

DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES

Layla Livia de QUEIROZ¹, Maria Clorinda Soares FIORAVANTI²

¹. Mestranda. Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil. laylalivia@hotmail.com – autor para correspondência

² Professora Doutora da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil.

Recebido em: 12/04/2014 – Aprovado em: 27/05/2014 – Publicado em: 01/07/2014

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) resulta em perda definitiva de grande parte da função renal, resultando, dentre inúmeras outras consequências, no aparecimento de distúrbios endócrinos tanto relacionados com hormônios produzidos diretamente pelos rins, quanto por hormônios regulados por eles. O hiperparatireoidismo secundário renal (HSR) é um importante distúrbio endócrino que ocorre como uma complicação da DRC devido à redução da produção de calcitriol pelos rins e a retenção de fósforo por falha na função renal. A prevenção do HSR é o próprio tratamento adequado da DRC e tem como finalidade prevenir as consequências do HSR como a osteodistrofia fibrosa, conhecida como “mandíbula de borracha” e a calcificação de tecidos moles. As deficiências de calcitriol e de eritropoietina também são importantes endocrinopatias causadas pela DRC e que precisam ser corretamente diagnosticadas e tratamento adequado a fim de evitar a mortalidade precoce dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Calcitriol, caninos, eritropoietina, hiperparatireoidismo.

ENDOCRINE DISTURBS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN DOGS: A REVIEW

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) results in permanent loss of a large part of renal function, resulting, among many other consequences, the appearance of endocrine disorders, some directly related to hormones produced by the kidneys and by hormones regulated by them. Renal secondary hyperparathyroidism (RSH) is a major endocrine disorder that occurs as a complication of CKD due to reduced production of calcitriol by the kidneys and phosphorus retention by renal failure. Prevention of RSH is the proper treatment of CKD itself and aims to prevent the consequences of HSR as fibrous osteodystrophy, known as "rubber jaw" and soft tissue calcification. Deficiencies of calcitriol and erythropoietin are also important endocrinopathies caused by CKD and need to be properly diagnosed and appropriate in order to prevent early mortality of patients treatment.

KEYWORDS: Calcitriol, canines, erythropoietin, hyperparathyroidism.

INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos complexos e multifuncionais dos animais e do homem. Suas inúmeras funções interferem diretamente com a homeostase do organismo e alterações no seu funcionamento podem acarretar consequências graves.

As principais funções dos rins são: excretora, regulatória, catabólica e endócrina. A função excretora encarrega-se do controle de inúmeros solutos por meio da taxa de filtração glomerular (ureia e creatinina, por exemplo); a função regulatória cuida dos balanços hídrico, eletrolítico e ácido base; a função catabólica pode ser exemplificada pela degradação de pequenos peptídeos (muitos hormônios, por exemplo, a gastrina) e a função endócrina com a produção dos hormônios como a eritropoietina e o calcitriol (CHEW et al., 2012).

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por deficiência estrutural ou funcional irreversível dos rins que perdura por tempo prolongado (três meses ou mais) (POLZIN, 2011; BARTGES, 2012). A causa da DRC geralmente é difícil de determinar, mas as mais comuns no cão são as doenças glomerulares primárias (NELSON & COUTO, 2010).

O início da DRC é assintomático, dificultando o diagnóstico precoce desses pacientes. Nas fases iniciais da DRC ocorre redução na taxa de filtração glomerular (TFG), que ainda não ocasiona falha detectável na excreção de produtos nitrogenados; ao contrário do que ocorre na insuficiência renal crônica (IRC) na qual 75% ou mais dos néfrons encontram-se afuncionais (RODRÍGUEZ, 1995) com detecção de azotemia e exclusão de causas pré e pós-renais (POLZIN, 2013).

A DRC é a doença degenerativa mais comum em cães e gatos, a terceira causa mais comum de morte em cães e a segunda em gatos com doenças crônicas (CHEW et al., 2012), portanto o estudo aprofundado dessa doença e dos seus desdobramentos para a saúde dos animais é de extrema importância.

É possível estabelecer a severidade da DRC de acordo com os critérios propostos pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS, 2009) que distingue os seguintes estádios para cães:

- Estádio I: animal não-azotêmico. Geralmente não são observados sinais clínicos, mas devem existir outros indícios de doença renal como perda da capacidade de concentração urinária, proteinúria persistente e alterações perceptíveis em exames de imagem ou biópsia renal. Creatinina < 1,4mg/dL;
- Estádio II: animal apresenta azotemia renal discreta. Os sinais clínicos podem estar presentes ou não. Pode haver proteinúria e/ou hipertensão arterial sistêmica. Creatinina entre 1,4 – 2,0mg/dL;
- Estádio III: animal apresenta azotemia renal moderada devido ao declínio da taxa de filtração glomerular e sinais de uremia. Creatinina entre 2,1 – 5,0mg/dL;
- Estádio IV: animal apresenta azotemia renal severa. Sinais clínicos referentes ao quadro de síndrome urêmica. Creatinina > 5,0mg/dL.

Os distúrbios endócrinos são todos aqueles que envolvem falha no funcionamento ou produção de hormônios. Como os rins desempenham funções diversas, na DRC ocorre o desencadeamento de alguns distúrbios endócrinos de grande importância para a saúde e sobrevivência dos cães.

Animais com DRC apresentam redução na produção dos hormônios eritropoietina e calcitriol em consequência da redução da massa renal funcional (NELSON & COUTO, 2010). Outro distúrbio endócrino decorrente da DRC é o hiperparatireoidismo secundário renal (HSR) que agrava a doença renal e aumenta a mortalidade nos animais e no homem (SEGEV et al., 2008). O HSR ocorre devido à hiperfosfatemia ocasionada pela diminuição da excreção de fosfato pelos rins

(McGROTTY, 2008) e também como consequência da redução na síntese do calcitriol (RODRÍGUEZ, 1995).

No ser humano está bem demonstrada a relação entre a DRC e outros problemas endócrinos, como alterações dos hormônios do crescimento, sexuais, da tireoide, prolactina e cortisol (NIEMCZYK et al., 2012). No entanto estas alterações não estão adequadamente documentadas nos cães.

Com esta revisão objetivou-se discorrer sobre os principais distúrbios endócrinos que ocorrem em cães devido à doença renal crônica, apresentando suas causas, consequências e importância na medicina de pequenos animais.

REVISÃO DE LITERATURA

Hiperparatireoidismo secundário renal (HSR)

Introdução ao HSR

Os cães possuem quatro glândulas paratireoides localizadas nos polos das glândulas tireoides, as quais secretam hormônio paratireoideo (PTH), que são responsáveis pelo metabolismo do cálcio no organismo (STILLION & RITT, 2009).

Caracterizado pelo aumento da concentração de PTH biologicamente ativo, o hiperparatireoidismo secundário renal (HSR) é uma complicação comum da insuficiência renal tanto no ser humano (SLATOPOLSKY et al., 1999) quanto em cães (RUSENOV, 2010).

O PTH é a toxina urêmica melhor caracterizada, pois se trata de um composto que se acumula devido à diminuição da função renal e exerce efeitos adversos no cérebro, coração, medula óssea e outros tecidos. Seu papel no desenvolvimento da osteodistrofia fibrosa é bem conhecido (CHEW et al., 2012). Em pacientes humanos há uma elevada correlação entre DRC, hiperparatireoidismo e fatores de risco relacionados à calcificação vascular e mortalidade geral nos pacientes (NEVES et al., 2008).

O HSR é uma síndrome complexa e multifatorial que envolve mudanças nos níveis circulantes de cálcio, PTH, fósforo e 1,25-diidroxicolecalciferol ou calcitriol (STILLION & RITT, 2009). A redução da função renal promove diminuição na produção de calcitriol e retenção de fósforo, os quais contribuem para o surgimento da doença (RODRÍGUEZ, 1995).

No ser humano, quase todos os pacientes com insuficiência renal crônica apresentam algum grau de hiperparatireoidismo e, com o tempo, as glândulas paratireoides tornam-se hiperplásicas (LACATIVA et al., 2003).

LAZARETTI et al. (2006) avaliaram as concentrações séricas de PTH, cálcio e fósforo em 30 cães com IRC e 40 cães saudáveis. Nos cães com IRC observaram altas concentrações de PTH, confirmando o aumento da atividade das glândulas paratireoides nesses pacientes.

Etiopatogenia do HSR

Como consequência da insuficiência renal ocorre redução da excreção renal de fósforo, gerando hiperfosfatemia (CHEW et al., 2012). A retenção de fósforo é um dos fatores-chave para o surgimento do hiperparatireoidismo secundário renal (RODRÍGUEZ, 1995).

A hiperfosfatemia causa redução na concentração sérica de cálcio ionizado pelo efeito da Lei da Massa ($[Ca] \times [P] = \text{constante}$). Acredita-se que a contribuição do efeito dessa lei seja pequena, pois é necessária uma mudança muito

grande na concentração de fósforo para produzir uma mudança muito pequena na concentração sérica de cálcio (CHEW et al., 2012).

A hipocalcemia é conhecidamente um fator predisponente para o desenvolvimento do HSR e consequente aumento das concentrações de PTH (LOPEZ-HILKER et al., 1986). A função do PTH é manter as concentrações de cálcio extracelular dentro dos níveis normais e, a própria concentração do cálcio extracelular também regula a excreção de PTH na forma de *feedback*, ou seja, em caso de aumento do cálcio iônico é reduzida a produção de PTH (Figura 1) (RODRÍGUEZ, 1995). A hipocalcemia ionizada estimula as glândulas paratireoides para sintetizar e secretar PTH (CHEW et al., 2012).

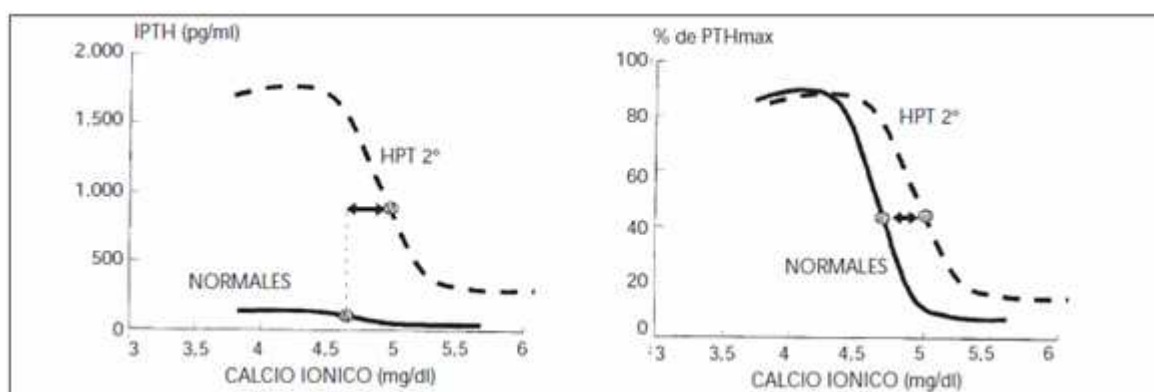


FIGURA 1 - Representação da secreção de PTH em função da concentração de cálcio extracelular. À direita, os valores de PTH estão representados em valor absoluto, à esquerda em porcentagem da secreção máxima

Fonte: RODRÍGUEZ (1995)

Em um estudo no qual se administrou cálcio preventivamente para cães urêmicos, todos os animais apresentaram aumento do PTH, demonstrando assim que a hipocalcemia não é o único fator responsável pelo surgimento do HSR (LOPEZ-HILKER et al., 1986).

O aumento do PTH estimula o aumento da excreção renal de fosfato e o aumento da liberação de cálcio e fosfato pelos ossos, o que retorna ao normal as concentrações séricas de fósforo e cálcio ionizado. Parte do aumento das concentrações de cálcio é causada pelo efeito indireto do PTH sobre o intestino e pelo aumento da síntese de calcitriol pelo rim. O PTH diminui a fração de reabsorção de fosfato no rim pela diminuição da reabsorção tubular máxima de fosfato. Esse efeito inicialmente contribui para manutenção do fosfato nos níveis normais e mais fósforo é excretado na urina. O limite dessa resposta compensatória é alcançado quando a TFG declina para aproximadamente 15% a 20% do normal. Como a TFG declina ainda mais, inevitavelmente ocorre a hiperfosfatemia (CHEW et al., 2012).

Outro fator importante na regulação da produção de PTH é o calcitriol. Este atua diretamente sobre as células da glândula paratireoide inibindo a síntese de RNA mensageiro para a produção do PTH (RODRÍGUEZ, 1995). A hiperfosfatemia inibe a 1-hidroxilase renal que prejudica a conversão do 25-hidroxicoalciferol em 1,25-diidroxicoalciferol (calcitriol). O calcitriol causa redução na síntese e secreção do PTH pela glândula paratireoide. Esse ciclo de retroalimentação negativa fica prejudicado na DRC devido à redução na produção renal de calcitriol. Além disso, há diminuição na quantidade de receptores de calcitriol das glândulas paratireoides na uremia com consequente redução da capacidade de resposta

dessas glândulas para o efeito inibitório do calcitriol na síntese e liberação de PTH (CHEW et al., 2012). Um resumo da patogenia do HSR está apresentado na figura 2.

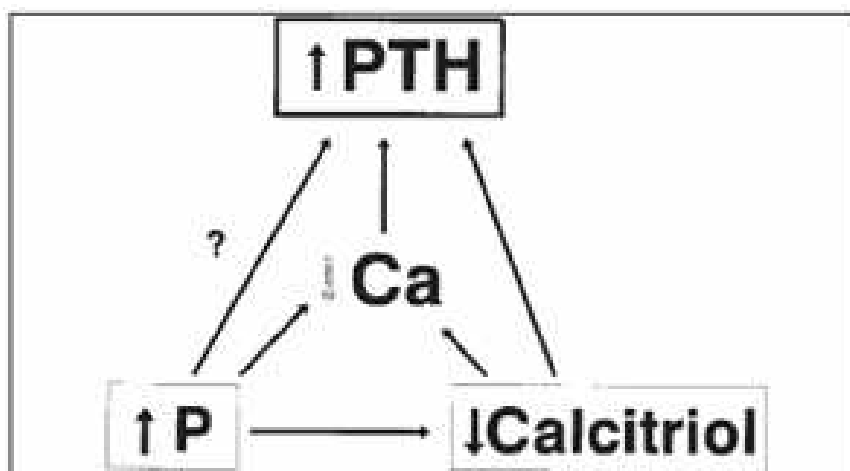


FIGURA 2 - Representação esquemática dos fatores que interferem na patogênese do hiperparatireoidismo secundário renal
Fonte: RODRÍGUEZ (1995)

Diagnóstico do HSR

As concentrações de PTH não podem ser previstas a partir das concentrações de creatinina, cálcio ou fósforo (CHEW et al., 2012). No entanto, LAZARETTI et al. (2006), demonstraram que o fósforo sérico pode ser utilizado como marcador indireto da hiperestimulação das glândulas paratireoides, pois em seu estudo com 30 cães com IRC, as concentrações de fósforo apresentaram estreita correlação com as concentrações de PTH, podendo assim ser utilizado no diagnóstico precoce do HSR. Portanto, o fósforo sérico deve ser quantificado em todos os pacientes com DRC (CARVALHO & CUPPARI, 2011).

Um estudo com ratos demonstrou que nesses animais é possível prever o aumento do PTH em função da redução da função renal (Figura 3) (RODRÍGUEZ, 1995).

GIOVANINNI et al. (2013) demonstraram que em gatos no estágio 4 da DRC a hiperfosfatemia e a hipocalcemia podem ter um papel importante para aumentar o PTH no soro. No entanto, em animais nos estádios 2 e 3 outros fatores além desses parecem estar envolvidos, necessitando de novos estudos para compreensão do surgimento do HSR em fases iniciais da DRC.

É necessária a mensuração do cálcio ionizado em animais com IRC, pois apenas a mensuração do cálcio total não reflete a real homeostase do cálcio, já que o cálcio ionizado é a fração biologicamente ativa do mineral (LAZARETTI et al., 2006).

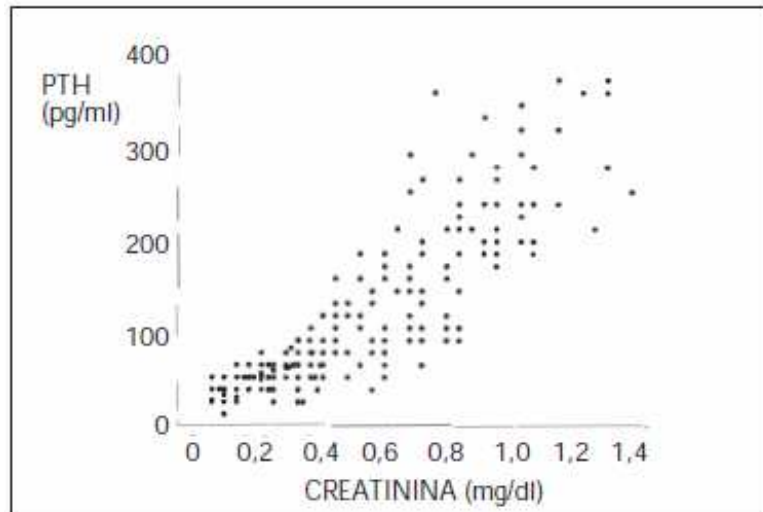


FIGURA 3 - Aumento dos níveis de PTH em ratos com diferentes graus de insuficiência renal. Os valores normais de creatinina sérica em ratos é de 0,2-0,3mg/dL
 Fonte: RODRÍGUEZ (1995)

Para o diagnóstico preciso do HSR, as concentrações séricas de PTH devem ser mensuradas especificamente e de forma repetida, pois uma única mensuração sérica de PTH dentro da normalidade não pode ser excluir a possibilidade da ocorrência da doença (CHEW et al., 2012).

A medida da concentração sérica de PTH pode ser realizada com imunoensaio para o PTH direcionado contra a parte amino-terminal ou a molécula intacta de PTH. O método de imunofluorometria, com o emprego de anticorpos anti-aminoterminal e anticorpos monoclonais anti-carboxiterminal também é mostra eficiente na determinação de PTH intacto em cães (LAZARETTI et al., 2006).

Outras técnicas empregadas para determinação do PTH sérico são: imunorradiometria e imunoquimioluminescência. Ambas as técnicas superestimam os níveis de PTH biologicamente ativos, pois detectam fragmentos não ativos da molécula. Amostras de soro colhidas para dosagem de PTH devem ser imediatamente colocadas em gelo e centrifugadas sob refrigeração, evitando que a molécula se degrade (CARVALHO et al., 2012).

Pacientes com DRC em estágio avançado tem PTH acima dos parâmetros normais, mas esse valor pode estar aumentado para o animal específico mesmo estando dentro dos parâmetros de referência laboratoriais. Um discreto aumento no PTH em cães e gatos com DRC em fase inicial pode não ser detectado, a não ser que a concentração de PTH basal desse animal já tenha sido detectada (CHEW et al., 2012).

Para diferenciar o hiperparatireoidismo primário do secundário, a dosagem de calcitriol é eficaz. No primário, os níveis de calcitriol estão elevados, ao contrário do que acontece no secundário (STILLION & RITT, 2009).

Exames radiográficos podem mostrar baixa densidade óssea (Figuras 4 e 5), perda de lâmina dura em torno dos dentes, desmineralização da maxila e mandíbula e mineralização de tecidos moles em animais com HSR (HEADLEY et al., 2008; RUSENOV, 2010).



FIGURA 4 - Radiografias demonstrando a baixa densidade óssea em um cão da raça Pug com osteodistrofia fibrosa decorrente de HSR. A: radiografia do crânio, seta: mandíbula com baixa densidade óssea. B. seta: antebraço com redução da radiopacidade óssea

Fonte: RUSENOV (2010)



FIGURA 5 - Radiografia lateral do crânio de um cão de sete meses da raça Golden Retriever com HSR. Seta: perda de lâmina dura ao redor dos dentes

Fonte: STILLION & RITT (2009)

Tomografias computadorizadas do crânio podem mostrar osteopenia e presença de massas de tecidos moles na maxila, como demonstrado por VANBRUGGHE et al. (2011) em um Schnauzer miniatura de nove anos de idade (Figuras 6 e 7).

À necropsia observam-se alterações renais como rins reduzidos e com superfície irregular e alguns ossos (como por exemplo, as costelas) podem ser facilmente dobrados, sem aplicação de muita força (HEADLEY et al., 2008).

A avaliação histopatológica da mandíbula demonstra atividade osteolítica das trabéculas ósseas alveolares com grande proliferação de tecido fibroso frouxo que substituiu quase totalmente o tecido ósseo (HEADLEY et al., 2008).

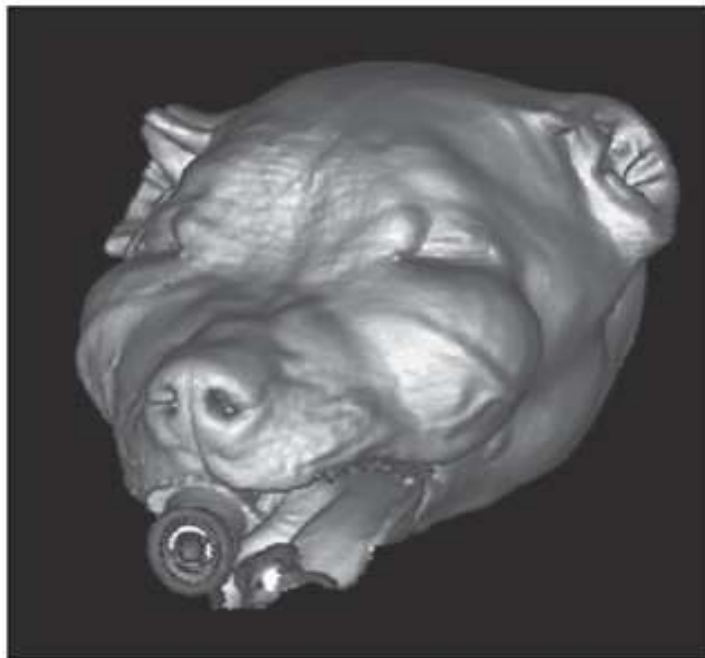


FIGURA 6 - Tomografia computadorizada com reconstrução tridimensional do crânio de um cão da raça Schnauzer de nove anos de idade. Observe as protuberâncias nos arcos zigomáticos causando deformação facial

Fonte: VANBRUGGHE et al. (2011)

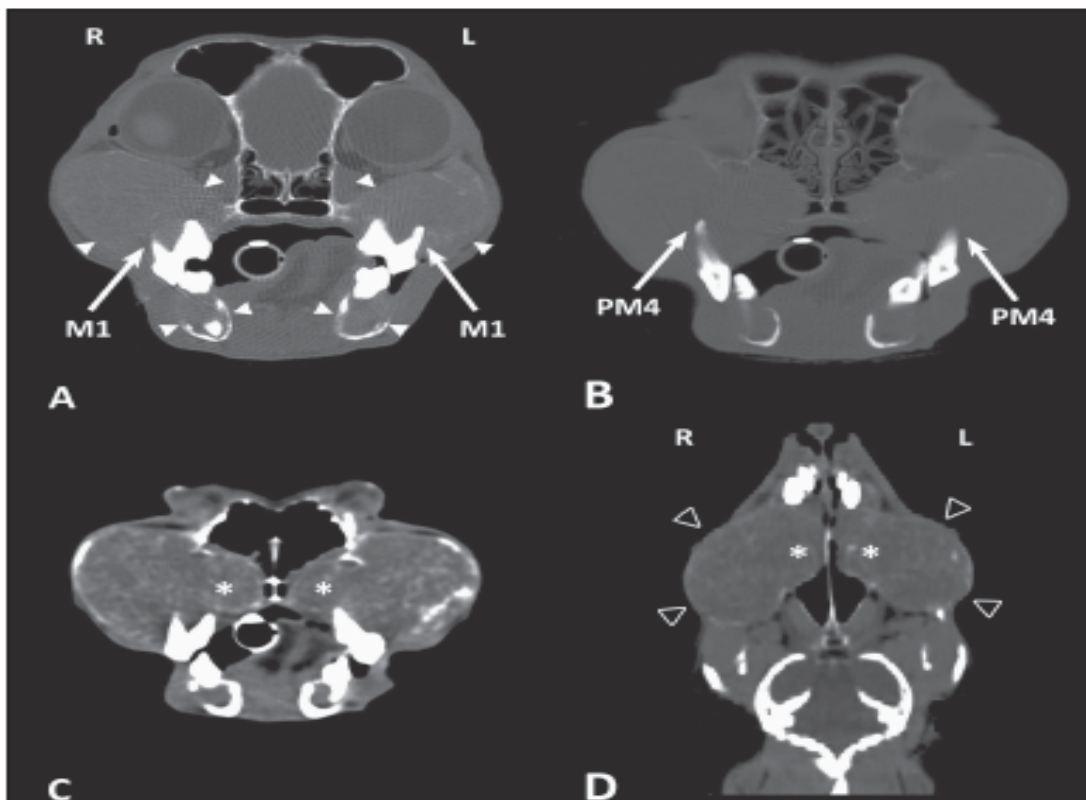


FIGURA 7 - Tomografia computadorizada do crânio de um cão da raça Schanuzer de nove anos. A - Corte transversal ao nível da maxila. M1 demonstrando desmineralização da calota craniana com um alargamento da cavidade medular da mandíbula, maxila e arcos zigomáticos (cabeças de setas brancas). B – Corte transversal da maxila. PM4 demonstrando a perda completa da lâmina dura alveolar demonstrando aparência de dentes flutuando. C e D – corte transversal (C) e longitudinal (D) demonstrando duas massas fibrosas no maxilar (cabeças de seta vazias) adentrando à cavidade nasal e causando obstrução da passagem do ar

Fonte: VANBRUGGHE et al. (2011).

Consequências do HSR

O PTH atua nos túbulos contornados proximais dos rins aumentando a reabsorção do cálcio. Também atua no tecido ósseo, estimulando os osteoclastos que digerem a matriz óssea e aumentam os níveis de íons cálcio, agindo como uma toxina urêmica e promovendo calcinose renal e progressão da insuficiência renal crônica (STILLION & RITT, 2009).

O sinal clínico mais importante é a osteodistrofia fibrosa ou “mandíbula de borracha”, na qual ocorre um inchaço na mandíbula e o osso se torna macio e flexível (STILLION & RITT, 2009). Este sinal ocorre com maior frequência em cães jovens em fase de crescimento ativo, onde os ossos são mais sensíveis aos efeitos adversos do PTH (Figura 9) (RUSENOV, 2010).

A osteodistrofia ocorre na DRC como um mecanismo compensatório, ocorrendo secundariamente ao hiperparatireoidismo na tentativa de manter normais as concentrações plasmáticas de cálcio e fósforo (NELSON & COUTO, 2010).

HEADLEY et al. (2008) descreveram o caso de um Bulldog Inglês de 14 meses com lesões orais associadas ao HSR. O animal apresentou crescimento de vários nódulos no osso maxilar que se estendiam desde os dentes caninos até os molares. A mastigação e deglutição do animal foram severamente afetadas, e o mesmo encontrava-se com emaciação progressiva, sialorréia intensa, anorexia, fraqueza generalizada e azotemia.



FIGURA 8 - Filhote da raça Pug apresentando osteodistrofia fibrosa nos ossos do antebraço

Fonte: RUSENOV (2010)

Além da osteodistrofia, a mineralização de tecidos moles é outra consequência do HSR. Essa mineralização ocorre quando o produto cálcio x fósforo é superior a 70mg/dL. De ocorrência predominante em tecidos danificados, a mineralização pode ocorrer no rim, acarretando um declínio progressivo da função renal (STILLION & RITT, 2009; NELSON & COUTO, 2010).

O HSR também contribui para a anemia, pois devido à osteíte fibrosa gerada por ele há substituição de parte da medula óssea por fibrose, com diminuição da massa medular e aumento da expressão medular de citocinas, que também pode contribuir para maior resistência à ação da eritropoietina (ABENSUR, 2010).

É comum ocorrer a hiperplasia das glândulas paratireoides nos pacientes com HSR (Figura 10) (SLATOPOLSKY et al., 1999). Essas glândulas com tamanho aumentado são mais sensíveis à pequenas reduções nos níveis de cálcio e secretam PTH mais eficientemente (STILLION & RITT, 2009).

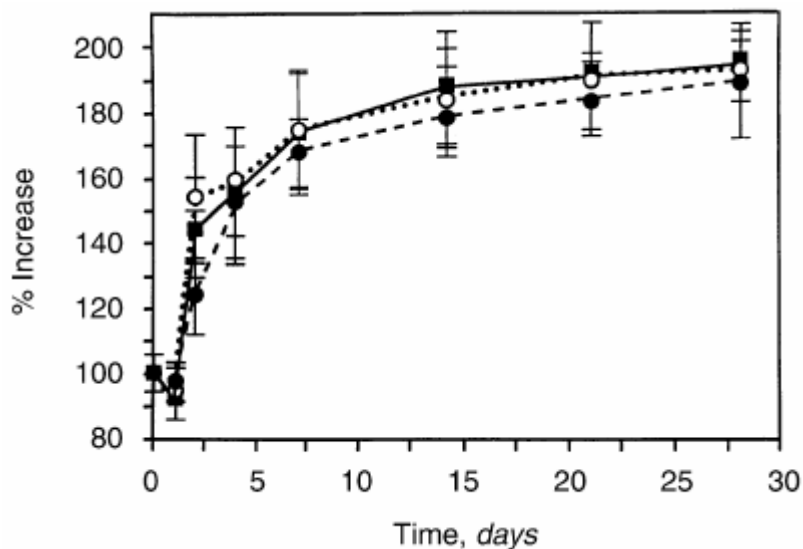


FIGURA 9 - Efeitos do aumento de fósforo na dieta nas glândulas paratireoides em ratos urêmicos.

□ Peso, ○ proteína, ● DNA

Fonte: SLATOPOLSKY et al. (1999)

Prevenção e tratamento do HSR

Não é possível afirmar de forma definitiva qual o melhor protocolo terapêutico para o tratamento do HSR. Por se tratar de um distúrbio complexo, o tratamento deve ser ajustado para cada paciente (CARVALHO et al., 2012).

A doença renal crônica não tem cura, no entanto, em pacientes com redução da função renal, a redução da absorção gastrointestinal do fósforo é crucial para prevenção da hiperfosfatemia e, conseqüentemente, do hiperparatireoidismo. Para isto, primeiramente deve-se aplicar a diminuição dos níveis de fósforo na dieta a qual tem se mostrado eficaz na redução da progressão da doença renal (STILLION & RITT, 2009).

O objetivo da terapia dietética é normalizar a concentração de fosfato no soro. Isso pode ser atingido apenas com a restrição de fósforo na dieta ou pode ser necessária a utilização de medicamentos quelantes de fósforo como hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio e cloridrato de sevelamer, sendo este último utilizado apenas em pacientes humanos e portanto ainda necessita maiores estudos em cães (STILLION & RITT, 2009).

Em ratos urêmicos, a restrição de fósforo na dieta faz desaparecer a hipocalcemia e a hiperfosfatemia e aumenta os níveis de calcitriol. Os níveis de PTH reduzem, mas não chegam a ser normais (Figura 11) (RODRÍGUEZ, 1995).

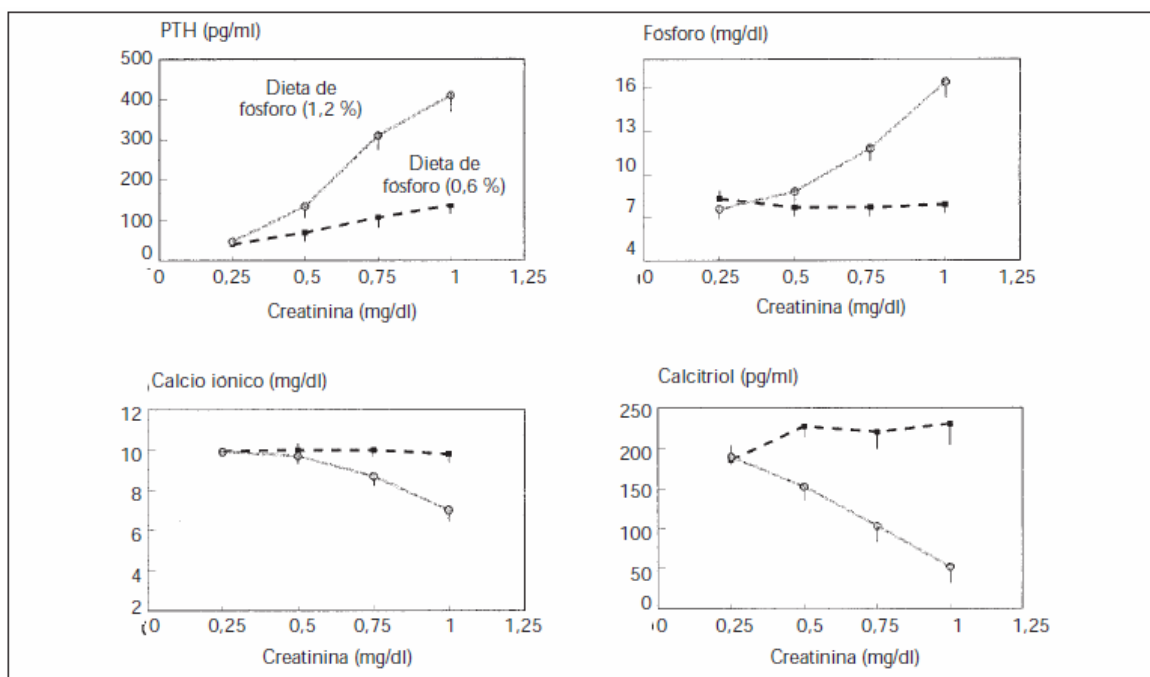


FIGURA 10 - Mudanças nos níveis séricos de PTH, fósforo, cálcio iônico e calcitriol em ratos com diferentes graus de insuficiência renal alimentados com uma dieta com alta concentração de fósforo (1,2%) (em linha contínua) e com uma dieta moderadamente restrita em fósforo (0,6%) (em linha pontilhada)

Fonte: RODRÍGUEZ (1995)

No ser humano, a maioria dos médicos faz uso dos pulsos de calcitriol. No entanto, essa terapia é pouco eficiente em manter as concentrações de PTH dentro dos limites toleráveis em pacientes com hiperparatireoidismo secundário renal grave. Em casos de pacientes refratários ao tratamento clínico, é indicada a realização de paratireoidectomia (LACATIVA et al., 2003).

A terapia com calcitriol pode ser uma opção para pacientes com concentrações normalizadas de fósforo e concentrações de cálcio normais ou baixas. O calcitriol reduz as concentrações de PTH porque se liga a receptores específicos da glândula paratireoide, bloqueando a secreção do PTH. Durante o tratamento com calcitriol, é importante monitorar as concentrações séricas de cálcio, fósforo, creatinina e de PTH, uma vez que existe o risco de hipercalcemia com a suplementação de calcitriol (STILLION & RITT, 2009).

As principais indicações para a paratireoidectomia são a hipercalcemia persistente, produto cálcio x fósforo $>70\text{mg/dL}^2$, calcificação ectópica, lesão óssea grave, artrite e periartrite incapacitantes, ruptura de tendões, fraturas patológicas, tumor marrom e prurido intratável. No entanto, apenas a dor óssea e o prurido intratável regridem após a cirurgia. As deformidades do esqueleto, calcificações ectópicas e desmineralização óssea são irreversíveis (LACATIVA et al., 2003).

A terapia não apresenta resultados satisfatórios nos animais porque na maioria dos casos o diagnóstico é realizado quando a doença já se encontra em estado avançado e irreversível (STILLION & RITT, 2009).

Prognóstico do HSR

Pacientes com HSR possuem prognóstico reservado a mau (STILLION & RITT, 2009). Nos casos descritos por HEADLEY et al. (2008), RUSENOV (2010) e VANBRUGGHE et al (2011) os animais com HSR foram submetidos à eutanásia, devido ao prognóstico ruim e pela dificuldade de tratamento.

Deficiência de calcitriol

Etiopatogenia da deficiência de calcitriol

Os cães ingerem alimentos que contém vitamina D (calciferol). Esta é hidroxilada no fígado em 25-hidroxivitamina D (calcidiol), que será novamente hidroxilado nos rins pela ação da enzima 1- α hidroxilase transformando-se em calcitriol. O calcitriol age diretamente sobre os enterócitos para aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Quando em concentrações normais, o calcitriol exerce efeito negativo sobre as glândulas paratireoides controlando a produção de PTH (STILLION & RITT, 2009).

A redução na massa renal provoca decréscimo na produção de calcitriol (RODRÍGUEZ, 1995). No entanto, em estágios iniciais da DRC as concentrações séricas de calcitriol são normais na maioria dos animais devido ao efeito estimulatório das altas concentrações de PTH sobre a produção renal de calcitriol (CHEW et al., 2012).

No início da DRC, a síntese de calcitriol está diminuída devido à inibição da 1 α -hidroxilase pela hiperfosfatemia. Isso pode ser aliviado pela restrição de fósforo na dieta e administração de quelantes de fósforo. Porém na fase tardia da IRC pode não haver tecido renal suficiente para a produção de calcitriol (CHEW et al., 2012).

O déficit de calcitriol contribui para o surgimento do HSR de várias formas, dentre elas: favorece a hipocalcemia porque reduz a absorção intestinal do cálcio e com baixos níveis de calcitriol, este deixa de inibir a produção do RNA mensageiro do PTH (RODRÍGUEZ, 1995).

Tratamento da deficiência de calcitriol

A suplementação com calcitriol somente deve ser utilizada após o controle da hiperfosfatemia, pois se o produto da solubilidade Ca x P for maior que 70, há alto risco de mineralização de tecidos moles. O uso de calcitriol para tratamento pode resultar em hipercalcemia, principalmente se o paciente estiver recebendo ligante de fósforo intestinal que contenha cálcio (CHEW et al., 2012).

O objetivo desta terapia é suprir a deficiência da produção da 1,25 hidroxilase e reduzir a hipocalcemia (LACATIVA et al., 2003). CHEW et al. (2012) descreveram três métodos de tratamento com uso de calcitriol, sendo um deles com doses diárias, outro com doses intermitentes e o terceiro com doses cadenciadas.

O método com doses diárias consiste no uso de dose baixa de calcitriol (2,5 a 3,5 mg/kg/dia) e tem sido utilizado em cães e gatos com IRC de modo a prevenir ou reverter o HSR. No método com doses intermitentes utiliza-se dose de 9 μ g/kg duas vezes por semana, sendo que o efeito supressor do calcitriol na síntese de PTH dura por até quatro dias nessa dosagem. Já com o método com doses cadenciadas faz-se uso de 20 μ g/kg duas vezes por semana, sendo que esta deve ser utilizada somente se as doses intermitentes ou diárias falharem em controlar a

concentração sérica de PTH e tem por objetivo induzir mais receptores de vitamina D nas glândulas paratireoides e torná-los mais responsáveis a doses mais baixas de calcitriol que podem ser utilizadas posteriormente (CHEW et al., 2012).

Para o ser humano o tratamento com calcitriol pode ser utilizado por via oral ou intravenosa, e tem mostrado bons resultados para pacientes com concentrações de cálcio e fósforo séricos estáveis (KAHROL & JORGETTI, 2008). No entanto, o resultado deste tratamento não está adequadamente documentado nos cães.

Deficiência de eritropoietina

Etiopatogenia da deficiência de eritropoietina

A eritropoietina é um hormônio responsável pela manutenção das concentrações de células vermelhas no sistema circulatório, promovendo a sobrevivência, proliferação e diferenciação dos progenitores eritrocitários (JELKMANN, 2011).

Durante a fase fetal, a eritropoietina é produzida primariamente pelos hepatócitos (JELKMANN, 2011). Após o nascimento, este importante hormônio é produzido principalmente pelas células do interstício peritubular do córtex renal e da medular dos rins. Fígado, cérebro, útero, células endoteliais e músculos também produzem eritropoietina, mas em menor quantidade. A hipóxia renal é o principal estímulo para a produção desse hormônio. O nível de produção de eritropoietina é inversamente proporcional à capacidade do sangue em carrear oxigênio (CHALHOUB et al., 2011) e sua ação se dá principalmente nas unidades formadoras de colônias eritróides e em menor escala nas outras células da linhagem celular eritróide, como se pode notar na figura 12 (JELKMANN, 2011).

A anemia é uma complicação comum e precoce em pacientes com DRC e ocorre principalmente por dois motivos: deficiência de eritropoietina e deficiência de ferro. Outras causas para anemia na DRC são: perda sanguínea, estado inflamatório, hiperparatireoidismo, redução da meia vida das hemácias e deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12. Além disso, sabe-se que a intensidade da anemia aumenta em função da redução da função renal (ABENSUR, 2010).

É importante reconhecer e diagnosticar a anemia na DRC e eliminar outras causas de anemia para que a terapia adequada possa ser instituída. Estima-se que 30% a 65% dos gatos com DRC desenvolvem anemia arregenerativa decorrente da doença (CHALHOUB et al., 2011).

A anemia pela deficiência de eritropoietina é de característica hipoproliferativa, sendo normocítica e normocrômica e com redução do número de células da linhagem vermelha na medula óssea (ABENSUR, 2010).

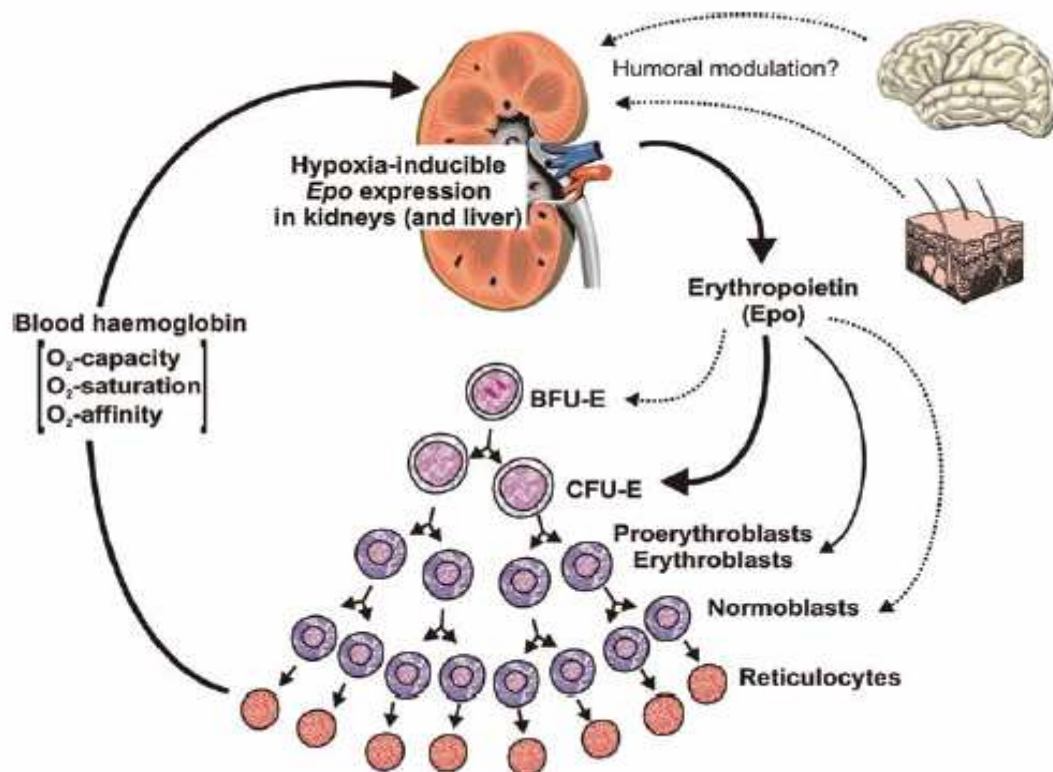


FIGURA 11 - Diagrama da regulação da eritropoiese
 Fonte: JELKMANN (2011)

Tratamento da deficiência de eritropoietina

O tratamento para a deficiência de eritropoietina decorrente da IRC pode ser realizado com a utilização de eritropoietina recombinante humana disponível comercialmente (rhEPO) (CHEW et al., 2012).

A eritropoietina humana é uma proteína que contém 165 aminoácidos e uma meia-vida de seis a 10 horas. A sequência genética da eritropoietina humana foi descoberta em 1983, o que permitiu a produção da eritropoietina recombinante humana (rhEPO) em 1985. Vários produtos da eritropoietina recombinante humana estão disponíveis, entre eles: epoetina alfa, epoetina beta, darbapoetina alfa e ativadores contínuos do receptor de eritropoietina. Estes possuem diferentes graus de glicosilação, mas a mesma eficácia clínica. A eritropoietina canina é homóloga a 81,3% da eritropoietina humana, o que permite os produtos de eritropoietina recombinante humana se ligar aos receptores desses animais (CHALHOUB, 2011).

A epoetina foi a primeira a ser utilizada, na dose inicial de 100 UI/kg administrada por via subcutânea três vezes por semana até que o volume globular atinja o mínimo dentro da normalidade. Após isso, a dose de manutenção é de 50 UI/kg duas vezes por semana. A darbapoetina possui uma meia vida maior comparada à epoetina, sendo necessária menor frequência de aplicação. A dose de 1 µg/kg via subcutânea uma vez por semana é capaz de aumentar o volume globular satisfatoriamente em duas a três semanas (CHALHOUB et al., 2011).

Com a utilização da EPO humana em animais há um risco de 20% a 50% para formação de anticorpos que podem resultar em anemia grave e subsequente dependência de transfusões, o que aumenta o risco de morte destes pacientes (ABENSUR, 2010). Outros efeitos adversos incluem quadros transitórios de vômito,

convulsões, hipertensão, uveíte e quadros semelhantes a reações de hipersensibilidade mucocutânea (CHEW et al., 2012).

Estudo realizado por RANDOLPH et al. (2004) demonstraram que a eritropoietina recombinante canina (rcEPO) também é muito eficaz na correção da anemia em cães com IRC. Para o mesmo autor, a rcEPO não causa efeitos adversos como a hipoplasia eritroide que pode ocorrer com o uso da rhEPO. No entanto, essa eritropoietina ainda não se encontra disponível comercialmente.

Na maioria dos casos a eritropoietina recombinante humana tem sido utilizada com sucesso na correção da anemia arregenerativa consequente da DRC em alguns cães. Outras respostas observadas nesses animais são: ganho de peso, melhora no apetite, qualidade na pelagem e sociabilidade com seus donos (CHEW et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os rins desempenham um importante papel na regulação hormonal dos animais, sendo assim, a perda da função renal em cães ocasiona o aparecimento de distúrbios endócrinos de grande importância como o hiperparatireoidismo secundário renal, deficiência de calcitriol e eritropoietina. É imprescindível a realização do diagnóstico precoce da DRC possibilitando um tratamento eficaz e prevenção dos distúrbios endócrinos previamente descritos.

O HSR, de ocorrência comum em cães, pode ocasionar a osteodistrofia fibrosa principalmente em cães jovens e de crescimento rápido. A etiopatogenia do HSR é complexa e envolve fatores como: hiperfosfatemia, hipocalcemia e redução do calcitriol. O diagnóstico dessa enfermidade deve ser realizado com base na dosagem de PTH e o tratamento, embora não muito eficaz, deve ser direcionado para redução da hiperfosfatemia, manutenção dos níveis de cálcio e calcitriol normais e controle dos sinais clínicos. O prognóstico para esses animais é ruim.

O calcitriol e a eritropoietina são hormônios produzidos pelos rins, porém com redução da massa renal funcional na DRC, a produção desses hormônios fica prejudicada, ocasionando o desequilíbrio do cálcio sérico e a anemia arregenerativa, respectivamente.

A anemia na DRC é de grande importância para esses pacientes. Sua causa principal é a redução da produção da eritropoietina pelos rins. O tratamento com eritropoietina recombinante humana pode ocasionar efeitos adversos, mas tem se mostrado eficaz em sua maioria.

O estudo dos distúrbios endócrinos relacionados à DRC em cães é de extrema importância, devido à alta frequência dessa enfermidade nesses animais e à gravidade dessas complicações para os mesmos.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, H. Deficiência de ferro na doença renal crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, Supl. 2, p. 84-88, 2010.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, n. 4, p. 669-692, 2012.

CARVALHO, A. B.; CUPPARI, L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, Supl. 1. p. S1-S6, 2011.

CARVALHO, A. B.; GUEIROS, A. P. S.; GUEIROS, J. E. B.; NEVES, C. L.; KAROHL, C.; SAMPAIO, E.; CANZIANI, M. E.; CUSTÓDIO, M. R.; MOYSÉS, R. M. A.; BARRETO, F.; JORGETTI, V. Prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário na DRC em: Adendo das Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica Capítulo 2. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 199-205, 2012.

CHALHOUB, S. Managing anemia in patients with chronic kidney disease. **Veterinary Medicine**. 2011. Disponível em: <http://veterinarymedicine.dvm360.com/vetmed/article/articleDetail.jsp?id=722418&sk=&pageID=2>. Acesso em 25/08/2013.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Anemia of renal disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, p. 629-640, 2011.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e nefrologia do cão e do gato**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 524p.

GIOVANINNI, L. H.; KOGIKA, M. M; LUSTOZA, M. D.; RECHE Jr, A.; WIRTHL, V. A. B. F.; SIMÕES, D. M. N.; COELHO, B. M. Serum Intact parathyroid hormone levels in cats with chronic kidney disease. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, p. 229-235, 2013.

HEADLEY, S. A.; VELTRINI, V. C.; FUCK, E. J.; FUCK, E. T.; CURTI, C. E.; BETTINI, C. M.; BRACARENSE, A. P. F. R. L.; REIS, A. C. F. Oral Lesions associated with renal secondary hyperparathyroidism in na English Bulldog. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 29, n. 2, p. 407-412, 2008.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY - IRIS. **Staging of CKD**. 2009. Disponível em http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf. Acesso em 26/08/2013.

JELKMANN, W. Regulation of erythropoietin production. **The Journal of Physiology**, Cambridge, v. 589, n. 6, p. 1251-1248, 2011.

KAHROL, C.; JORGETTI, V. Prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário na DRC. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 30, supl. 2, p. 9-14, 2008.

LACATIVA, P. G. S.; PATRÍCIO FILHO, P. J. M.; GONÇALVES, M. D. C.; FARIAS, M. L. F. Indicações de paratireoidectomia no hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 644-653, 2003.

LAZARETTI, P.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; LUSTOZA, M. D.; MIRANDOLA, R. M. S. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com

insuficiência renal crônica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 58, n. 4, p. 489-494, 2006.

LOPEZ-HILKER, S.; GALCERAN, T.; CHAN, Y. L.; RAPP, N.; MARTIN, K. J.; SLATOPOLSKY, E. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 78, p. 1097-1102, 1986.

McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **In Practice**, London, v. 30, p. 502-507, 2008.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4.ed. São Paulo: ELSEVIER, 2010. 1468p.

NEVES, C. L.; CUSTÓDIO, M. R.; NEVES, K. R.; MOYSÉS, R. M. A.; JORGETTI, V. O hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 30 (Supl 1), p. 18-22, 2008.

NIEMCZYK, S.; NIEMCZYK, L.; CIEPIELEWSKA, K. R. Basic endocrinological disorders in chronic renal failure. **Polish Journal of Endocrinology**, Varsóvia, v. 63, n. 3, p. 250-257, 2012.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, n. 1, p. 15-30, 2011.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 23, p. 1-11, 2013.

RANDOLPH, J. F.; SCARLETT, J.; STOKOL, T.; MACLEOD, J. N. 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. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 18, p. 81-91, 2004.

RODRÍGUEZ, M. Etiopatogenia del hiperparatireoidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH. **Nefrologia**, Buenos Aires, v. 15, Supl 1, p. 25-30, 1995.

RUSENOV, A. A clinical case of secondary hyperparathyroidism in a four-month-old Pug puppy. **Revue de Médecine Veterinaire**, Toulouse, v. 161, n. 12, p. 570-573, 2010.

SEGEV, G.; BANDT, C.; FRANCEY, T.; COWGILL, L. D. Aluminum toxicity following administration of aluminum-based phosphate binders in 2 dogs with renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 22, n. 6, p. 1432-1435, 2008.

SLATOPOLSKY, E.; BROWN, A.; DUSSO, A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. **Kidney International**, Malden, v. 56, Suppl 73, p. S14-S19, 1999.

STILLION, J. R.; RITT, M. G. Renal secondary hyperparathyroidism in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v. 31, n. 6, p. E1-E11, 2009.

VANBRUGGHE, B.; BLOND, L.; CARIOTO, L.; CARMEL, E. N.; NADEAU, M. E. Clinical and computed tomography features of secondary hyperparathyroidism. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 52, p. 177-180, 2011.