consecutivamente havendo diminuição da secreção de PTH, principalmente em estágios mais avançados da DRC; possuir direto efeito renoprotetor; diminuir a injúria em podócitos; possuir efeito antifibrótico e reduzir a pressão sanguínea, obtendo como consequência a enorme amplitude de sua importância a nível sistêmico.³⁰

4.3.2 Etiopatogenia – deficiência de calcitriol secundária a DRC

Nos estágios iniciais da DRC, o nível de calcitriol tende a ser diminuído possivelmente por conta da hiperfosfatemia que leva a inibição da enzima 1α hidroxilase e então diminuição do calcitriol, mas por conta da secreção aumentada

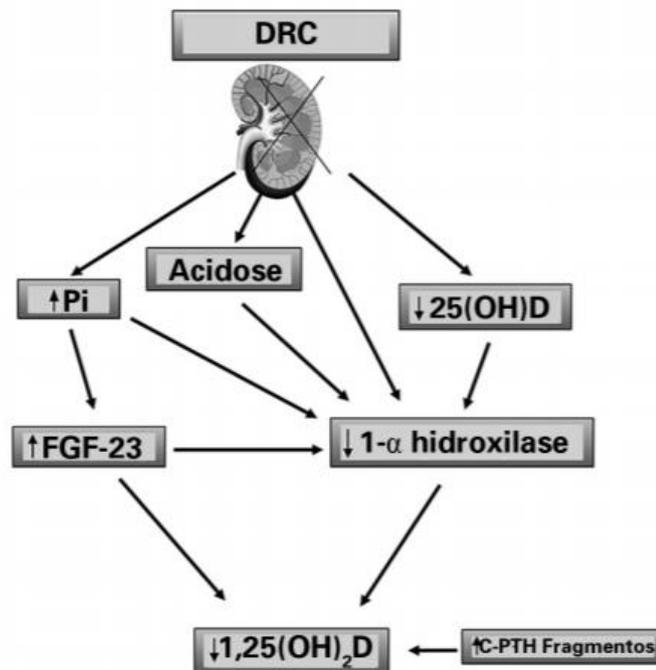
compensatória dos paratormônios que atuarão nos rins, a concentração de calcitriol estará em valores adequados para o animal. Porém, em estágios avançados, há presença de perda da massa renal que acontece em decorrência da progressão da doença renal crônica e também, aumento da FGF-23, modulando a conversão de calcidiol em 24,25(OH₂)-vitamina D por indução da atividade da enzima 24-hidroxilase, ambas ações provocarão a diminuição da enzima 1 α -hidroxilase e sucessiva redução nos níveis de calcitriol por conta da inabilidade dos rins em realizar a conversão de calcidiol em calcitriol.^{39,48-50}

Outra teoria associa tais acontecimentos com a redução de megalina, a qual é um receptor de eliminação tubular, que, quando em níveis diminuídos, leva a redução da absorção de calcidiol pelas células tubulares e conseqüentemente menor retorno a circulação sanguínea e maior perda urinária.³⁰

Além dos já citados anteriormente, a desnutrição ou dieta inadequada também podem levar a uma deficiência de vitamina D, consecutivamente de seus metabólitos, inclusive o calcitriol. De acordo com a NRC de 2006²⁵, é indicado que os cães ingiram 13,8 μ g de colecalciferol equivalente a 552UI/kg de matéria seca durante todos os estágios da vida.⁵⁰

Dentre as diversas conseqüências que o déficit de calcitriol desencadeia, a contribuição para o surgimento de hiperparatireoidismo secundário renal é a mais evidente, por levar a diminuição dos níveis de cálcio por conta da redução da absorção intestinal e redução da reabsorção renal que são funções exercidas pelo calcitriol, fazendo com que não ocorra a inibição do RNA mensageiro na glândula paratireoide e sucessivo surgimento do HPSR, como pode ser elucidado através do esquema presente na figura em relação ao metabolismo do calcitriol.^{6, 39, 48}

Figura 10 - Efeitos da doença renal crônica no metabolismo da vitamina D, mecanismo que desencadeia a deficiência de calcitriol



Fonte: (Inda, Melamed, 2013)⁵¹

4.3.3 Apresentação Clínica

Os sinais clínicos presentes na deficiência de calcitriol estão intimamente relacionados ao desequilíbrio de cálcio e fósforo no organismo. Esses pacientes possivelmente apresentarão sinais de raquitismo, osteoporose, osteomalácia, junções costochondrais aumentadas e laboratorialmente haverá diminuição das concentrações de cálcio e fósforo inorgânico.⁵⁰

A presença de hipocalcemia geralmente cursa de forma silenciosa só apresentando sintomas específicos em casos de redução acentuada evidenciados por disfunção neuromuscular, tensão, ansiedade e fasciculação muscular focal por amplificação da excitabilidade neuronal, tetania e convulsões em que a gravidade da apresentação clínica varia de acordo com a magnitude e duração da hipocalcemia. Por outro lado, a hipofosfatemia tem curso extremamente variável e silencioso

mesmo em casos graves, sendo o primeiro sistema mais afetado o hematológico (podendo ocasionar o surgimento de anemia hemolítica) e o neuromuscular (fraqueza, ataxia e convulsões podem ocorrer).⁴⁹

4.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico adequado é realizado através da mensuração dos metabólitos da vitamina D (25 – hidroxivitamina D – calcidiol e 1,25 dihidroxivitamina D - calcitriol) e cálcio iônico, ambos sendo importantes para avaliação da homeostasia do cálcio, que na patologia estarão abaixo dos valores de referência. O nível de cálcio ionizado ideal em cães varia de acordo com a técnica utilizado por cada laboratório, o método seletivo de eletrodo de íons por exemplo, os valores variam de 5,0 a 8,0 mg/dL ou 1,25 a 1,45 mmol/L em cães adultos, podendo divergir de 0,025 a 0,1 mmol/L superior em animais jovens.^{30, 39}

Para a análise dos metabólitos da vitamina D, não se recomenda a exposição solar e os mesmos podem ser refrigerados ou congelados. Pelo fato dos metabólitos da vitamina D serem idênticos entre as espécies, para a mensuração utiliza-se método de radioimunoensaio amino específico desenvolvido para humanos. Assim como o cálcio ionizado, é esperado que as concentrações em pacientes jovens estejam aumentadas levemente.⁵²

4.3.5 Tratamento

O principal objetivo da administração de calcitriol para esses pacientes é prevenir o hiperparatireoidismo secundário renal, diminuir os níveis de paratormônios se aumentados evitando assim a hiperplasia da glândula, sem induzir a hipercalcemia. Além disso, também realiza função renoprotetora e extrarrenais importantes para a estabilização do curso da doença.⁵²⁻⁵³

Pelo fato do controle da hiperfosfatemia está correlacionado ao controle da supersecreção da glândula paratireoide, o equilíbrio do fósforo gera um sucessivo equilíbrio de paratormônios na circulação sanguínea. E isso deve ser realizado por implementação de dieta restritiva de fósforo e se necessário associação a quelantes de fósforo intestinal. O ideal em cães com DRC é que os níveis de fósforo estejam em valores aproximadamente inferiores a 6 mg/dL de acordo com o estadiamento, o que pode levar uma boa correlação com os níveis adequados de PTH. Apenas após o cessamento da hiperfosfatemia o calcitriol poderá ser administrado, em que a dose e frequência de administração variaram de acordo com cada caso.^{23, 30, 44, 53-54}

Além do já citado anteriormente, a fim de se evitar a hipercalcemia, o produto entre os valores cálcio x fósforo deve ser inferior a 70, tendo em vista que o cálcio possui relação com a inibição da secreção de PTH por ligação ao RNA mensageiro.⁵³

Ainda, há dificuldade em encontrar fármacos em concentração adequada para animais, tendo em vista que a maior parte dos mesmos são derivados da farmacêutica humana, e então, podem haver problemas de toxicidade em sua administração. Mas, atualmente há disponível comercialmente substâncias análogas com potencial terapêutico superior as comumente utilizadas, que não são capazes de causar hipercalcemia tendo em vista sua curta meia vida plasmática, sendo exemplo: alfacalcidol, doxercalciferol e paricalcitol. Porém, são medicações extremamente caras o que inviabiliza a utilização no âmbito de medicina veterinária, concluindo-se assim que atualmente o calcitriol ainda é padrão ouro para reduzir os níveis de paratormônios em pacientes doentes renais crônicos e consecutivamente os efeitos tóxicos do mesmo através de metabólito ativo da vitamina D. Sendo assim, é preferível aviar a medicação a fim de se evitar quaisquer problemas relacionados a toxicidade ou subdosagem.⁵³⁻⁵⁴

O calcitriol pode ser administrado em três diferentes formas que variarão de acordo com cada situação e necessidade do animal, podendo ser administrado diariamente, intermitentemente e em pulsoterapia, sendo sempre realizada adequada monitoração dos níveis de cálcio e PTH do animal.^{30, 55}

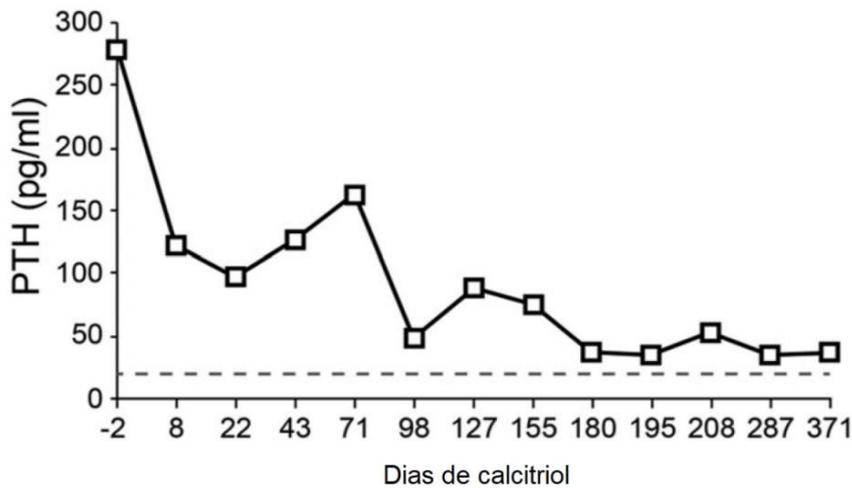
De acordo com Galvão, Nagode, Schenck, Chew³⁰, para pacientes normocalcêmicos e normofosfatêmicos, institui-se calcitriol diário na dose de

2,5ng/kg via oral e realiza-se acompanhamento por mensuração de cálcio e PTH, aumentando a dose em 1,0ng/kg caso os níveis de PTH não estejam responsivos a dose instituída anteriormente. Em pacientes que desenvolveram hipercalcemia seja ela por progressão da DRC ou em decorrência do uso diário de calcitriol, a administração do calcitriol pode ser realizada de forma intermitente. Nesse método, a medicação é administrada duas vezes na semana em dose de 8,75ng/kg por semana preferencialmente realizada em jejum. Na pulsoterapia são administradas 20ng/kg via oral preferencialmente a noite em jejum duas vezes na semana para minimizar a absorção de cálcio em pacientes com HPSR avançado ou que foram refratários aos métodos anteriores descritos. Após os valores de PTH serem mantidos em níveis próximos aos valores de referência por até três meses considera-se regressão da hiperplasia da glândula e então a terapia de pulso pode ser substituída por terapia diária na dose inicial ou intermitente equivalente.³⁰

Pesquisas com gatos demonstraram haver resultados satisfatórios por equilíbrio estável da secreção de paratormônios após aproximadamente 180 dias de tratamento com doses diárias de calcitriol 2,5ng/kg uma vez ao dia por via oral concluindo assim que se trata de uma terapêutica longa. Em cães foi visto que a supressão é obtida de forma mais rápida em comparação com os gatos.³⁰

O gráfico abaixo representa a evolução dos níveis de PTH em gatos submetidos a terapêutica com calcitriol conforme protocolo explicado anteriormente. Nota-se que os níveis hormonais de PTH diminuíram consideravelmente logo no início do tratamento, sendo possível deduzir que a resposta medicamentosa é relativamente rápida. Porém, apenas após 71 dias de tratamento os níveis hormonais de PTH aproximaram-se das concentrações adequadas e aos 98 dias iniciou-se declínio lentamente. Após 180 dias de instituição terapêutica nota-se que os níveis permanecem praticamente estáveis apenas com pequenas alterações, sugerindo uma boa resposta ao protocolo clínico.³⁰

Gráfico 2 - Gráfico representativo da evolução dos níveis de PTH de um gato com terapêutica de 2,5ng/kg por dia via oral de calcitriol



Fonte: (Galvão, Nagode, Schenck, Chew, 2013)³⁰

Sendo assim, após controle, deve ser realizado o acompanhamento da terapêutica mensurando níveis de PTH e cálcio ionizado no soro após um, três e seis meses do início do tratamento, garantindo supressão de PTH sem indução de hipercalcemia e controle de fosfato.⁵³

4.4 Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a principal alteração cardiovascular observada em pacientes doentes renais crônicos, acometendo de 50 a 93% dos pacientes e sendo detectada em aproximadamente 85% deles. O controle da pressão arterial sistêmica é realizado a partir de elementos hormonais e essenciais de diversos órgãos como o cérebro, rins, coração e sistema vascular, sendo alterações nesses componentes essenciais para o surgimento da enfermidade. Isso acontece por mecanismos multifatoriais como: aumento dos níveis séricos de norepinefrina e epinefrina e sucessivo aumento da resposta cardiovascular a mesma; aumento do débito cardíaco; ações da vasopressina que levam a vasoconstrição; aumento da resistência periférica; diminuição da atividade do sistema cinina-caliceína (conjunto de proteínas que promovem vasodilatação e

atuam na pressão de forma a diminuí-la) e o fato dos rins serem os exclusivos responsáveis da ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), essencial sistema modulador de mecanismos para promoção da manutenção da pressão arterial sistêmica. A combinação de tais elementos, não necessariamente todos, pode desencadear o distúrbio.^{11-12, 56}

Em pacientes humanos e em ratos a hipertensão arterial sistêmica foi correlacionada também a possível diminuição da renale oxidase, a qual é uma enzima produzida pelos rins responsável por funções cardíacas e hipotensoras por atuação nas catecolaminas séricas e em doentes renais crônicos pode-se encontrar em níveis reduzidos pela diminuição da taxa de filtração glomerular.⁵⁷

4.4.1 Fisiologia SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona possui extrema importância no controle da pressão arterial sistêmica, consecutivamente na homeostase cardíaca e no equilíbrio eletrolítico renal do organismo. Age de forma a promover o aumento da pressão arterial quando há detecção de instabilidade hemodinâmica notada pela presença de barorreceptores nas arteríolas aferentes dos néfrons, os quais são ativados quando há diferença no fluxo sanguíneo. A partir disso, ocorre liberação de uma série de mediadores fisiológicos afim de se reestabelecer a pressão.⁵⁸⁻⁵⁹

A atividade do sistema renina angiotensina aldosterona é executada inicialmente nas células justaglomerulares e ocorre em praticamente todas as células renais, inclusive as do epitélio tubular. No aparelho justaglomerular há liberação da enzima renina (por estimulação da região cortical renal devido a redução da perfusão renal ou desvios na concentração de sódio no túbulo renal distal), que fragmenta o angiotensinogênio, o qual é uma proteína produzida pelo fígado utilizando substrato provindos da córtex adrenal e estrógeno das gônadas. A partir dessa reação, origina-se a angiotensina I (decapeptídeo), que sofrerá ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) encontrada no epitélio vascular de vários órgãos, principalmente no endotélio pulmonar, obtendo como produto final a angiotensina II (octapeptídeo). Em sequência, há interação com os receptores de

alta afinidade AT_1 e AT_2 , que realizam vasoconstrição e vasodilatação respectivamente, consecutindo a homeostase da pressão arterial.⁵⁸

A ação da angiotensina II no receptor AT_1 inclui diversos mecanismos que reforçam e provocam a vasoconstrição, como o aumento da liberação de noradrenalina que aumentará a força de contração cardíaca, aumento da frequência, reabsorção de sódio pelos rins, liberação de aldosterona pela córtex adrenal e crescimento celular nas artérias e coração. Já, as ações relacionadas a interação com os receptores AT_2 a nível cardiovascular são desprezíveis.⁵⁸

4.4.2 Etiopatogenia

Nos pacientes doentes renais crônicos com uremia progressiva há uma redução na capacidade de manutenção da pressão arterial, podendo ser notada hipertensão arterial sistêmica por uma íntima relação no aumento das taxas de ativação do SRAA, produção de angiotensina II e em alguns casos aumento dos níveis de aldosterona, que resultam em um aumento da pressão arterial sistêmica pelos efeitos do sistema fisiológicos já descritos anteriormente.^{56, 58-60}

Além disso, pelo fato do rim possuir papel fundamental na pressão natriurética, que consiste na regulação da pressão arterial por meio dos níveis de sódio e água regulados pela filtração glomerular, reabsorção e secreção tubular, seu inadequado funcionamento por retenção de sódio hipoteticamente desencadeado pela vasoconstrição da arteríola aferente causada pela presença de substâncias vasoconstritoras, torna-o ineficaz no processo de normalização da pressão arterial, sendo esse mecanismo de HAS observado majoritariamente em pacientes renais em estado terminal, tendo em vista que em estágios iniciais de alteração renal há recursos compensatórios realizados por néfrons funcionantes.⁵⁸

Em relação a regulação pressórica pelo sistema nervoso simpático o rim funciona como contribuinte para HAS pelo fato de estimular o sistema nervoso simpático por meio dos nervos aferentes renais que são ligados ao centro de

controle cardiovascular do mesencéfalo gerando hiperatividade e sucessivo quadro hipertensivo.⁶⁰⁻⁶¹

Ao mesmo passo que a diminuição da taxa de filtração glomerular desencadeia a hipertensão arterial sistêmica, a hipertensão arterial sistêmica piora a uremia, leva a diminuição da função renal progressivamente, aumentando o risco de óbito resultando em um prognóstico desfavorável, ou seja, o rim funciona como contribuinte a HAS e alvo da mesma. Isso ocorre pelo fato da elevação da pressão arterial sistêmica desencadear dano vascular e aumentar a resistência vascular periférica e renal por hipertensão glomerular, hiperfiltração e glomeruloesclerose progressiva, ou então um processo de isquemia glomerular por diminuição do lúmen das artérias e arteríolas pré renais com consequente diminuição do fluxo sanguíneo renal, além disso, o aumento da expressão de nefrina por parte da ativação intensificada do sistema renina angiotensina aldosterona em resposta a presença de hipertensão sistêmica induz a proteinúria, causando ainda mais injúria nos néfrons presentes.^{12, 56, 58-60}

4.4.3 Manifestações clínicas

A sintomatologia da hipertensão é de dependência da gravidade da alteração. Os órgãos mais acometidos são os relacionados à modulação do fluxo sanguíneo e com extensas redes de arteríolas e capilares, portanto, coração, olhos, cérebro e rins, sendo que a apresentação clínica comumente se refere ao sistema oftalmológico. Nesse caso surgirão enfermidades oculares e retinopatias como: hemorragias; exsudato; estreitamento e perda da tortuosidade das artérias retinianas – casos brandos; dilatação de vasos e tortuosidade – casos mais severos; deslocamento de retina; papiledema e manchas algodinosas.^{11, 62}

Apatia, ataxia, mioclonias, convulsão e demais alterações neuromusculares podem surgir se em combinação com hiperparatireoidismo secundário renal e acúmulo de toxinas urêmicas.⁶²

4.4.4 Diagnóstico

A hipertensão arterial sistêmica muitas vezes pode cursar de forma silenciosa, portanto, seu diagnóstico é baseado nos métodos de aferição de pressão presentes na rotina clínica. Atualmente tem-se a disponibilidade de métodos diretos, por inserção de cateter em artéria periférica ou, indireto, os quais são mais frequentemente utilizados tendo em vista sua praticidade e confiabilidade. A ultrassonográfica Doppler e oscilométrico são as opções mais comuns. O método oscilométrico consiste na mensuração das oscilações da pressão do manguito para a determinação da pressão arterial sistólica, diastólica e média. Já a ultrassonografia Doppler detecta o fluxo sanguíneo arterial, obtendo-se assim uma medida mais precisa. A plestimografia, recente recurso que pode ser utilizado para a aferição da pressão em situações mais específicas dispõe de radiação infravermelha para a determinação da pressão arterial com precisão semelhante ao Doppler.⁶²⁻⁶³

Faz-se importante ressaltar as dificuldades presentes na área de medicina veterinária para detecção de valores fidedignos de pressão arterial desprezando possíveis fatores ambientais e estresse agudo que possam levar ao diagnóstico falso positivo de hipertensos. Sendo assim, a adaptação do animal ao local em que haverá a execução do exame e escolha de um ambiente adequado são de extrema importância. Além disso, exige-se conhecimento técnico pelo profissional para a utilização do manguito corretamente, que deverá ter tamanho apropriado para obtenção de valores precisos correspondendo a 40% da circunferência do membro a ser utilizado. Ainda, preconiza-se a posição do paciente em decúbito lateral, permitindo que o membro fique situado no mesmo nível do coração. O fluxo sanguíneo comumente é mensurado a partir das artérias digitais palmar ou plantar, mas há outros locais em que pode ser realizada como por exemplo na cauda através da artéria glútea caudal.⁶²⁻⁶³

Embora haja inúmeras descrições em literatura, de forma geral é caracterizado como hipertenso o paciente com medida igual ou superior a 160mmHg persistente nas aferições, em que deverão ser realizadas sete aferições seguidas, descartando-se dois valores limítrofes (maior e menor) e calculando a média dos

demais evitando possíveis interferências e obtendo assim o valor médio da pressão.^{9, 59, 62-63}

4.4.5 Tratamento

A terapêutica indicada para pacientes hipertensos por associação a doença renal crônica pode ser realizada por instituição de medicações que realizam a inibição do sistema renina angiotensina aldosterona, sendo comumente utilizado o grupo dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA). Conferem redução da pressão arterial sistêmica, mas nem sempre sua normalização, agem de forma a promover o controle da progressão da DRC por retardo da glomeruloesclerose e fibrose tubulointersticial, agindo também na proteinúria.^{28, 58, 64}

O controle da progressão da doença renal crônica com o uso dos inibidores de enzima conversora de angiotensina se explica pelos efeitos da angiotensina II nos rins, como por exemplo a promoção de fatores inflamatórios, indução de fibrose, estimulação da proliferação celular, hipertrofia, aumento da pressão capilar glomerular, entre outros fatores que prejudicam a função renal. Sendo assim, sua inibição traz benefícios aos pacientes. Mas faz se importante ressaltar que o aumento da pressão arterial complica o paciente urêmico, porém, não é o único fator, a angiotensina II em conjunto com a ativação do receptor do fator de crescimento epidermal através da enzima conversora de fator de necrose tumoral alfa também auxilia no avanço da uremia.⁶⁴

Como forma principal ao controle da hipertensão arterial sistêmica associado ao fator de proteção renal, são utilizados fármacos inclusos no grupo dos bloqueadores dos canais de cálcio atuando como vasodilatador por interferência na contração vascular dependente de cálcio. O diltiazem e o bensilato de amlodipina podem ser utilizados, sendo o segundo de maior segurança e eficácia na maior parte dos pacientes. Em pacientes refratários aos métodos acima descritos, podem ser realizadas tentativas com outras medicações como dilatador arterial (exemplo: hidralazina), bloqueador α adrenérgico (exemplo: prazosina) e bloqueador β adrenérgico (exemplo: atenolol).^{56, 58}

Retornando aos benefícios da utilização do calcitriol, nessa alteração o mesmo também possui grande importância, pelo fato de ser fisiologicamente o regulador negativo do SRAA, bloqueando a síntese de renina e sucessivamente a produção de angiotensina II, beneficiando os mecanismos de normalização da pressão arterial sistêmica e, impedindo fatores fibrosantes e demais injúrias renais que por ela podem ser causadas.^{47, 53}

Independente do medicamento implementado a terapia, deve-se iniciar o tratamento com a menor dose estabelecida em literatura e realizar reavaliação em três semanas para concluir a eficácia do fármaco e então, caso haja necessidade, proceder com aumento de dose ou associação com outra droga e o mesmo deverá ser submetido a acompanhamento e avaliações periódicas.^{56,58}

O manejo dietético faz se importante em adição a terapia, portanto, a dieta hipossódica deve ser implementada a fim de acrescentar os benefícios oferecidos pelos fármacos anti-hipertensivos.^{56, 58, 62}

Em casos emergências em que a hipertensão está desencadeando lesão em órgãos alvos, utiliza-se o nitroprussiato de sódio, fármaco que ocasiona uma rápida queda de pressão nos pacientes por seu potente efeito dilatador venoso e arterial de ação imediata e de curta duração, mas deve-se monitorar o paciente tendo em vista o potencial hipotensor grave que pode ocasionar, portanto, a dose e a velocidade de infusão devem ser cuidadosamente ajustadas durante a aplicação.⁶⁵

4.5 Anemia por deficiência de eritropoetina

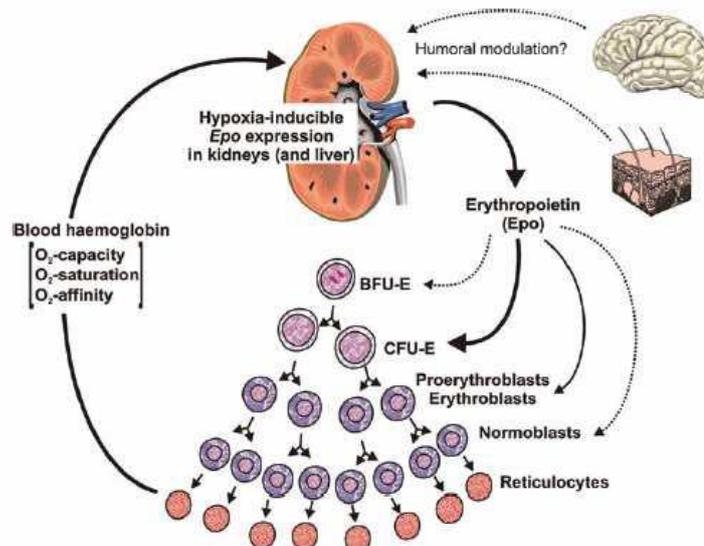
A anemia em pacientes renais crônicos é um dos achados laboratoriais mais comumente encontrados conforme a doença se agrava. De forma abrangente, se classificam em normocítica, normocrômica, não regenerativa de origem multifatorial, sendo a deficiência de eritropoetina e a redução do tempo de vida eritrocitário por altas concentrações de PTH e toxinas urêmicas importantes motivos observados principalmente com a progressão da doença.⁶⁶

4.5.1 Fisiopatologia

O rim desempenha papel fundamental na modulação da produção de glóbulos vermelhos na medula óssea através da produção do hormônio eritropoetina. O mesmo é uma glicoproteína ácida de cerca de 30kDa composto por 165 aminoácidos e quatro glicanos, é sintetizado primariamente pelos hepatócitos durante a vida fetal e após o nascimento, o rim assume esse papel, sendo que as células do interstício peritubular da cortical renal e medular externa do rim são os principais sintetizadoras e órgãos como: fígado, cérebro, músculos e células endoteliais produzem em segundo plano em menor quantidade.^{2, 67}

A presença de hipóxia renal é o indutor para a síntese do gene de eritropoetina nos rins. Quando a hipóxia está presente, há inibição da degradação do fator induzido por hipóxia 1(HIF-1 α) e então o mesmo fica livre para se ligar nos genes responsáveis pela resposta ao oxigênio e então, há estímulo na produção de eritropoetina pelos rins. Após ser produzida, executará ação na medula óssea por ligação em seus receptores na superfície das células progenitoras do sangue, mais precisamente nas células formadoras de colônia eritróide desencadeando o aumento da produção de células vermelhas, conforme simplifica-se na figura abaixo.⁶⁷⁻⁶⁸

Figura 11 - Regulação da eritropoiese



Fonte: (Jelkmann, 2011)⁶⁷

Observa-se, portanto, que a síntese de eritropoietina é inversamente proporcional a disponibilidade de oxigênio nos tecidos.⁶⁷

Em pacientes doentes renais crônicos com perda de massa funcional em associação ao processo inflamatório presente por conta da doença, há redução da síntese de eritropoietina e conseqüente deficiência desse hormônio; diminuição da vida útil das células vermelhas e alterações plaquetárias por uremia, o que resultará no desenvolvimento de um quadro anêmico nesse animal em resultado da diminuição da concentração eritrocitária.⁶⁹

4.5.2 Manifestações clínicas

Animais com deficiência de eritropoietina irão apresentar sintomas relacionados ao déficit de massa de hemácias no organismo, o qual gerará uma redução da oxigenação tecidual e conseqüente diminuição no metabolismo celular.⁶⁶

Esse cenário obriga o corpo a encontrar mecanismos adaptativos para que ocorra compensação desse quadro, que podem levar ao aumento da contratilidade cardíaca, da pressão arterial e aumento da resposta do nervo simpático.⁶⁷

Clinicamente podem ser notadas mucosas hipocoradas a perláceas, anorexia, fadiga, letargia, histórico de perda de peso e dispneia em casos mais críticos. O quadro a seguir cita as principais manifestações clínicas relacionadas ao paciente anêmico.^{3, 66}

Quadro 5 - Manifestações clínicas relacionadas ao paciente anêmico

| Exame Físico |
|---|
| Palidez, icterícia, petéquias, equimoses; |
| Hepatomegalia, esplenomegalia; |
| Taquicardia, sopro cardíaco, cardiomegalia, hipertrofia ventricular esquerda; |
| Sangue oculto nas fezes; |
| Hematúria. |

Fonte: (Nelson, Couto, 2006)³

4.5.3 Diagnóstico

O diagnóstico do paciente com deficiência de eritropoetina é presumido quando há presença de anemia detectada por métodos convencionais quantitativos: hemograma e contagem de reticulócitos, para que seja classificada a anemia e a gravidade da mesma, e, método qualitativo: esfregaço sanguíneo, associada a presença de alterações renais que justifiquem uma possível anemia por doença renal crônica em estado progressivo afetando a síntese do hormônio eritropoetina.¹⁰

No eritrograma, avalia-se o número de eritrócitos, hematócrito hemácias e índices hematimétricos (VCM e CHCM), que estarão alterados no paciente anêmico e possivelmente se caracterizará por: normocítica, normocrômica e arregenerativa nesse caso. A não regeneração é descrita quando há ausência da observação de hemácias imaturas na circulação indicando uma disfunção intra ou extramedular, que nos casos dos pacientes nefropatas é de origem extramedular por disfunção endócrina de deficiência de eritropoetina.^{10, 66}

4.5.4 Tratamento

Aos pacientes anêmicos por deficiência de eritropoetina são instituídos agentes eritroestimulantes, que são produtos que possuem aminoácidos na sequência idêntica ao natural da eritropoietina humana. O fato de os cães compartilharem cerca de 81,3% da sequência de aminoácidos da eritropoetina humana auxilia na utilização desses produtos na medicina veterinária que se comunicarão com os receptores de eritropoetina do cão. Com diferença apenas no grau de glicosilação, atualmente, há disponibilidade de vários produtos de eritropoetina recombinante: alfa epoetina, beta epoetina, darbepoetina alfa e ativadores dos receptores de eritropoetina contínuos.^{27, 70-71}

A epoetina foi o primeiro agente estimulante de eritropoiese utilizado em pequenos animais e é bem utilizado até os dias atuais na rotina clínica. Seu protocolo consiste inicialmente na aplicação do agente, três vezes na semana em

doses variando de 50UI/Kg a 150UI/Kg com monitoração semanal para ajuste de dose e intervalo. Atualmente têm-se tentado substituí-la pela utilização da darbepoetina por conta de sua meia vida plasmática ser até três vezes superior em relação à epoetina, o que proporciona uma menor frequência de administração do hormônio. É preferível utilizar darbepoetina também, pela presença da percepção que a mesma cause menos efeitos adversos em relação a produção de anticorpos anti-eritropoetina, que induz ao desenvolvimento de aplasia de células vermelhas. A administração da darbepoetina conforme já descrito no trabalho anteriormente é variável de acordo com o quadro do paciente e deve ser realizado acompanhamento através de hemogramas.^{6,27, 70- 71}

Em alguns pacientes devido ao repentino aumento da demanda de produção de células vermelhas por ação do agente eritroestimulante, pode-se desenvolver deficiência de ferro no organismo. Isso acontece pelo fato desse elemento ser essencial para a produção de hemoglobina e conseqüentemente função das hemácias. Sendo assim, faz-se importante realizar o acompanhamento das quantidades de ferro, ferritina e transferrina durante a utilização da medicação eritroestimulante e se necessário, suplementação.^{6,70}

Embora os resultados sejam satisfatórios com implementação da terapia, mesmo que atípico, alguns pacientes podem apresentar efeitos adversos, como febre, hipertensão, deficiência de ferro, convulsão, policitemia e aplasia de células vermelhas, portanto, deve-se avaliar os benefícios e possíveis riscos antes da implementação terapêutica e acompanhamento clínico durante todo o período de utilização do fármaco.^{66, 70-71}

4.6 Diabetes insipidus nefrogênica

A diabetes insipidus é uma alteração endócrina rara em que pode ser ocasionada por dois tipos diferentes de alterações. A central refere-se a não produção ou redução da secreção do hormônio antidiurético pelo hipotálamo e a nefrogênica vinculada a inadequada resposta a nível renal por conta de incapacidade do mesmo.⁷²⁻⁷⁴

4.6.1 Homeostase hídrica e hormônio antidiurético

O controle do balanço hidroeletrólítico e a manutenção da osmolaridade plasmática são realizados por vários meios sendo compostos por ação do hormônio antidiurético, sistema renina-angiotensina-aldosterona e pelo mecanismo de sede.⁷⁴

O ADH também conhecido como vasopressina é um hormônio nanopeptídeo em que seu precursor é primariamente produzido pelas células magnocelulares dos neurônios vasopressinérgicos do núcleo supraóptico e secundariamente, paraventricular do hipotálamo. Esse por sua vez é uma neurofisina composta por proteína carreadora e glicoproteína, empacotado em vesículas contendo enzimas para a adequada liberação proteolítica do peptídeo, que ocorre durante o transporte axonal para a neurohipófise. É armazenado no lobo posterior da hipófise e liberado em resposta dos osmoreceptores a osmolaridade plasmática, possuindo então como principais funções o controle da osmolaridade e do volume do líquido corpóreo.⁷⁵

Sendo assim, quando a osmolaridade aumenta, há ativação do centro da sede e conjuntamente o ADH é secretado e exerce sua função nas células renais, principalmente em túbulo contorcido distal e ducto coletor por ação em diferentes receptores, principalmente nos receptores de vasopressina V_2 , o que leva a ativação da adenilato-ciclase por via de estímulo prioritário da proteína G, mais precisamente G_s sucedendo um aumento do AMPc (adenosina monofosfato cíclico) em conjunto com a ativação de uma proteína quinase AMPc-dependente. Há fosforilação com liberação de resíduo de serina em vesículas contendo canais de água localizados abaixo da membrana luminal, resultando no aumento da reabsorção de água a nível renal através do aumento da expressão de aquaporinas (canais de água) impulsionando a absorção de água livre. A abertura desses canais promove a movimentação da água pelo gradiente osmótico do lúmen tubular para a medula hipertônica.⁷⁵

Desta forma, a patofisiologia da diabetes insipidus nefrogênica secundária a doença renal crônica se dá pela incapacidade dos rins em responder ao hormônio antidiurético, ou seja, a inabilidade em concentrar a urina mesmo com níveis adequados de produção e secreção de vasopressina, por uma possível redução de

receptores V, AMPc e das aquaporinas-2 associada a destruição do gradiente de concentração medular, ocasionando perda de fluídos inapropriada.⁷⁵

4.6.2 Sintomas

Os principais sintomas dos pacientes acometidos por essa enfermidade incluem: poliúria, polidipsia compensatória, podendo ocorrer também, incontinência urinária e nictúria. O fato da síndrome poliúria-polidipsia estar presente em diversas doenças endócrinas como na diabetes mellitus, hiperadrenocorticismos e hipertireoidismo, por exemplo, dificultam o trabalho do médico veterinário em diagnosticar a doença clinicamente.⁷²⁻⁷⁴

4.6.3 Diagnóstico

Por se tratar de uma doença rara e pela síndrome poliúria-polidipsia ser comum em diversas enfermidades, para o adequado diagnóstico da doença é de extrema importância a realização de uma análise minuciosa do histórico do paciente, correta anamnese, exame físico e laboratoriais. No exame físico comumente são encontrados sinais de desidratação como diminuição do turgor de pele e mucosa oral de aspecto “viscoso”, o que exclui a possibilidade de polidipsia psicogênica. A solicitação de exames laboratoriais hematológicos, bioquímicos, raios-X, ultrassom e urinálise são importantes para exclusão de demais enfermidades que levem ao mesmo quadro. Testes de triagem para avaliação da hipófise, privação hídrica e administração de ADH são mais específicos para a enfermidade.^{72-74, 76}

Na urinálise comumente observa-se diminuição da densidade urinária por perda da capacidade de concentrar a urina.⁷⁶

Em pacientes humanos há a possibilidade da mensuração da aquaporina 2 urinária, que tende a estar aumentada nos casos de diabetes insipidus central e normal na nefrogênica, sendo um exame importante para diferenciá-las e mais viável

em comparação ao teste de privação de água. Em animais ainda não há estudos validados.⁷⁷

Sendo assim, um teste comumente utilizado no âmbito veterinário é o de privação de água com objetivo de avaliar a capacidade de secreção do hormônio ADH e resposta dos rins ao mesmo de acordo com a densidade urinária. O paciente é submetido a restrição hídrica até que alcance grau de desidratação variando de 3% a 5%, ocorrendo em um período de 6 a 11 horas em um paciente com a enfermidade estabelecida de acordo com o nível de alteração presente. A partir disso, a densidade urinária é avaliada e caso a concentração urinária seja inferior a 1,025, possivelmente o animal é portador da doença. E então, administra-se desmopressina (análogo sintético da vasopressina) por via ocular, subcutânea ou intravenosa, a critério do médico veterinário, e a densidade urinária persiste a ser avaliada. Na nefrogênica, mesmo com administração do hormônio, não haverá normalização da densidade urinária.^{72-74, 76}

4.6.4 Tratamento

A principal terapêutica para a diabetes insipidus nefrogênica em consequência da doença renal crônica, consiste em tratar a enfermidade primária para que ocorra retardo da sua progressão e prevenção do consequente avanço da diabetes.⁷²

Há estudos que descrevem o reestabelecimento de receptores V_2 mutantes através de terapia gênica, além do uso de acompanhantes que guiam as proteínas mutantes da aquaporina-2 do retículo endoplasmático, em que foram retidos, a sua correta posição na membrana apical da célula do ducto coletor como forma a reestabelecer a capacidade de concentrar a urina adequadamente.⁷⁷

Eventualmente, nos casos de diabetes insipidus nefrogênica utiliza-se diuréticos tiazídicos, por exemplo a hidroclorotiazida, que agem provocando maior reabsorção tubular de sódio resultando em maior reabsorção de água e consequente redução da liberação de volume para o néfron distal e controle da

poliúria. E, a associação com dieta de restrição de soluto urinário como o sódio e a proteína, diminuem a quantidade de elemento que necessita ser excretado diminuindo indiretamente o volume urinário a ser excretado.^{74, 78}

Considerando a impossibilidade de reversão da doença na decorrência de DRC, o prognóstico da enfermidade é reservado e seu tratamento não é obrigatório levando em consideração que haja garantia da hidratação adequada do paciente. Isso porque a síndrome poliúria-polidipsia persistirá esporadicamente mesmo com a intervenção terapêutica.^{72, 78}

5 CONCLUSÃO

De acordo com a presente revisão bibliográfica observamos que os rins são órgãos de extrema complexidade e importância para o organismo. Sendo assim, a doença renal crônica se caracteriza como uma importante enfermidade que desencadeia alterações sistêmicas, em que o diagnóstico por métodos convencionais é majoritariamente tardio quando já há degeneração igual ou superior a 75%, o que complica a instituição terapêutica e a minimização da progressão. Observamos que nos últimos anos surgiram diversos biomarcadores renais que são capazes de avaliar precocemente disfunções do órgão quando comparados a creatinina sérica, mas que ainda há necessidade de pesquisas para análise de fatores interferentes nas mensurações, além de, implementação na rotina laboratorial.

Ainda, notamos que a perda de função renal comumente favorece o surgimento de alterações secundárias em que se foi enfatizado as endocrinopatias, envolvendo redução ou até mesmo a não produção ou resposta a hormônios. Percebemos a necessidade de novos estudos em relação a essas enfermidades consequentes a doença renal crônica para aprimoramento de técnicas diagnósticas precoce objetivando a facilitação da identificação das endocrinopatias, bem como novas opções terapêuticas tendo em vista o potencial de piora do prognóstico do paciente quando instalação concomitante da doença renal crônica a essas afecções.

Portanto, com os aspectos apresentados nessa presente revisão compreendemos que o tratamento da doença renal crônica objetiva a minimização da progressão da enfermidade e consecutivamente profilaxia de alterações endócrinas secundárias a fim de proporcionar maior qualidade de vida ao paciente, bem como longevidade ao mesmo.

REFERÊNCIAS

1. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Aparelho urogenital. In: Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Tratado de anatomia veterinária. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
2. Cunningham J, Klein B. Fisiologia Renal. In: Verlander J. Tratado de Fisiologia Veterinária. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
3. Nelson RW, Couto CG. Insuficiência Renal. In: Nelson RW, Couto CG. Medicina Interna de pequenos animais. 2 ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier; 2006.
4. Jericó MM, Neto JP, Kogika MM. Doença Renal Crônica. In: Kogika M, Waki M, Martorelli C. Tratado de Medicina Interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Guanabara; 2015.
5. Polzin DJ, Osborne CA, Ross S. Chronic kidney disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine. 6 ed. St. Louis: Elseviers Saunders. 2005.
6. Polzin DJ. Chronic kidney disease in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2011 jan; 41(1): 15-30.
7. Finco DR, Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Cooper TA, Barsanti J. Progression of chronic renal disease in the dog. J Vet Intern Med. 1999 nov-dec; 13(6): 516-528.
8. Lunn KF. The kidney in critically ill small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2011 jul; 41(4); 727-44.
9. International Renal Interest Society. IRIS Staging of CKD. Reino Unido. 2017. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf>
10. Galvão A, Borges J, Vieira M, Ferreira G, Léga E, Pinto M. Alterações clínicas e laboratoriais de cães e gatos com doença renal crônica: revisão da literatura. Nucl Anim. 2010 fev-mar; 2(1): 23-40.
11. Acierno MJ, Labato MA. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. Clin Tech Small Anim Pract. 2005 feb; 20(1): 23-30.
12. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. Strict blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. Kidney Internat. 1995 sep; 48(3): 851-9.
13. McGrotty Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dog and cat. Compan Anim Pract. 2008 oct; 30:502-507.

14. Hokamp JA, Nabity MB. Renal biomarkers in domestic species. *Vet Clin Pathol.* 2016 mar; 45(1):28-56.
15. Tvarijonaviciute A, Pardo-Marin L, Tecles F, Carrilo J, Garcia-Martinez J, Bernal L, et al. Measurement of urea and creatinine in saliva of dogs: a pilot study. *BMC Vet Res.* 2018 jul; 14(223): 2-6.
16. Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin C: A New Renal Marker and Its Potential Use in Small Animal Medicine. *J Vet Intern Med.* 2014 jul-ago; 28(11): 1152-1164.
17. Harjes LM, Parker VJ, Dembek K, Young GS, Giovaninni LH, Kogika MM et al. Fibroblast Growth Factor-23 Concentration in Dogs with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 2017 may; 31(3): 784-790.
18. Dahlem D, Neiger R, Schweighauser A, Francey T, Yerramilli M, Obare E, et al. Plasma Symmetric Dimethylarginine Concentration in Dogs with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med.* 2017 may; 31(3): 799-804.
19. Hu MC, Kuro OM, Moe OW. Secreted klotho and chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 728:126–157.
20. Hokamp J, Leidy S, Gaynanona I, Cianciolo R, Nabity M. Correlation of electrophoretic urine protein banding patterns with severity of renal damage in dogs with proteinuric chronic kidney disease. *Vet Clin Pathol.* 2018 sep; 47(3): 425-434.
21. Crivelenti LZ, Crivelenti SB, Fertal KL, Contin CM, Miranda CMJ, Santana AE. Occult gastrointestinal bleeding is a common finding in dogs with chronic kidney disease. *Vet Clin Pathol.* 2017 mar; 46(1): 132-137.
22. Waki MF, Martorelli C, Mosko P, Kokika M. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *Cien rural.* 2010 out; 40(10): 2226-2234.
23. Bartges JW. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012 jul; 42(4): 669-692.
24. Polzin DJ. Clinical Practice Review Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care.* 2013 mar-apr; 23(232): 205–215.
25. National Research Council. Vitamins. Nutrient requirements of dogs and cats. Washington DC: The national academies press; 2006.
26. Langston C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Vet Clin Small Animals.* 2017 mar; 47(2): 471-490.

27. Fiocchi EH, Cowgill LD, Brown DC, Markovich JE, Tucker S, Labato MA et al. The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J vet inter med.* 2017 mar; 31(2): 476-485.
28. Zatelli A, Roura X, Ippollito P, Berlanda M, Zini E. The effect of renal diet in association with enalapril or benazepril on proteinuria in dogs with proteinuric chronic kidney disease. *Open Vet J.* 2016 jul; 6(2): 121-127.
29. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Allen TA, Kirk CA, Neaton JD, Lekcharoensuk C, Swanson LL. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 apr; 220(8):1163–70.
30. Galvão JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J vet emerg critical care.* 2013 mar-apr; 23(2): 134-162.
31. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2010 apr; 25(4):591–601.
32. Sommer S, Berndt T, Craig T, Kumar R. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 mar; 103(3–5):497–503.
33. Cortadellas O, Del Palacio MJF, Talavera J, Bayón A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med.* 2010 jan-feb; 24(1):73-9.
34. Barber PJ. Disorders of the parathyroid glands. *J Fel Med Surg.* 2004 aug; 6(4): 259- 69.
35. Stillion JR, Ritt MG. Renal secondary hyperparathyroidism in dogs. *Compend Cont Educ Vet.* 2009 jun; 31(6): E8.
36. Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int.* 2009 may; 75(9):898–905.
37. Chew DJ, Nagode LA, Carothers MA. Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. In: DiBartola SP. *Fluid Therapy in Small Animal Practice.* Philadelphia: Saunders; 1992.
38. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 jun; 39(2): 243–253.
39. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 jan; 71(1): 31-8.

40. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Koderu Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, et al. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)2D3 in intact animals. *Endocrinology*. 1999 may;140(5):2224-31.
41. Lazaretti P, Kogika MM, Hagiwara MK, Lustosa MD, Mirandola RMS. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. *Arq Bras med vet zootec*. 2006; 58(4): 489-494.
42. Setor de Imagem do HOVET UNISA. [radiografia]. [São Paulo]: [s.n]; 2017.
43. Parker V, Harjes L, Dembek K, Young G, Chew D, Toribio R. Association of Vitamin D Metabolites with Parathyroid Hormone, Fibroblast Growth Factor-23, Calcium, and Phosphorus in Dogs with Various Stages of Chronic Kidney Disease. *J vet intern med*. 2017 may; 31(3): 791-798.
44. Vestergaard P, Thomsen SS. Medical treatment of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf*. 2011 apr; 6(2): 108–113.
45. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin North Am*. 2009 oct; 89(5): 1227–1239.
46. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutrit Rev*. 2008 oct; 66(10 Suppl 2): S73–S87.
47. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 2010 jul; 78(2):140–145.
48. Dusso A, Gonzalez EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 aug; 25(4):647-655.
49. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 sep; 3(5): 1555-1560.
50. Foster J. Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim*. 2016 jul; 46(6): 1131-1149.
51. Inda Filho A, Melamed M. Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. *J Bras Nefrol*. 2013 jul; 35(4): 323-331.
52. Weidner N, Verbrugghe A. Current knowledge of vitamin D in dogs. *Critic Ver Food Sci Nutr*. 2016 May; 57(18): 3850-3859.
53. Nagode LA, Chew DJ, Podell M. Benefits of calcitriol therapy and serumphosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent of suppress toxic hyperparathyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1996 nov; 26(6):1293– 1330.

54. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* 2011 apr; 79(7):702–707.
55. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk H, et al. Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1993 dec; 44(6):1259–1265.
56. Bartges JW. Hypertension and renal disease. *Vet Clin Nort Amer.* 1996 nov; 26(6): 1331-1345.
57. Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney Int.* 2009 aug; 76(4): 366-370.
58. Syme H. Hypertension in Small Animal Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim.* 2011 jan; 41(1): 63-89.
59. Galvão AL, Borges JC, Vieira MC, Ferreira GS, Léga E, Pinto ML. Hipertensão arterial na doença renal crônica em pequenos animais: revisão de literatura. *Nucleus Anim.* 2010 out; 2(2): 9-19.
60. Beevers G, Lip YHG, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ.* 2001 apr; 322(7291): 912-916.
61. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicki N, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Amer Soc Neph.* 2009 may; 20(5): 933-999.
62. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Internal Med.* 2007 may-jun; 21(3):542-58.
63. Mucha JC, Camacho AA. Determinación de la presión arterial. In: Belereinan G, Mucha CJ, Camacho AA, Grau JM. *Afecciones Cardiovasculares em Pequenos Animales.* 2 ed. Buenos Aires: InterMédica; 2007.
64. Lees GE, Brown SA, Elliot J, Grauer GF, Vaden S. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus State. *J Vet Internal Med.* 2005 may-jun; 19(3):377-85.
65. Ferreira RF, Jazbik CE, Brandão AA. Emergências Hipertensivas. *Rev Hosp Vet Ped Ern.* 2008 jul-dez; 8(2): 50-57.
66. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005 mar; 352(10):1011-1023.
67. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011 mar; 589(6): 1251-1248.

68. Semenza GL, Agani F, Booth G, Forsythe J, Iyer N, Jiang BH, et al. Structural and function-al analysis of hypoxia-inducible factor 1. *Kidney Int.* 1997 feb; 51(2): 553–55.
69. Nangaku M, Eckardt K. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.* 2006 jul; 26(4):261-8.
70. Chalhoub S, Langston C, Eatroff A. Anemia of renal disease what it is, what to do and what's new. *J fel med surgery.* 2011 sep; 13(9): 629-640.
71. Randolph JE, Scarlett J, Stokol T, MacLeod JN. Clinical efficacy and safety of recombinant canine erythropoietin in dogs with anemia of chronic renal failure and dogs with recombinant human erythropoietin-induced red cell aplasia. *J Vet Intern Med.* 2004 jan-feb; 18(1): 81-91.
72. Benchekroun G, Rosenberg D. Atypical canine and feline endocrinopathies. *VetFocus.* 2011; 21(1): 35-39.
73. Rocha J, Friedman E, Bosan W, Marco L. Diabetes Insipidus nefrogênico: Conceitos Atuais de Fisiopatologia e Aspectos Clínicos. *Arq Bras Endocrinol metab.* 2000 Aug; 44(4): 290-299.
74. Schmidt C, Emanuelli MP, Cargnelutti JF, Wolkmer P, Salbego FZ, Lopes ST. Diabete insípido central em um cão. *Cien rural.* 2009 jun; 39(3): 922-925.
75. Cohen M, Post GS. Water transport in the kidney and nephrogenic diabetes insipidus. *J vet Intern Med.* 2012 sep-oct; 16(5): 510-517.
76. Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocr and Metab.* 2012 oct; 97(10): 3426-3427.
77. Deen PM, Van Aubel RA, Van Lieburg AF, Van Os C. Urinary content of aquaporin 1 and 2 in nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol.* 1996 jun;7(6):836-841.
78. Takemura N. Sucessful long-term treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus in a dog. *J Small Anim Pract.* 1998 dec; 39(12): 592-594.