

Glomerulonefropatia em injúria renal aguda e doença renal crônica - Parte II - Diagnóstico e tratamento

Glomerulonephropathy in acute kidney injury and chronic kidney disease - Part II - Diagnosis and treatment

Daniela Bastos de Souza Karam Rosa – Médica Veterinária

Júlio César Cambraia Veado – Prof. Associado II – Escola de Veterinária (UFMG) cambraia@ufmg.br

Luiz Eduardo de Souza Tassini – Mestre em Medicina Veterinária (UFMG)

Tathiana Mourão dos Anjos – Doutoranda em Medicina Veterinária (UFMG)

Marthin Raboch Lempek – Residente em Clínica Médica de Pequenos Animais – Escola de Veterinária (UFMG)

Rosa DBSK, Veado JCC, Tassini LES, Dos Anjos TM, Lempek MR. Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação; 2015; 13(43); 70-79.

Resumo

Reconhecer a presença de uma glomerulonefropatia permite identificar uma grave condição de várias etiologias. Ela pode ter rara origem primária ou, mais comumente, ter origem secundária. Hipertensão arterial, hipertensão glomerular e glomerulonefrites são as principais causas de glomerulonefropatias, acarretando proteinúria, destruição tubular e glomerulosclerose. Identificá-la possibilita intervir, realizando tratamento que protege o animal, evitando, muitas vezes, insuficiência renal aguda ou mesmo doença renal crônica, ou se estas já se encontram instaladas no animal, minimiza a agressão e mesmo controla a progressão da doença.

Palavras-chave: proteinúria, hipertensão sistêmica, hipertensão glomerular, glomerulonefrites.

Abstract

Recognizing the presence of a glomerulonephropathy allows identifying a severe condition of various etiologies. It may have rare primary origin or, more commonly, have secondary origin. High blood pressure, glomerular hypertension and glomerulonephritis are the main causes of the glomerulonephropathies, causing proteinuria, tubular destruction and glomerulosclerosis. Identifying it allows step in, performing treatment to protect the animal, often avoiding acute renal failure or even, chronic kidney disease, or if they have already been installed in the animal, minimizing aggression and even controlling the progression of the disease.

Keywords: proteinuria, systemic hypertension, glomerular hypertension, glomerulonephritis.

Introdução

Glomerulonefropatias representam a forma mais prevalente de doença renal em cães e gatos, possuindo alto potencial para gerar lesões irreversíveis. Conhecer os métodos mais indicados para a detecção desta condição, bem como para seu tratamento, pode ser o ato decisivo para a sobrevivência

do paciente evitando, muitas vezes, a instalação de doença renal crônica adquirida.

O objetivo deste trabalho, continuidade da "Glomerulonefropatias em injúria renal aguda e doença renal crônica, parte I", publicada na edição 42, é apresentar propostas de identificação das glomerulonefropatias, sugerindo as melhores opções de diagnóstico, bem como as melhores condutas de tratamento.

Diagnóstico

- Abordagem do paciente

As glomerulonefropatias podem se manifestar de diferentes formas. Por se tratarem de afecções que comprometem a integridade dos glomerulos, classicamente, irão desencadear sinais que se relacionam a proteinúria. Sendo assim, o sinal mais evidente de uma glomerulonefropatia é formação de edema ou acúmulo de líquido em cavidades, como ascite, por exemplo, em virtude de importante hipoalbuminemia e instalação de desequilíbrio das “forças de Starling”. Em muitos casos não apresentam sinais clínicos evidentes, ou estes sinais são inespecíficos, estando mais relacionados à doença de base, que causou a glomerulonefropatia, visto que, em sua grande maioria elas são secundárias. Devido a esta complexidade o clínico deve, no momento da anamnese, procurar obter o máximo de informações, a fim de correlacionar o estado do paciente a uma afecção que possa, de forma secundária, causar glomerulonefropatia. Da mesma forma o exame clínico deve abranger a pesquisa do animal como um todo, não apenas procurando os sinais de edema, mas também, de doenças que podem culminar com uma glomerulonefropatia.

- Anamnese

A queixa principal do responsável pelo animal pode estar relacionada a edema ou ascite. Como grande parte das glomerulonefropatias tratam-se de glomerulonefrites causadas por deposição de complexo antígeno-anticorpo no interior de capilares glomerulares, é importante investigar a possibilidade de ocorrência de doenças infecciosas como leishmaniose, hemoparasitose, doença periodontal, piometra, leptospirose, tripanossomíase, dirofilariose, micoses sistêmicas. Processos inflamatórios crônicos, tais como, dermatites crônicas, artrites crônicas, pancreatites podem, também, causar glomerulonefrite. Deve-se também, pesquisar o uso de anti-inflamatórios, diuréticos, anti-hipertensivos e outros medicamentos para cardiopatias, bem como a ocorrência de cirurgias ou traumatismos, os quais podem alterar a hemodinâmica renal, acarretando também em uma glomerulonefropatia.

Hereditariedade, possibilidade de neoplasias, consumo hídrico, frequência da micção, aparência e volume da urina são itens que também merecem atenção (1,2,3).

- Exame clínico

Graves lesões glomerulares podem implicar no aparecimento de edema ou acúmulo de líquido em cavidades. Animais podem apresentar, ainda, apáticos, inapetentes, com vômito e diarreia, em virtude da instalação de insuficiência renal aguda. Por outro lado, muitas vezes ao exame clínico, não se detecta nenhuma evidência de glomerulonefropatia (2).

A informação de que muitas afecções podem causar uma glomerulonefropatia, estimula o clínico a identificar a causa da queixa e verificar o potencial desta afecção causar glomerulonefropatia.

Em casos de glomerulonefropatias discretas, porém persistentes, com o avançar da desordem, o paciente pode começar a apresentar alterações perceptíveis, geralmente decorrentes das complicações do problema. Edema de membros, ascite, como visto, além de, úlceras na cavidade oral, desidratação, hipertensão arterial, cegueira por descolamento de retina e sinais de tromboembolismo ou hemorragias, são condições nas quais o clínico deve estar alerta, pois sinalizam para a possibilidade de existência de uma glomerulonefropatia. A fim de confirmar que estes sinais clínicos estão relacionados a uma glomerulonefropatia, deve-se realizar exames complementares (2,4,5).

Exames complementares

- Urinálise

A urinálise, uroanálise ou urina rotina é o exame mais simples que pode nos dar a preciosa informação de que este animal apresenta proteinúria, importante sinal de alteração da permeabilidade dos capilares glomerulares, comum das glomerulonefropatias (2).

Na urinálise, a proteína é normalmente identificada por reação, em tiras reagentes, específica para análise de albumina. Entretanto, outras proteínas na urina podem causar interferência na reação, levando a um resultado considerado “falso positivo”. Caso o

sedimento urinário esteja normal, ou seja, não haja presença de sangue, leucócitos, cilindros, dentre outros, a ocorrência de proteinúria poderá estar relacionada à glomerulonefropatia. Em contrapartida, a proteinúria associada ao sedimento urinário anormal, conhecido como sedimento “ativo”, também é considerada “falso positivo”, visto que a reação nas tiras sofre interferência com os elementos anormais presentes no sedimento urinário (2,6).

A densidade urinária deve, também, ser levada em consideração para uma correta interpretação da concentração de proteínas na urina. A densidade urinária determina a concentração da urina, determinando a quantidade de solutos que nela estão contidos. Uma urina que apresente ++ de proteínas numa densidade de 1,010 demanda maior preocupação, do que uma urina que apresente as mesmas ++ de proteína, com uma densidade de 1,060.

Laboratórios podem apresentar resultados de proteína na urina, representados de duas formas diferentes: cruces ou concentração. Raramente fornecem o resultado nas duas representações. O quadro 1 apresenta a correlação entre as duas formas de apresentação dos resultados de proteína na urina.

Relação Proteína Creatinina urinária ou Razão

Presença de proteína na urina	Concentração de proteína na urina
Traços	até 20mg/dL
+ de proteína	30mg/dL à 90mg/dL
++ de proteína	100mg/dL à 400mg/dL
+++ de proteína	acima de 500mg/dL

Quadro 1 – Correlação das formas de apresentação dos resultados de proteína na urina

proteína creatinina urinária (RPC):

A RPC é usada para confirmar e quantificar a perda de proteína, albumina, na urina, sendo o exame que caracteriza, mais especificamente, o processo de injúria glomerular. São necessárias avaliações seriadas, em intervalos de tempo adequados, ao menos 3 mensurações, com intervalos de 2 semanas, a fim de confirmar a perda persistente de albumina e estimar a sua magnitude, tendo-se assim, uma ideia da gravidade da glomerulonefropatia (2,7,8,9,10,11,12,13).

A excreção renal oscila ao longo do dia, oscilando, portanto, a concentração de proteína na urina. A fim de melhor interpretar um valor elevado de proteína na urina de amostra, sua correlação com a creatinina

proteína na urina está próximo de 20mg/dL, e um valor médio da concentração de creatinina em torno 120 mg/dL. Realizando a divisão de 20 por 120, obtemos o valor de 0,17. Considera-se que o animal não proteinúrico é aquele que tem o valor de RPC menor que 0,2. Cabe lembrar que o resultado de RPC é um número adimensional, visto que as unidades serão “cortadas”, como resultado desta divisão.

No quadro 2 estão representados os valores de RPC relacionados a possíveis alterações.

Observa-se, analisando os resultados do quadro 1 que, RPC maior que 0,5 em cães, e maior que 0,4 em gatos identificam albuminúria, podendo esta ser de origem glomerular ou tubular. Taxas maiores que 2,0 são características das glomerulonefropatias, porém valores menores também ocorrem na doença Glomerular (7,8,11).

- Hemograma

Exames como o hemograma podem identificar alterações que, de forma indireta, permitem correlacionar afecções a glomerulonefropatias.

Anemia pode estar presente, em decorrência de uma doença primária que gerou a glomerulone-

Valor de RPC		Classificação
Cão	Gato	
<0,2	<0,2	não proteinúrico
0,2 - 0,5	0,2 - 0,4	ponto de corte
>0,5	>0,4	proteinúrico

Quadro 2 – Valores de RPC e sua correlação com a proteinúria. Adaptado de Littman et al. 2013

urinária, neutraliza o efeito do momento. Caso haja um incremento súbito da excreção, ocorrendo um aumento da concentração de proteína na urina, ocorrerá, também, um aumento da creatina urinária. Realizando a divisão entre estes dois valores, obtém-se um resultado, que em virtude de estar relacionado com um elemento de excreção completa: creatinina, representa o verdadeiro valor de proteína excretado. Assim, a RPC elimina efeitos do momento, transitórios, que apresentam baixa relevância.

Ao analisar um resultado de RPC, é importante avaliar os valores isolados da creatinina e da proteína urinária, para verificar se estes números apresentam coerência. Em condições normais, a concentração de

fropatia, bem como devido a uma azotemia importante, a qual pode provocar destruição de hemácias, alteração da função plaquetária, hemorragias (principalmente gastrointestinais), entre outros.

Leucopenia ou leucocitose pode estar presente nos casos de glomerulopatia aguda ou mesmo crônica, por causa séptica.

- Bioquímica sérica

Azotemia de origem renal sinaliza insuficiência renal excretora, e pode ser identificada em casos de glomerulonefropatia subclínicas crônicas ou agudas.

A identificação de hipoalbuminemia e sua correlação com proteinúria em um animal, é resultado que auxilia na comprovação que esta perda de proteína na urina é realmente uma albuminúria. O diagnóstico diferencial investigando insuficiência cardíaca congestiva grave com presença de edema, hemorragias, má nutrição, má absorção, doença hepática, neoplasias, entre outros é importante para descartar outras possibilidades desencadeadoras de hipoalbuminemia (4,13). A hipoalbuminemia acontece pelo fato de que o fígado não está conseguindo compensar a perda proteica na urina. Deve-se ressaltar que esta condição pode culminar com a instalação de sinais clínicos de edema e derrame de líquidos em cavidades.

Hipercolesterolemia pode ocorrer nos casos mais graves de hipoalbuminemia, uma vez que a baixa de albumina no sangue, estimula a síntese de proteínas hepáticas, entre elas o colesterol (lipoproteína), na tentativa de minimizar a diminuição da pressão oncótica. Quanto maior o grau de colesterolemia, menor é a quantidade de albumina no sangue (1,5). Sinais de proteinúria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e edema ou ascite confirmam o diagnóstico de Síndrome Nefrótica.

Em situações onde há estímulo a produção de anticorpos como em doenças infecciosas (leishmaniose, erlichiose) ou outro estímulo, pode-se identificar hiperglobulinemia. Nestas circunstâncias, animais com proteinúria podem estar acometidos de glomerulonefropatia imunomediada.

- Ultrassonografia

O exame de ultrassom de um animal com glomerulonefropatia pode identificar rins com arquitetura normal, com distinção e relação das regiões cortical e medular preservados; superfície e o tamanho dos rins podem estar normais; ou seja a arquitetura

do rim pode estar completamente preservada.

Em alguns casos, podem ser vistas alterações tais como: aumento do tamanho do órgão, aumento da ecogenicidade de região cortical, sinal de, além de outras possíveis causas, glomerulonefrite.

Caso o animal seja portador de DRC, sinais de diminuição ou perda de definição entre as regiões cortical e medular estarão presentes. Se este animal contrair uma afecção que cause glomerulonefropatia, ficará difícil determinar a sua existência.

Portanto, não é de se esperar que um exame de imagem venha contribuir com o diagnóstico de glomerulonefropatias.

- Biomarcadores urinários

Sabendo que a glomerulonefropatia, em algum momento, causará danos tubulares, visto que a albumina irrita a parede de células dos túbulos renais, a pesquisa de biomarcadores urinários, decorrentes destes danos, pode ser útil para avaliar o processo de evolução da glomerulonefropatia. São marcadores de danos tubulares: GGT (Gama-Glutamil Transferase), NAG (N-Acetil- β -D-Glucosaminidase), α 1 e β 2-microglobulinas, RBP (Retinol Binding Protein), Cistatina C, KIM-1 (Kidney Injury Molecule), NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), Interleucina -18 e FABPs (Fatty Acid-Binding Protein). Na prática, apenas a GGT urinária pode ser medida e seu resultado pode sinalizar dano de células tubulares. Laboratórios de Anatomia Patológica já vem oferecendo esta medida na rotina de seus serviços (8,14,15).

- Outras avaliações

Medidas da pressão arterial (PA) são importantes pois a hipertensão sistêmica (HS) pode ser, tanto uma causa, quanto uma consequência da glomerulonefropatia. Quando a hipertensão é primária ela pode levar a uma hipertensão glomerular, com consequente proteinúria e estresse glomerular que culmina em uma glomerulonefropatia. Por outro lado, em pacientes com pressão arterial normal, glomerulonefropatia ativa o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), podendo aumentar a PA tornando assim o animal hipertenso.

A hipertensão sistêmica tem sido relatada em 80% dos cães com doença glomerular. A PA deve ser medida em todos os cães e gatos que apresentarem glomerulonefropatia (1).

Pelo menos 5 medidas devem ser realizadas, sendo o valor mais alto e o mais baixo da pressão sistólica descartado. O valor final deve ser determinado pela média dos três outros valores, desde que a diferença entre um e outro não exceda a 20 mmHg. Habitualmente realiza-se 2 sessões de medidas separadas por 30 minutos ou mais (16). Segundo o Consensus Statement de 2013, o ideal é que sejam realizadas pelo menos duas sessões de medidas, em dias diferentes. Caso haja hipertensão, devem-se avaliar as possíveis causas, se primárias ou secundárias.

Exame histopatológico do rim, de amostra obtida por biópsia, deve ficar restrito a poucos casos que justifiquem, verdadeiramente, a realização deste procedimento que apresenta alto risco ao paciente, e que é contra indicado em pacientes com problemas de coagulopatia, que tenham apenas um rim ou que apresentem afecções purulentas, como por exemplo, nas pielonefrites. Além destas restrições deve-se lembrar que trata-se de procedimento de alto custo (1,17).

O estabelecimento da IVRPS (International Veterinary Renal Pathology Service) e da UVNS (Utrecht Veterinary Nephropathology Service) viabilizou a adoção e familiarização com os métodos usados pelos médicos nefropatologistas, possibilitando estabelecer 3 amplas categorias de doenças renais proteinúricas em cães: ICGN (glomerulonefrite por imuno-complexo), amiloidose e non-ICGN (glomerulonefropatia não imuno-mediada). Uma vez estabelecido o tipo da glomerulonefropatia, pode-se associar os achados histopatológicos específicos com as manifestações clinicopatológicas da doença e a provável evolução do paciente, permitindo uma melhor compreensão do processo, aperfeiçoando, desta forma, o manejo e a precisão quanto ao tratamento e prognóstico (18).

Seu uso ainda é pouco frequente devido às potenciais complicações, pequena quantidade de centros especializados para realização do procedimento e também pela recusa por parte dos proprietários devido ao custo do procedimento (17,18).

Testes para desordens imunomediadas podem ser usados na tentativa de auxiliar no diagnóstico das mesmas (ex: lúpus eritematoso sistêmico), nas quais a doença glomerular é parte de uma desordem imunomediada multissistêmica. Em casos de febre de origem indeterminada – especialmente aquelas intermitentes, claudicação, edema de articulações de origem não infecciosa, poliartrites, anemia acompanhada por alterações sugestivas de

processo hemolítico (ex: esferócitos, poiquilocitose), trombocitopenia e certas lesões dermatológicas, acompanhados de albuminúria, a realização de testes para vários autoanticorpos (ex: ANA-anticorpo antinuclear, teste de Coombs, fator reumatóide) é importante para a investigação da doença de base. Este diagnóstico deve ser feito levando-se em consideração o peso das evidências (múltiplos achados sugestivos) e não apenas um único achado (4).

Tratamento

Identificada a albuminúria, é importante, antes de instituir o tratamento, determinar a causa desta proteinúria. Uma delas seria à lesão do endotélio dos capilares glomerulares; geralmente por deposição de complexo antígeno/anticorpo em decorrência de causas infecciosas ou inflamatórias. Outra causa de albuminúria é relativa ao processo de hipertensão glomerular em função da condição de doença renal crônica (7). Além disto, pode-se ter proteinúria em decorrência de hipertensão arterial sistêmica. Pelo fato da proteinúria ter diferentes causas, deve-se determinar se o quadro está relacionado a um processo agudo ou crônico, uma vez que os tratamentos são diferentes podendo, inclusive, prejudicar ao invés de beneficiar o paciente. Esta diferenciação é possível de ser feita correlacionando várias informações da anamnese, exame clínico e exames complementares.

O tratamento deve ser considerado sempre que a RPC for persistente e $>0,5$ (no cão) e $>0,4$ (no gato). Em geral, a redução da RPC para um número menor que 0,2 (ou a redução de 50% ou mais do seu valor) deve ser considerada uma evidência do sucesso terapêutico (19). Embora esta informação esteja na literatura, ela pode ser considerada muito precisa e generalista. Algumas situações onde se evidencia RPC em ponto de corte, tanto em cães quanto em gatos, associado a hipoalbuminúria (mesmo discreta) e cilindros hialinos ou epiteliais na urina, bem como GGT urinário aumentado, por exemplo, já exige tratamento. O clínico deve ficar atento a sinais discretos; acreditar que pequenos danos persistentes podem levar a um grande dano, degenerativo e irreversível: DRC. É assim que muitas DRC adquiridas se instalam – de forma silenciosa!

Pelo fato de que glomerulonefropatias podem estar envolvidas com diversas causas, o clínico deve, por meio de literatura complementar, investigar se seu pa-

ciente, acometido de uma determinada afecção, poderia estar também diante de uma glomerulonefropatia.

Devido à quase totalidade das glomerulonefropatias serem secundárias, tratar o problema primário é fundamental para a possível recuperação da injúria glomerular (2).

- Tratamento da glomerulonefropatia aguda

O tratamento desta condição começa pelo tratamento da causa, possibilitando, muitas vezes, a interrupção da agressão glomerular, evitando o surgimento de um quadro insuficiência renal. O clínico deve acreditar que várias afecções podem causar danos glomerulares e que estes danos podem levar a quadros de insuficiência funcional renal.

Quando o problema já avançou e há manifestação de uremias, desidratação, distúrbios eletrolíticos, oligúria ou anúria, vômito, entre outros, ou seja, já cursando com insuficiência renal aguda, um tratamento suporte deve ser instituído, o mais rapidamente possível, sobre pena de risco de morte do animal. Neste caso, deve-se (13,20).

- Corrigir a hidratação e melhorar a perfusão renal com fluido intravenoso, observando o débito urinário e medindo a taxa de filtração glomerular para, caso necessário, introduzir terapia com diuréticos, como manitol ou furosemida, ou ainda, associação com dopamina;
- Suspender o uso de drogas potencialmente nefrotóxicas;
- Controlar o vômito com protetores de mucosa gástrica (cimetidina, ranitidina, omeprazol, sucralfato) e ou com drogas de ação central (metoclopramida, clorpromazina, ondansetrona, maroptante);
- Estar alerta para o desenvolvimento de acedose metabólica, além de monitorar a possibilidade de arritmia e ou bradicardia (devido à hipercalcemia), providenciando as correções necessárias;
- Em caso de úlceras na cavidade oral ou necrose de ponta de língua o tratamento deve ser realizado a base de antisséptico bucal (ex: clorexidina 0,5%) além de anestésico tópico para facilitar a ingestão de alimento.
- Nas azotemia graves, lançar mão de ceoanálogos.
- Pelo fato de que muitas afecções que desencadeiam quadros de IRA cursarem com estímulo a produção de anticorpos e, conseqüentemente, de-

envolver formação de imunocomplexos, para muitas delas, estimula-se imunossupressão, para minimizar a glomerulonefrite, consequência altamente indesejada desta condição.

- Tratamento da glomerulonefropatia crônica

Quando não é possível tratar a glomerulonefropatia aguda em tempo hábil (difícil determinar este tempo), há o risco de que o processo evolua para DRC. Neste caso, como há uma quantidade reduzida de néfrons funcionais, o sangue que chega até os glomérulos, gera uma sobrecarga hemodinâmica sobre os mesmos, caracterizando a hipertensão glomerular. Com a hipertensão glomerular, ocorre passagem “forçada” da albumina pelos capilares glomerulares, desencadeando uma albuminúria. Ao atingirem o seguimento tubular, albuminas tentam reentrar pela parede das células dos túbulos renais, causando irritação à parede destas células e desencadeando processo inflamatório, com derrame de fibrina e conseqüente formação de cicatrizes tubulares. A hipertensão glomerular causa ainda, estresse ao endotélio do glomérulo, provocando inflamação e aumento da espessura do vaso, diminuição da TFG e, por fim, destruição glomerular - glomerulosclerose. Perdendo-se um glomérulo perde-se um néfron, bem como, perdendo-se um túbulo, perde-se, também, um néfron, em virtude da interdependência destas estruturas, conhecidas como “unidade funcional do rim”. Glomerulosclerose e proteinúria são considerados os fatores causadores de progressão da DRC (7,21).

A abordagem terapêutica neste caso tem como objetivo propiciar condições adequadas para que os rins possam desempenhar suas funções da melhor forma possível, minimizando a sobrecarga sobre os glomérulos remanescentes e desacelerando a perda de néfrons ainda funcionais.

O tratamento conservador da DRC vem se mostrando promissor para o controle da progressão da doença. Ele visa controlar a hipertensão glomerular, que se mostra um “vilão” na DRC. Os pilares para este tratamento são: dieta especial (a chamada dieta renal), uso de ômega3 (preferencialmente associados a antioxidantes), além de drogas que podem diminuir a pressão glomerular, minimizando assim o estresse sobre o glomérulo e a proteinúria. O monitoramento da pressão arterial sistêmica permite identificar a necessidade de instituição de outras drogas anti-hipertensivas, se necessário (21).

Dieta

A dieta adequada para o cão DRC é aquela que tenha proteína restrita e modificada, seja controlada em sódio e fósforo e acrescentada de ácidos graxos essenciais, vitaminas e antioxidantes (22).

Dietas modificadas em proteínas têm como objetivo reduzir a pressão intraglomerular, a magnitude da proteinúria e a taxa de produção de toxinas urêmicas (19).

A restrição do sal aumenta a eficácia anti-hipertensiva e os efeitos hemodinâmicos renais de alguns agentes anti-hipertensivos em cães, particularmente aqueles que interferem com o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) (19).

Ácidos graxos essenciais – ômega 3 e 6

A suplementação com ácidos graxos essenciais pode melhorar a TFG, além de oferecer renoproteção a longo prazo, pois contribui com efeito anti-inflamatório, diminuindo assim o processo de glomeruloesclerose (22,23).

- Inibidores da enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II - IECA

Estudos da área médica humana comprovam que diminuir a hipertensão glomerular reduz a albuminúria, e muitos destes estudos revelam que intervir no SRAA é a maneira mais eficaz de se conseguir isto. Os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA) e Bloqueadores de Receptores de Aldosterona, vem sendo estudados no homem e em animais revelando serem eficazes no controle da hipertensão glomerular, amenizando a proteinúria e a glomeruloesclerose (19,21,24).

O efeito destes compostos sobre a pressão glomerular representa, na medicina humana, uma forma de controlar a progressão de uma DRC já instalada, tendo sido suficiente para desencadear a criação de uma área de estudos que recebeu nomenclatura própria: Renoproteção (25).

O controle da pressão glomerular no homem, com o emprego dos IECA e dos bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), permitiu o aumento da expectativa de vida que era de 2 a 3 anos para 8 a 10 anos.

Surge, então, diante de uma atmosfera desanimadora da degeneração glomerular e de uma albuminúria sem controle, a possibilidade de dominar esta grave, e até então incontrolável, sequela.

Os IECA diminuem a hipertensão da arteríola eferente, diminuindo sua resistência, provocando um decréscimo da pressão glomerular. Diminuindo-se a pressão glomerular, diminui-se a proteinúria e a incidência de glomeruloesclerose. Este efeito benéfico é confirmado em diversos estudos com humanos.

Por causarem diminuição da pressão glomerular, os IECA diminuem também, a filtração do glomérulo e podem, conseqüentemente, diminuir a excreção renal. Esta diminuição da excreção pode ocasionar azotemia, podendo gerar como efeito colateral, a instalação de um quadro de uremia. Curiosamente temos um medicamento que “é bom para os rins” e que pode causar “insuficiência renal”. Por este motivo os IECA são contraindicados em casos injúria renal aguda, em pacientes com DRC descompensada ou naqueles com DRC estágio IV (IRIS), uma vez que a TFG já se encontra consideravelmente comprometida nestas situações (24).

Sugere-se aqui o uso de benazepril, na dose inicial de 0,25mg/kg/dia. Caso RPC, avaliado depois de 30 dias de tratamento, continue acima de 0,5 em cães e de 0,4 em gatos, pode-se aumentar a dose o quanto necessário (0,5mg/kg/dia, 0,75mg/kg/dia ou até mesmo 1,0mg/kg/dia) até a dose máxima que o animal suporte sem apresentar incremento da azotemia, ou hipotensão sistêmica (24).

- Bloqueadores de Receptores de Angiotensina (BRA)

Os BRA bloqueiam os receptores tipo I para angiotensina II, diminuindo, conseqüentemente, a produção de angiotensina II. Agem, portanto, com resultado semelhante aos IECA. Losartan, Telmisartan, Irbesartan, são exemplos de BRA. São bem estudados em homens e mulheres com doença glomerular, porém, ainda pouco estudados em cães e gatos. Há evidências, não científicas, de que o losartan tenha um efeito antiproteinúrico em cães, particularmente quando combinado com IECA. O telmisartan é mais lipofílico, tem uma meia vida maior que o losartan, além de uma alta afinidade por receptores de angiotensina I e dissocia-se mais lentamente quando comparado ao losartan. Por isso, os efeitos bloqueadores do telmisartan parecem mais eficazes (20). Em cães normais, telmisartan (1mg/Kg PO q24h) bloqueou mais efetivamente a resposta pressora à administração intravenosa de angiotensina I que o enalapril (0,5 mg/Kg PO

q12h) segundo Hanford C, Coleman A, Schmiedt C, Brown S: observações não publicadas, 2013.

- Terapia combinada de IECA com BRA

O bloqueio do SRAA pode ser mais eficiente quando há a combinação entre os dois tipos de drogas, apesar de ainda não ser total. Estudos em pessoas têm sugerido que essas drogas possam ter uma ação sinérgica na redução da proteinúria. Além disso, pode-se reduzir a dose de cada um deles, quando se associa as duas drogas, diminuindo a possibilidade de efeitos colaterais. Estudos controlados são necessários para determinar se os efeitos antiproteinúricos dos IECA e BRA, associados, são realmente otimizados.

- Bloqueadores de receptores de aldosterona

Pessoas com alta concentração de aldosterona circulante, e que fazem uso de um bloqueador de receptor de aldosterona, tem diminuição na proteinúria. Em humanos, o eplerenone apresenta menos efeitos colaterais endócrinos. Já em cães, a espironolactona parece ser a que produz menos efeitos colaterais, porém há poucos dados publicados que comprovem a eficácia desta droga no manejo da doença glomerular nesta espécie.

Monitoramento da terapia com inibidores do SRAA

Como os inibidores do SRAA podem provocar diminuição na TFG, a indicação de uma destas drogas, ou mudanças na dosagem das mesmas, deve ser monitorada de perto, com avaliações diárias do estado de ânimo e apetite do paciente. Em caso de alteração, a dose deve ser reavaliada.

Após um tempo de instituída a terapia com inibidor do SRAA (2 a 4 semanas), deve-se verificar se o tratamento está alcançando o efeito terapêutico desejado, ou seja, se a RPC diminuiu sem piora considerável da função renal, sem aumento preocupante do potássio sérico e sem a ocorrência de hipotensão, sendo este último efeito colateral, pouco provável de ocorrer com estas drogas.

Os limites toleráveis de creatinina sérica nos DRC estágio IRIS I ou II são <30% acima do valor de referência e nos DRC estágio III <10% acima do valor de referência. Já o limite tolerável de potássio é $\leq 6,0$ mmol/L. Cães com concentrações séricas de potássio maiores que 6,0mmol/L devem ser monitorados de perto, e a realização de eletrocardiograma

é indicada para avaliar possíveis disfunções cardíacas. Naqueles cães em que as concentrações séricas de potássio forem maiores que 6,5mmol/L, o tratamento deve ser modificado. Esta modificação pode ser feita reduzindo a dosagem do IECA ou do BRA, descontinuando a administração de espironolactona ou administrando quelantes de potássio (19).

Se o objetivo de redução na RPC não é alcançado, mas a concentração plasmática de potássio é <6,0mmol/L e a função renal está dentro do limite tolerável, a dosagem do IECA pode ser aumentada a cada 4 a 6 semanas, mas com muita cautela. Se a redução da RPC não é alcançada até uma dosagem de 1mg/Kg/dia de benazepril, por exemplo, é aconselhado adicionar um BRA. Um BRA pode ser usado como monoterapia se o cão for intolerante ao IECA (19).

Monitoramento da Pressão Arterial (PA)

Uma vez que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) crônica causa injúrias, o seu tratamento visa minimizar ou prevenir lesões renais, oculares, cerebrais e no sistema cardiovascular. Embora a HAS pareça ser mais prevalente em estágios avançados da DRC, ela pode estar presente em qualquer estágio da doença (19,26).

É importante, antes da instituição de tratamento para HAS, determinar condições que podem causar aumento da pressão sanguínea, identificar a existência de danos a órgão alvo (DOA) e determinar se há alguma condição concorrente, aparentemente não relatada, que possa complicar a terapia anti-hipertensiva.

O Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM) e a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) recomendam que a PA seja categorizada com base no risco de futuro DOA.

Deve-se instituir tratamento em pacientes onde a mensuração confiável da PA indique pressão sistólica >160mmHg ou diastólica >100mmHg (categoria AP2 ou >). A terapia anti-hipertensiva deve ser individualizada para cada paciente e suas condições atuais. O objetivo do tratamento deve ser reduzir, ao máximo, o risco de DOA, e abaixar significativamente a proteinúria (RPC <0,5 ou redução de 50% ou mais na RPC). Exceto em uma crise hipertensiva, na qual está presente um severo dano ocular ou ao sistema nervoso central, a redução drástica da hipertensão não é uma emergência, devendo, preferencialmente, diminuir a PA gradualmente ao longo de várias semanas (19).

Inibidores do SRAA, além de serem antiproteinúri-

Sistólica	Diastólica	Risco de futuro DOA	Estágio da PA
<150	<95	Nulo ou mínimo	Ap0
150-159	95-99	Baixo	Ap1
160-179	100-119	Moderado	Ap2
≥120	≥120	Alto	Ap3

Quadro 3 - Estágio da PA em cães e gatos baseado no risco de futuro DOA. - Adaptado de Littman et al. 2013.

cos, reduzem ligeiramente a PA (~10-15%). Se a hipertensão é identificada em um cão com doença glomerular que não está recebendo IECA ou BRA, a instituição de um IECA é o primeiro passo a ser tomado.

Se o inibidor do SRAA não age efetivamente sobre a PA, deve-se aumentar a dosagem ou adicionar uma segunda droga. Normalmente adiciona-se um bloqueador dos canais de cálcio (BCC) sendo a amlodipina o mais comumente indicado. Amlodipina é um agente antihipertensivo efetivo tanto em cães quanto gatos com DRC, provocando a dilatação da arteríola aferente, apresentando poucos efeitos colaterais, com início de ação, relativamente rápido. É prescrita na dose de 0,625mg/gato com menos de 4 kg e 1,25mg/gato com mais de 4 kg e a dose pode ser dobrada, se necessário. Em cães, a dose recomendada é de 0,1 a 0,5mg/kg, administrada a cada 24 horas, normalmente combinada com IECA (27). Há outras classes de BCC como a efonidipina e a clinidipina os quais são possíveis dilatadores mais efetivos da arteríola eferente, quando comparados à amlodipina, mas ainda não foram testados em cães com doença glomerular (19).

Quanto maior o grau da doença glomerular, maior deve ser a frequência de monitoramento da PA, no paciente cuja terapia antihipertensiva é instituída ou modificada, objetivando determinar a existência de algum efeito adverso. A terapia com antihipertensivos deve sempre ser ajustada para baixo em casos de aumento na creatinina sérica maior que 30%, ou diminuição da PA para menos que 120/60 mmHg (associada a sinais clínicos de fraqueza ou síncope). Como os sinais da progressão de dano em órgãos alvo podem ser sutis, a PA deve ser monitorada, de perto, o tempo todo, em pacientes recebendo terapia antihipertensiva, mesmo que a hipertensão esteja aparentemente controlada (19,26).

Diuréticos normalmente não são usados em cães com DRC, mas podem ser úteis especialmente em pacientes com hipertensão e síndrome nefrótica ao mesmo tempo (19).

Em relação à possibilidade de tromboembolismo, não há evidência baseada em estudos clínicos que estabeleçam recomendações de quando intervir ou de quais drogas usar para preveni-lo em cães com glomerulonefropatia. O protocolo ideal de uso da aspirina é desconhecido e ainda não foi feita uma avaliação apropriada do impacto de baixas doses (1 - 5 mg/Kg/dia) sobre as plaquetas dos cães, mas mesmo assim, é usado (19).

Quando a estabilidade do paciente é alcançada com o tratamento instituído, a RPC, urinálise, pressão arterial sistêmica (PAS) e as concentrações séricas de albumina, creatinina e potássio devem ser monitorados pelo menos a cada 3 meses (19). Além disso, deve-se estar atento para a ocorrência de danos em órgãos alvo.

Considerações finais

Animais portadores de hemoparasitose, leishmaniose, piometra, doença periodontal, doenças autoimunes, dermatites crônicas, entre outras, são candidatos em potencial a desenvolverem glomerulonefropatias.

Uma vez que o marcador mais precoce de uma injúria glomerular é a proteinúria, deve-se dar a devida atenção ao exame de urina, o qual irá acusar a presença ou não de proteína. Detectada a proteinúria, o exame de urina ainda auxilia na determinação da origem da mesma avaliando-se a presença ou não de elementos anormais no sedimento.

Caracterizada a proteinúria de origem renal, o exame da relação proteína creatinina urinária contribui para qualificar e quantificar com maior precisão a albuminúria. É marcador de injúria glomerular e marcador precoce de insuficiência renal.

O tratamento requer prudência por parte do clínico, pois existe a necessidade de planos terapêuticos individualizados, com ajustes baseados na severidade da proteinúria (magnitude) e em outros

fatores do paciente em questão.

O reconhecimento de algumas doenças concorrentes, mesmo que não sejam a verdadeira causa de base (ex: distúrbios dermatológicos, gastrointestinais, problemas cardiovasculares), é importante para a estratégia de manejo da glomerulopatia pois podem necessitar de dietas ou drogas que venham a ser contraindicadas no caso da nefropatia.

Quando adequadamente conduzido, o tratamento nos estágios iniciais da glomerulonefropatia aguda, geralmente propicia a remissão do problema, sem ocasionar danos irreversíveis. Já nos casos agudos mais avançados, mesmo que se institua o tratamento adequado, pode ocorrer o óbito do animal ou então ele sobrevive, mas desenvolve doença renal crônica. Nesta situação, um correto tratamento conservador pode fazer com que a progressão DRC seja lenta o bastante para que o animal tenha qualidade de vida e longevidade.

Tão importante quanto o diagnóstico precoce, é o conhecimento das formas de manejo e de tratamento do paciente com glomerulonefropatia a fim de que a terapia seja devidamente indicada, evitando equívocos, principalmente em relação ao uso dos inibidores do SRAA, como é o caso dos IECA.

Desta forma, o prognóstico para cães e gatos apresentando glomerulonefropatia é bastante variável e baseado numa combinação de fatores ligados, não só ao paciente, como também à habilidade do clínico para o reconhecimento precoce da condição e indicação do tratamento adequado para cada caso.

Referências

- Vaden SL. Glomerular Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of Internal Medicine. 6ª ed. Editora Elsevier Saunders; 2009. 2:1786-1799.
- Veado JCC. Injúria Renal Aguda. In: Roza M, Oliveira ALA, De Nardi AB, Silva RL (Org.). Dia a dia. Tópicos selecionados em especialidades veterinárias. 1ª ed. Curitiba: MedVet; 2013. 324-325.
- Segev G. Infections renal disease in dogs. Veterinary Focus. 2013; 23 (3): 28-33.
- Littman MP, Dammet S, Grauer GF, et al. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. J Vet Intern Med. 2013; 27:19-26.
- Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA. Diseases of the Glomerulus. In: Canine and Feline Nephrology and Urology. 2ª ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; 2011. 218-239.
- Grauer GF. Measurement and Interpretation of Proteinuria and Albuminuria 2013. Disponível em www.iris-kidney.com; acessado em fev.2015.
- Rosa DBSK, Veado JCC, Tassinari LES, Anjos TM, Lempek MR. Glomerulonefropatia em injúria renal aguda e doença renal crônica. Parte I – Caracterização. MedVet – Revista Científica de Medicina Veterinária. 2015, 42(12): 408-414.
- Freitas GCF, Veado JCC, Carregaro AB. Testes de Avaliação de Injúria Renal Precoce em Cães e Gatos. Semina. 2014, jan/fev; 35 (1): 411-426.
- Lees GE, Brown SA, Elliott J, et al. Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). J Vet Intern Med. 2005;19: 377-385.
- Brown SA. Importance of Proteinuria: Advances in Diagnosis and Treatment [internet]. Orlando: Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference; 2005. Disponível em: www.iris-kidney.com.
- Grauer FG. Canine Glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. Journal of Small Animal Practice. 2005, out; 46: 469-478.
- Nelson RW, Couto CG. Medicina Interna de Pequenos Animais. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2010. 1468 p.
- Veado JCC, Santos KKF, Tathiana M dos A. Injúria renal aguda. In: Santos KKF, editora. Guia Prático de Nefrologia e Urologia em cães e gatos. Rio de Janeiro: L.F. Livros; 2014. p. 23-32.
- Veado JCC, Melo MB, Rocha DF, et al. Marcadores enzimáticos urinários: avaliadores precoces de doença renal. XXIV Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA; 2003, Belo Horizonte, Brasil. Belo Horizonte, 2003.
- Segev G. Overview of biomarkers in acute kidney injury. Advanced Renal Therapies Symposium; 2012 feb 21-24; New York, USA. New York: 2012. 12-16.
- Brown SA. Hypertension [internet]. Athens: IRIS International Renal Interest Society; 2013. Disponível em www.iris-kidney.com/education/hypertension.shtml
- Costa PRS, Veado JCC, Araújo RB, et al. Biópsia renal em cães. In: XXIV Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 2003, Belo Horizonte. XXIV Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 2003. Belo Horizonte, 2003.
- Cortadellas O. Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina. 2ª ed. São Paulo (SP): MedVet; 2011. 246 p.
- Veado JCC. Injúria renal aguda. In: Roza M, Oliveira ALA, De Nardi AB, Silva RL. Editores. Dia a dia, tópicos selecionados em especialidades veterinárias. Curitiba: MedVet; 2013. p. 324-325.
- Brown S, Elliott J, Francey T, et al. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. J Vet Intern Med. 2013; 27: 27-43
- Anjos TM, Araújo RB, Veado JCC, et al. Doença renal crônica: atualidades. Revista CFMV. 2014, 62: 36-38.
- Veado JCC, Carvalho YM. Abordagem nutricional na doença renal crônica. In: Jericó MM, Neto JPA, Kogika MM (Org.). Tratado de Medicina Interna de cães e gatos. 1ª ed. São Paulo: Gen Grupo Editorial Nacional; 2015. 359-362.
- Tassinari LES, Veado JCC, Valle PG, et al. Ômega - 3 como terapia renoprotetora da doença renal crônica. In: Simpósio Internacional de Nefrologia e Urologia - SINUV, 2011, Porto de Galinhas, Brasil. Porto de Galinhas, 2011.
- Veado JCC, Tassinari LES, Piacesi TMA, et al. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina na Nefrologia. In: Simpósio Internacional de Nefrologia e Urologia - SINUV, 2011, Porto de Galinhas, Brasil. Porto de Galinhas, 2011.
- Veado JCC, Oliveira J, Melo MB, et al. Renoproteção e a Medicina Veterinária. In: II Congresso Mineiro ANCLIVEPA; 2005; Belo Horizonte, Brasil. Belo Horizonte, 2005
- Nunam MT, Oliveira J, Veado JCC. Hipertensão na doença renal em cães e gatos: diagnóstico tratamento. In: III Congresso ANCLIVEPA, 2006, Belo Horizonte, Brasil. Belo Horizonte, 2006.
- Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. J Vet Emergency and Critical Care. 2013; 23 (2): 205-215.

Recebido para publicação em: 30/06/2015.

Enviado para análise em: 03/07/2015.

Aceito para publicação em: 06/07/2015