



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINARIA

Metabolismo da glutamina em felinos sadios e caninos e
felinos com doença renal

RECIFE

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINARIA

Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida

Metabolismo da glutamina em felinos sadios e caninos e felinos com doença
renal

Tese apresentada ao programa de Pós Graduação em
Ciência veterinária do Departamento de Medicina
Veterinária da Universidade Federal Rural de
Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do
grau de Doutor em ciência veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Hélio cordeiro Manso Filho

Có-orientadoras: Prof^ª. Dr^ª Helena Emília Cavalcante
da Costa Cordeiro Manso

Prof^ª Dr^ª Eneida Wilcox Rêgo

Recife

2016

Ficha catalográfica

A447m Almeida, Telga Lucena Alves Craveiro de
Metabolismo da glutamina em felinos sadios e caninos e felinos
com doença renal / Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida. –
Recife, 2016.
70 f. : il.

Orientador: Hélio Cordeiro Manso Filho.
Tese (Doutorado em Ciência Veterinária) – Universidade
Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Medicina
Veterinária, Recife, 2016.
Referências.

1. Aminoacido 2. Hemodialise 3. Injuria renal 4. Cão 5. Gato
I. Manso Filho, Hélio Cordeiro, orientador II. Título

CDD 636.089

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA VETERINARIA**

**METABOLISMO DA GLUTAMINA EM FELINOS SADIOS E CANINOS E FELINOS
COM DOENÇA RENAL**

Tese de doutorado elaborada por

TELGA LUCENA ALVES CRAVEIRO DE ALMEIDA

Aprovada em 17 / 02 / 2016

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Hélio Cordeiro Manso Filho

Universidade Federal Rural de Pernambuco – RFRPE



Prof. Dra. Eneida Willcox Rêgo

Universidade Federal Rural de Pernambuco – RFRPE



Prof. Dra. Erika Korditsky Wanderley

IBGM / Instituto Brasileiro de Saúde



Prof. Dr. Giovanni Rota Bertani

Universidade Federal de Pernambuco – DBIOq



Dra. Nubia Michelle Vieira da Silva

Universidade Federal da Paraíba / Centro de Ciências Agrárias

AGRADECIMENTOS

Nesses quatros últimos anos muita coisa aconteceu, eis que chega a hora de expressar meus sinceros agradecimentos a muitos e tantos adorados familiares e amigos, aos que se revelaram verdadeiros AMIGOS, “pau pra toda obra”. Sei que corro o risco de não dar conta desse **‘muitíssimo obrigada’**.

Primeiramente agradeço a Deus pelas oportunidades que me foram dadas na vida, não somente por ter conhecido pessoas interessantes e por tudo de bom que me aconteceu, mas também por ter vivido fases difíceis, que serviram de matéria prima para meu aprendizado e para mostrar o valor da vida, e o valor de uma verdadeira AMIZADE.

Aos meus pais Jorge e Telma, sem os quais não estaria aqui, por terem acreditado no meu sonho e assim apoiado e me incentivado, ao longo dessa caminhada. Aos meus irmãos Jorfred, Georfred e Telminha pelo apoio me dado, e ao meu avô, Beto (*in memoriam*) que apesar de não estar mais entre nós, está feliz comigo onde quer que ele esteja.

Aos familiares do Rio de Janeiro: Beta e Gilberto (tios), Aliny, Jr e Buzuzu (Primos), Minha Avó Cacilda, por acreditarem em mim e me apoiarem sempre. A distância sempre foi física, mas em pensamentos e sentimentos estamos sempre juntos.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco, que me proporcionou a oportunidade de na cursar graduação, o curso que sempre sonhei. Pela oportunidade do curso de Pós graduação em Residência de Patologia Clínica Veterinária, pelo título de Mestre em Ciência Veterinária e pela conclusão de mais uma etapa. Enfim, por ser Médica Veterinária, especialista em Patologia Clínica e mestre em ciência veterinária e agora pelo Título de **Doutora**, no real sentido da palavra.

À CAPES e à Ajinomoto, pelo apoio financeiro.

Aos amigos Joyci d’paula, Jr Lopes, Ana Luísa, Paulo, Ana Clara, Anderson (Morte), Honorato, Ana Clara, Stephânia, Mari, Miguel, Angélica, Claudiane, Fernanda (doida), Rebeca Menelau, Lidiana e Marília Bonelli por estarem presentes, ajudando e incentivando cada um, do jeito que podiam.

Aos melhores amigos que alguém pode ter: Elaine por sua paciência e compreensão. Daniella Rodrigues apesar da distância física, esteve presente na PIOR e MELHOR fase da minha vida e por realizar um dos meus sonhos! A Camila simplesmente por ficar feliz com a minha felicidade, afinal amizade de 20 anos é assim mesmo. A Mércia, por ser minha irmã do CORAÇÃO, por sempre me desejar tudo que há de melhor. A Honorato por ser um grande

AMIGO, a quem eu posso recorrer sempre. A Cleber, por me escutar, ou melhor lê as mensagens do WhatsApp a qualquer hora.

A Armele por gostar tanto assim de mim e não se contentar em ser só AMIGA e querer entrar na família (Armele Lucena Craveiro), sem querer fazer média, mas sem você não teria conseguido esse título. Tenho que dividir com você, CUNHA.

A Gisele por ser esse poço de doçura (sqn), suas grosserias e ignorâncias chegam a ser engraçadas, não sei o que seria de mim sem sua ajuda em todos os sentidos minha SECRETÁRIA ou seria minha MEMÓRIA EXTERNA???

À equipe do BIOPA por estar sempre ajudando uns aos outros no desenvolvimento das pesquisas, em especial a Beth, por escutar as minhas lamentações, à prof^a Lucia e Mônica, por estarem sempre a disposição pra ajudar no que fosse necessário, A Erika pela compreensão.

Em tempos de WhatsApp, não poderia deixar de agradecer alguns grupos que souberam fazer a diferença, Junto e misturado, vocês mostraram o verdadeiro valor da AMIZADE. Aos Genéricos, nada como reencontrar velhos amigos. Patologia Clínica, a união faz a força, juntos sabemos quase tudo só pra não dizer tudo, se não pode gerar inveja, 20 cabeças pensam melhor que uma.

Ao meu orientador Hélio Manso, que parece gostar de ser chato, e de estressar a pessoa, mas que no fundo é gente boa. Pela oportunidade, pela confiança depositada e pelos ensinamentos passados, e pela compreensão durante essa caminhada. Seu jeito de cobrar faz com que queiramos sempre aprender mais.

As minha Co-Orientadoras, Eneida e Helena Emilia, pela colaboração deste trabalho. A Eneida por ser minha “orientadora” de sempre, por ser mais que uma orientadora, minha “MÃE”.

Aos estagiários, Cristiano, Nathalia, Carol (s), além da ajuda técnica, Cristiano por ser o “Bobo da corte” e conseguir transformar tornar o dia mais engraçado e divertido, Nathalia por ser mais que uma estagiaria uma AMIGA, por ver em mim uma profissional que não sou, que se eu for 1/10 do que ela acha, já fico muito feliz.

Aos veterinários da “Pet Dream” em especial, Karen, Albeline, Elisangela, Alessandra, Hugo, Bruce e Bruno (Molezinha).

Aos funcionários do Hospital/DMV em especial a Leo Família, por ser essa pessoal especial e que sempre procura ajudar os outros. Espinhara, por quem tenho grande admiração.

Aos meus professores da graduação e pós-graduação, em especial, Eneida, Hélio, Helena Emilia, Ana Paula, Marco Bocão, Miriam, Cristina, por quem tenho grande admiração.

Aos Veterinários do Grupo Promove, em especial a Karine Kleine, Carol Viveiros e Daniel Armendro, por terem me recebido de braços abertos e aceitado que eu fizesse minha pesquisa. Também pelos ensinamentos passados, que diga-se de passagem, não foram poucos.

Enfim esse trabalho é fruto da ajuda de cada um de vocês, seja direta ou indiretamente, pois a cabeça não funciona quando o resto não vai bem.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à todos os cães e gatos que permitiram a concretização desse estudo, em especial àqueles que se foram em seu decorrer. Embora se saiba que a morte faz parte do curso natural, é sempre com pesar que a recebemos e o que conforta é saber que ao menos essas vidas se fizeram fundamental para que várias outras possam nos dar a dádiva de sua companhia por mais tempo.

“Não importa se os animais são incapazes ou não de pensar. O que importa é que são capazes de sofrer.” Jeremy Bentham

“Viver e não ter a vergonha de ser feliz,
cantar,

A beleza de ser um eterno aprendiz. Eu sei
Que a vida devia ser bem melhor e será, mas
isso não impede que eu repita: É bonita, é
bonita e é bonita!”

RESUMO

A Glutamina (Gln) é considerada um aminoácido (AA) essencial, porém em situações catabólicas onde o consumo é maior que sua síntese, passa a ser classificada como condicionalmente essencial. Em diversas espécies animais, como carnívoros e onívoros, a glutamina sintetase (GS), enzima responsável pela síntese da Gln, apresenta baixíssima expressão no tecido renal, isso ocorre devido ao tipo de urina ácida produzida por essas espécies, entretanto a Glutaminase, que é responsável pela degradação da Gln, está presente nesse tecido e esse processo é importante para a regulação do pH na acidose metabólica. Sendo assim, a perda do tecido renal durante a insuficiência renal (IR), aguda ou crônica, pode estar associada à modificações no metabolismo de Gln, interferindo na regulação das concentrações desse aminoácido no sangue e demais tecidos. Nos herbívoros e equinos, a elevada expressão da GS contribui na regulação do pH sanguíneo e contribui também para a produção de Gln, diferentemente do que ocorre nos carnívoros. A IR é uma enfermidade regular em cães e gatos idosos, podendo ser de etiologia congênita, hereditária ou adquirida e ser classificada de acordo com a evolução e achados laboratoriais, em aguda ou crônica. Os trabalhos elaborados durante o desenvolvimento desta tese evidenciaram que a Gln plasmática apresentou-se reduzida para os caninos com lesão renal e não apresentou alteração para os felinos, com a mesma alteração clínica. Também foram comparados diferentes protocolos terapêuticos para o tratamento desta enfermidade e não foi observada diferença estatística entre esses protocolos em relação às variáveis ureia e creatinina, porém verificou-se alteração na taxa de mortalidade onde animais tratados somente com fluidoterapia apresentaram alta taxa de mortalidade e os animais pertencentes ao grupo submetido à hemodialise apresentaram menor taxa de mortalidade.

Palavras chaves: Aminoácido, Hemodialise, Injúria renal.

ABSTRACT

Glutamine (GLN) is considered an essential amino acid. However in catabolic conditions when the consumption is higher than its synthesis, it is classified as a conditionally essential amino acid. In many species, as carnivorous and omnivorous, glutamine synthetase (GS) is an enzyme responsible for GLN's synthesis and has a very low expression in renal tissue, this occurs due the acid urine produced by this species. Although, Glutaminase, responsible for GLN's degradation, is present in this tissue and it is important for pH's regulation in the metabolic acidosis. Therefor the loss of renal tissue in the renal failure, acute or chronic, may be associated to the modification of GLN metabolism, interfering on the regulation of this amino acid concentration on the blood and other tissues. In herbivorous and equines high expression contributes for regulation of blood pH and GLN production, unlike happens with carnivorous that GLN has an important role in pH blood regulation. Renal failure is a common disease in aged dogs and cats. It can be classified according etiology as congenic, hereditary or acquired, and the evolution as acute or chronic. The researches of this study, showed that the plasmatic GLN was reduced in dogs with renal injury but in cats with the same clinic disturb it was not changed. Several therapeutics protocols where compared for the treatment of this infirmity, although it has not being showed statistic difference in serum creatinine and urea levels, there was a decrease in mortality rates and animals treated with fluid therapy only, had a higher mortality rate and animals submitted to hemodialysis had a lower mortality.

Key words: amino acid, hemodialysis, renal injury

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Artigo 1	
Tabela 1. Resultados dos biomarcadores bioquímicos e hematológicos e índice de escore corporal de cães acometidos de insuficiência renal, com diferentes quadros hematológicos.	41
Tabela 2. Resultados dos biomarcadores bioquímicos e hematológicos, e o índice de escore corporal de gatos saudáveis e com insuficiência renal.	42
Artigo 2	
Tabela 1. Resultados das análises estatística pela ANOVA com dois fatores, tratamento e fase, dos cães submetidos a diferentes tratamentos e após três sessões de hemodiálise.	60
Tabela 2. Concentração de diferentes biomarcadores sanguíneos e plasmáticos, índice de escore corporal, idade e taxa de mortalidade de caninos com insuficiência renal, submetidos a diferentes tratamentos.	61

LISTA DE SIGLAS

AA	Aminoácido
AST	aspartato aminotransferase
ALT	alanina aminotransferase
ATP	adenosina trifosfato
CHCM	concentração de hemoglobina corpuslar média
CREAT	creatinina
DRC	doença renal crônica
EE	extrato etéreo
FeLV	vírus da leucemia felina
FIV	vírus da imunodeficiência felina
Gln	Glutamina
Glu	Glutamato
GS	glutamina sintetase
Hb	Hemoglobina
HBPM	heparina de baixo peso molecular
He	hemácias
HT	Hematócrito
HV-UFRPE	Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco
IEC	Índice de escore corporal
IR	insuficiência renal
IRA	insuficiência renal aguda
IRC	insuficiência renal crônica
Lis	Lisina
Min	Mínimo
Máx	Máximo
MM	materia mineral
PB	proteína bruta
PDG	glutaminase dependente de fosfato
PIF	peritonite infecciosa felina
r-HuEPO	eritropoetina humana recombinante
Tau	Taurina
TGF	taxa de filtração glomerular

Trp	Triptofano
UFRPE	Universidade Federal Rural de Pernambuco
URE	ureia
VCM	volume corpuscular médio

LISTA DE SÍMBOLOS

NH_4^+	Amônia
H^+	Hidrogênio
HCO_3	Bicarbonato
pH	potencial hidrogeniônico
[]	Concentração
P	Fósforo
Na	Sódio
Cl	Cloro
Mg	Magnésio
~	aproximadamente

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 Glutamina (Gln) e Glutamato (Glu)	20
2.2 Doença renal	21
2.3 Tratamento da doença renal	22
2.4 Homeopatia	24
2.5 Hemodiálise	25
3. OBJETIVOS E HIPÓTESES	30
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
5. ARTIGOS	36
5.1 Glutamina, glutamato e outros biomarcadores em cães e gatos com injúria renal	36
5.2 Avaliação de diferentes tipos de tratamentos na injúria renal em cães, submetidos ou não à hemodiálise	55

1 INTRODUÇÃO

A glutamina (Gln) é o aminoácido (AA) mais abundante no plasma e nos tecidos. Pode-se sintetizada pelo organismo em condições normais de saúde e por isso é considerada um AA não essencial, entretanto em alguns casos como: trauma, septicemia e câncer, a sua concentração muscular reduz em média 50% e nesses casos o organismo não é capaz de fornecer Gln em quantidade e velocidade suficiente para atender à demanda do metabolismo e podemos dizer que a Gln é um aminoácido condicionalmente essencial, em caso de catabolismo (CURI, 2000).

Janicki e Goldstein, (1969) demonstraram uma relação inversa entre a atividade da glutamina sintetase (GS) e a acidez da urina, onde os mamíferos com pH alcalino ou neutro apresentam quantidade significativa de GS, diferentemente dos que apresentam pH ácido. Algumas espécies como: coelhos, porcos da Índia e ratos apresentam quantidades significativas de GS, já os cães, gatos e porcos apresentam baixos índices desta enzima.

Dentre as enfermidades mais comuns entre cães e gatos idosos, a insuficiência renal (IR) é a de maior incidência. Dependendo da evolução, pode ser classificada em aguda (IRA) ou crônica (IRC), onde na fase aguda pode-se observar a reversibilidade dos danos morfofisiológicos dos néfrons, enquanto que na fase crônica as lesões estruturais e funcionais são irreversíveis, sendo esta a forma de maior prevalência (BROWN et al., 1997; POLZIN, 1997).

Quando existe comprometimento de 70% a 75% dos néfrons, inicia-se o acúmulo de compostos nitrogenados não proteicos na circulação sanguínea, devido à diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), quando então as consequências sistêmicas do quadro de IRC são inúmeras e a uremia pode estar presente em graus variados (POLZIN et al., 2005).

Para se obter um bom resultado no tratamento da IR, deve-se saber a causa primária e tratá-la, mas nem sempre isso é possível (VEADO, 2003). Atualmente, existem vários tratamentos para pacientes nefropatas, entre eles a hemodiálise, o tratamento conservador, o tratamento halopático e o tratamento homeopático.

É possível um controle mais efetivo da IRC, resultante especialmente do desenvolvimento e aperfeiçoamento de drogas e técnicas, e o uso de equipamentos sofisticados como é o caso da hemodiálise (SILVA et al., 2002). Por se tratar de uma técnica de tratamento adjuvante, a hemodiálise deve ser sempre associada ao tratamento conservador, para que seu efeito possa atingir o resultado esperado. Sendo assim, o que se obtém é uma

redução nos níveis de toxinas do organismo do animal, de forma que, a doença se estabilize (VEADO, 2003).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GLUTAMINA (GLN) E GLUTAMATO (GLU)

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular, ao mesmo tempo em que apresenta diversas funções importantes no organismo, o que reforça o seu papel relevante tanto em estados fisiológicos como fisiopatológicos (ROGERO et al., 2004).

Pode-se citar como órgãos produtores de Gln, o músculo esquelético, pulmões, fígado, cérebro e o tecido adiposo, que contêm atividade da enzima glutamina sintetase, a qual enzima catalisa a conversão de Gln a partir da amônia e glutamato Glu na presença de ATP. Por ser de maior volume, o tecido muscular é considerado o maior produtor de GLN (WAGENMAKERS et al., 1998). Em contrapartida, os tecidos que possuem elevada atividade da enzima glutaminase são considerados primariamente consumidores de Gln, pois esta enzima é responsável pela hidrólise da Gln e pela conversão em Glu e amônia. Tais tecidos incluem as células da mucosa intestinal, os leucócitos e células do túbulo renal (WASH et al., 1998).

Os níveis plasmáticos e teciduais de Gln apresentam-se reduzidos em situações clínicas e catabólicas (PARRY-BILLINGS et al., 1989) que a torna essencial na regeneração de tecidos lesados (SMITH e WILLMORE, 1990) devido à sua utilização na síntese de purinas e pirimidinas (LOBLEY et al., 2001), como fonte de energia na síntese de ATP (BULUS et al., 1989) e na gliconeogênese. Traumas, queimaduras, sepses, pós-operatórios, diabetes não controlada e após exercício exaustivo (PARRY-BILLINGS et al., 1989) promovem o aumento do consumo de Gln na mucosa intestinal (FREITAS e PENA, 2006), nestes casos a Gln passa a ser classificada como condicionalmente essencial (CURI, 2000).

Grande parte dos estudos sobre o metabolismo da Gln está associado à acidose metabólica de origem renal, ao desenvolvimento dos enterócitos e ao uso da suplementação da Gln em animais com enfermidades hepáticas, câncer, cicatrização e atrofia muscular (OLSON, 2006).

Considerando a importância da Gln na eliminação renal de NH_4^+ , que advém quase que exclusivamente da metabolização renal da Gln, este AA ocupa um papel de destaque na manutenção do equilíbrio ácido base. Pode-se dizer, portanto que a Gln é responsável direta pela eliminação de metade da carga diária de H^+ livres, produzidos pelo organismo (CURI, 2000).

A maior parte das reações metabólicas da Gln nos rins ocorre nas mitocôndrias e para isso o AA precisa primeiro ter acesso a essa organela. Uma vez na mitocôndria, a Gln pode ser desamidada a Glu, pela ação de duas isoformas de glutaminase, a glutaminase independente de fosfato e a glutaminase dependente de fosfato (PDG). Destas duas, apenas a PDG é responsiva a alterações no equilíbrio ácido básico (CURI, 2000).

Segundo Tannen e Kunin (1976) a queda do pH não parece ser o determinante fisiológico para o aumento do fluxo de metabolização da Gln pela PDG nos rins. Estudos com a PDG solubilizada sugerem inclusive que o pH abaixo do normal reduz a produção de NH_4^+ por diminuição direta da atividade da PDG. Em contrapartida, Schoolwerth et al., (1994) afirmam que ocorre um aumento na PDG em casos de acidose metabólica.

A taxa de utilização de Gln pelos rins pode variar independentemente de sua concentração plasmática, por existirem outros fatores relacionados com o controle do metabolismo da Gln renal (NEWSHOLME et al., 1984). O aumento na utilização renal de Gln não é devido ao aumento do fluxo gerado pela elevação nas concentrações de substratos, mas sim por maior capacidade intrínseca de utilização de Gln (CURI, 2000).

Este mecanismo regulador ácido básico também é importante no sistema nervoso central, onde a síntese de Gln é o principal mecanismo de remoção da amônia do cérebro, impedindo sua nefrotoxicidade. Já o grupo amida da Gln proporciona uma forma não tóxica de estoque e transporte de amônia (NEWSHOLME et al., 1984).

Na acidose metabólica, observa-se produção líquida de Gln pelo fígado e músculo esquelético (CURI, 2000). Contudo, a taxa de liberação de Gln pelo tecido está aumentada proporcionalmente à captação e à utilização de AA pelos rins, fazendo com que sua concentração plasmática permaneça constante (MAY et al., 1986). O fígado participa ativamente na regulação do equilíbrio ácido básico, por regular o fluxo de Gln para os rins (NEWSHOLME, 1984). E conseqüentemente, no consumo de HCO_3^- para ureogênese, sem provocar desequilíbrio no fornecimento de glicose para a circulação sistêmica, já que no quadro de acidose, o que ocorre na verdade é a mudança no território gliconeogênico do fígado para os rins (CURI, 2000).

2.2 DOENÇA RENAL

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) pode ter origens congênitas, hereditárias ou ser adquirida (OSBORNE et al., 1995). É difícil determinar a causa da IRC, devido à interdependência dos componentes vascular e tubular do néfron, e o ponto final da lesão é

irreversível. As alterações histopatológicas não são específicas do processo e na maioria das vezes a causa pode ser desconhecida (NELSON e COUTO, 1998).

Dentre as causas mais frequentes da IRC adquirida citam-se as doenças infecciosas e inflamatórias, sendo estas as mais comuns. A amiloidose renal também é uma causa frequente, como também as doenças neoplásicas, nefrotoxinas (antibióticos, etilenoglicol) e doença túbulo intersticial, ou glomerulopatias idiopáticas, onde não é possível identificar a causa subjacente específica da nefropatia (LEES, 1994).

Estudos demonstraram que distúrbios glomerulares primários são as principais causas de IRC em cães. Em virtude da filtração glomerular estar uniformemente reduzida, pode ser considerada uma enfermidade patológica única, embora muitas vias distintas possam levar a esse desfecho (NELSON e COUTO, 1998).

Independentemente da causa do dano ao néfron, a IRC é uma afecção irreversível e progressiva. Essas lesões localizadas numa parte do néfron podem ser responsáveis pela ocorrência nas partes restantes (LEES, 1994). A destruição dos néfrons iniciada pela afecção glomerular progressiva terminará estimulando o reparo por meio de fibrose. Se os néfrons, em sua maioria forem destruídos, estes eventos estarão associados à redução do tamanho do rim, formação de aderências capsulares e ocorrência generalizada de depressões da superfície capsular cortical. (OSBORNE et al., 1995). O que irá diminuir a perfusão dos capilares peritubulares, e desta forma induzirão a atrofia, degeneração e necrose das células tubulares (LEES, 1994).

A perda de nefrons e a redução da filtração glomerular são alterações patológicas fundamentais, que resultam em aumento nas concentrações plasmáticas de substâncias que normalmente são eliminadas do corpo através da excreção renal (CHAGAS et al., 2009).

Além da eliminação dos resíduos metabólicos e da manutenção do equilíbrio de líquidos e eletrólitos, os rins também trabalham como órgãos endócrinos e catabolizam diversos hormônios. Desta forma, os distúrbios hormonais também estão presentes na patogenia da IRC, podendo ocorrer redução na produção de eritropoetina e calcitriol, que contribuem para o desenvolvimento de anemia arregenerativa normocítica normocrômica e hiperparatireoidismo secundário renal, respectivamente (CHAGAS et al., 2009).

2.3 TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL

As causas subjacentes devem ser tratadas, se estas forem identificadas, no entanto, como as lesões glomerulares são irreversíveis e geralmente progressivas, nenhuma terapia

intensiva promove a cura (LEES, 1994). Durante o tratamento das doenças de base deve-se ter o cuidado com o uso de antibióticos nefrotóxicos (por exemplo, gentamicina). Animais com IRC são particularmente mais suscetíveis a reações medicamentosas adversas pois muitos fármacos e seus metabólitos são excretados pelos rins e por essa razão podem acumular-se com a função renal diminuída (NELSON e COUTO, 1998).

Sendo assim os objetivos do tratamento médico é o controle dos sinais clínicos da uremia, a manutenção dos equilíbrios hídrico, eletrolítico e ácido base adequados, suprimento da nutrição (NELSON e COUTO, 1998).

A dieta consiste primariamente na restrição da quantidade de proteína, sódio e fósforo, e fornecer uma quantidade adequada de calorias não proteicas, vitaminas e minerais (LEES, 1994). As fontes de proteínas na dieta devem ser de alto valor biológico para fornecer os aminoácidos essenciais nas proporções e quantidades adequadas (LUSTOZA, 1995).

A redução na ingesta de sal na dieta é a primeira linha do tratamento, mas em alguns casos o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (por exemplo: enalapril) também pode ser necessário para controlar a hipertensão, que pode contribuir para a queda progressiva dos néfrons por causar mais lesões glomerulares (NELSON e COUTO, 1998).

A hiperfosfatemia no início da IRC é controlada com restrição de fósforo na dieta, porém com a progressão da doença renal é indicada a administração oral de conjugadores de fosfato intestinal para diminuir a absorção do fósforo pelo intestino (GUÉRIOS e SPREA, 1997). Nos animais em que a dieta não foi suficiente para reduzir o fósforo em pelo menos dois à quatro semanas é recomendada à administração dos quelantes de fósforo, os mais utilizados são o hidróxido de alumínio e o carbonato de cálcio nas dosagens de 10 – 30 mg/kg a cada oito horas para cães. A dosagem dos quelantes deve ser ajustada de acordo com a fosfatemia juntamente com a monitoração dos níveis séricos de fósforo e da calcemia em intervalos de 10 - 14 dias. A redução na ingesta do fósforo pela dieta e o uso de quelantes de fosfato entéricos normalmente diminuem, mais não normalizam as concentrações do hormônio paratireóide (LUSTOZA e KOGIKA, 2003).

O fornecimento de refeições aquecidas e oferecidas em pequenas porções, várias vezes durante o dia costuma ter um efeito benéfico no aumento da ingestão de alimentos nos cães. Juntamente com esse procedimento devem ser administrados alguns fármacos que reduzem a produção de ácido no sistema digestivo. As bases farmacológicas como os bloqueadores dos receptores H^+ do grupo da cimetidina (2,5 – 5 mg/kg a cada 12 horas, por via oral ou intravenosa) e da ranitidina (2 mg/kg a cada oito horas, por via oral ou

intravenosa), que diminuem a hipergastrinemia aliviando a gastrite urêmica (LUSTOZA e KOGIKA, 2003).

O sucralfato que é um protetor da mucosa gástrica é indicado nos casos de úlceras estomacais na dose de: 0,5 a 1,0 mg por cão a cada oito ou 12 horas, por via oral. Para o controle do vômito, é recomendado a metoclopramida (0,2 a 0,5 mg/kg a cada seis ou oito horas por via oral, subcutânea ou intravenosa (LUSTOZA e KOGIKA, 2003).

A fluidoterapia deve ser utilizada nos casos em que há poliúria e quando o consumo de água não for suficiente para corrigir a desidratação do animal, pela administração da solução ringer lactato, por via intravenosa, ou subcutânea (GUÉRIOS e SPREA, 2003).

O equilíbrio dos líquidos em pacientes com insuficiência renal poliúrica é mantido por polidipsia compensatória. Se a ingestão de água for insuficiente para equilibrar a grande perda devido ao estado de poliúria, a desidratação e a hipoperfusão poderão precipitar uma crise urêmica. Se o animal permanecer desidratado e a redução no fluxo sanguíneo renal persistir poderá ocorrer uma nova lesão renal (OSBORNE et al., 1995).

A terapia de alcalinização, pretendendo corrigir a acidose metabólica é um fator importante no tratamento de pacientes com IRC. Os benefícios que são desejados com a correção da acidose, compreendem a melhora dos sinais de anorexia, letargia, náusea vômito, astenia muscular e perda de peso que podem ser causados pela acidose urêmica; prevenção dos efeitos catabólicos da acidose metabólica no metabolismo das proteínas. O bicarbonato de sódio oral é o agente alcalinizante mais usado na rotina clínica em pacientes com IRC. Os efeitos do ácido gástrico sobre o bicarbonato de sódio oral são imprevisíveis, sendo assim a dose precisa ser individualizada para cada paciente. A dose inicial sugerida é de oito a 12 mg/kg a cada oito-12 horas (OSBORNE et al., 1995).

Quando o quadro hematológico do paciente renal estiver < 15% de hematócrito, nos cães faz-se necessária a transfusão ou administração de eritropoetina humana recombinante (r-HuEPO) (OSBORNE et al., 1995). Situações de estresse devem ser evitadas em cães com IRC, devido à liberação de corticosteróides endógenos que podem resultar em catabolismo proteico. Os exames e acompanhamentos desses animais devem ser realizados no mínimo a cada dois a quatro meses (NELSON e COUTON, 1998).

2.4 HOMEOPATIA

A Homeopatia é um método terapêutico baseado na Lei dos Semelhantes. Para a cura das doenças ela utiliza-se de medicamentos que quando experimentados no

homem/animal são provocados sintomas semelhantes à doença que se pretende tratar. Essa terapêutica foi desenvolvida pelo médico alemão Samuel Hahnemann, no final do século XVIII (HAHNEMANN, 2007).

O medicamento homeopático atua estimulando o próprio organismo a combater o processo (FERNANDES et al., 2010, SOUZA, 2002), sem direcionar apenas a um órgão doente, mas ao equilíbrio orgânico como um todo (SOUZA, 2002). Enquanto a medicina tradicional halopática interpreta os sinais clínicos como uma manifestação da doença, a Homeopatia considera-os como uma reação natural do organismo, contra as causas que o agredem (FERNANDES et al., 2010). Fazendo isto de forma abrangente e não apenas pontual, como fazem outros tratamentos utilizados (FERNANDES et al., 2010). Restabelecendo o equilíbrio orgânico, levando-o a uma cura suave e duradoura, uma cura real (VANNIER, 1940).

Por utilizar medicamentos extremamente diluídos e potencializados, processo conhecido como dinamização, a Homeopatia não causa efeitos colaterais, intoxicações e intolerâncias, não existindo qualquer tipo de contra indicação. Além dessas vantagens, os medicamentos homeopáticos podem ser associados a qualquer outra terapia, ela atua também melhorando a qualidade de vida em pacientes terminais com câncer, insuficiência renal, hepática, cardíaca e na imunodeficiência (SILVA et al., 2011). O tratamento homeopático tem sua eficiência comprovada no homem e no tratamento das mais diversas patologias que acometem os animais (SOUZA, 2002).

2.5 HEMODIÁLISE

A hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal são as vigas mestras do tratamento da IRC avançada em seres humanos (OSBORNE et al., 1995). A hemodiálise é indicada para reduzir os níveis elevados de ureia e creatinina, apresentando uma diminuição de cerca de 60% destes compostos da circulação ao final de uma sessão de duas a quatro horas de duração em cães. Os compostos como fósforo, potássio também são removidos durante o procedimento (VEADO, 2003).

Outras indicações da hemodiálise, são em doenças que cursam com a insuficiência renal aguda, como por exemplo hemoparasitoses, leptospirose (VEADO, 2001), também é extremamente útil no caso de intoxicações medicamentosas, venenos (BERNSTEIN, 2007), hipercalcemia não responsiva a medicamentos, anúria persistente por mais de 24 horas e sepses (KLEINE, 2007). Estas doenças podem receber como tratamento adjuvante a contribuição da

hemodiálise, a fim de reduzir a azotemia, quase sempre instalada e muitas vezes fatal (VEADO, 2003). Já foi observado que o tratamento de hemodiálise melhorou o prognóstico em cães que tinham a leptospirose com elevados níveis de azotemia, retirando esses animais do quadro agudizado (ADIN e COWGILL, 1998).

Através da técnica da hemodiálise, conseguimos também remover substâncias que podem intoxicar o animal como, por exemplo: as substâncias do tipo aspirina, barbitúricos, digoxina e diazepam. Da mesma forma, existem muitos outros venenos: como alguns herbicidas e alguns organoclorados, que são capazes de atravessar as membranas dos dialisadores. Através da hemodiálise pode-se extrair grande parte destas substâncias de uma forma rápida, evitando, muitas vezes seus efeitos deletérios (VEADO, 2003).

Sabendo que a hemodiálise possui diversas indicações, seu emprego não se trata de processo dependente (VEADO, 2003), estando disponível para caninos, felinos e equinos, tanto em casos agudos como em casos crônicos. Nos casos agudos, os pacientes têm possibilidades de recuperação do parênquima renal lesado (KLEINE, 2007; LUCENA, 2007). Sendo assim uma, duas ou três sessões, em geral, já seriam suficientes para melhorar as condições do paciente, removendo os compostos indesejáveis. O paciente recebe a contribuição imediata desta técnica e após o término das sessões continua a receber o tratamento convencional específico (VEADO, 2003).

Por se tratar de uma técnica de tratamento adjuvante, a hemodiálise deve ser sempre associada ao tratamento conservador, devendo fazer parte de um protocolo, para que seu efeito possa atingir o resultado esperado. Sendo assim a hemodiálise não é um procedimento que realiza a cura de seus pacientes, ou seja, ela contribui para a melhora de várias doenças (VEADO, 2003), pois o que se obtém é uma diminuição do nível de toxinas do organismo do animal, de forma que, com o auxílio de uma alimentação terapêutica específica para insuficiência renal, a doença se estabilize e o animal possa ganhar meses ou anos com boa qualidade de vida (BERNSTEIN, 2007).

A preocupação com qualidade de vida em humanos que possuem uma condição crônica de saúde tem se tornado constante. Mesmo quando não é possível modificar o curso da vida e da doença, é possível que as pessoas nessa condição mantenham-se saudáveis (SILVA et al., 2002).

A máquina de hemodiálise que é utilizada hoje em dia possui um sistema mecânico, que é responsável pela circulação do sangue e do dialisado, em um sistema eletrônico que controla todos os fenômenos de pressão, temperatura, pH, coagulação, entre outros (VEADO, 2003), durante a sessão de hemodiálise. O sangue do animal sofre uma circulação

extracorpórea, onde os parâmetros clínicos do animal podem ser alterados ou não, em função desse controle (VEADO et al., 2002a). O técnico executor é instantaneamente informado das condições com que estão ocorrendo estes fenômenos, através de monitores, sobre possíveis alterações, por de alarmes sonoros (VEADO, 2003).

Para se obter o plasma artificial (dialisado), é necessário diluir uma solução concentrada, própria, ou seja para este procedimento é necessário uma estação de tratamento de água para obter água ultrapura, sendo fornecida em um volume mínimo necessário para realizar uma sessão de hemodiálise (VEADO, 2003).

O controle da qualidade da água, para o tratamento dialítico, é um dos pontos críticos e fundamentais a serem observados. A hemodiálise consiste, em última análise, na troca entre o plasma do paciente e uma solução constituída de 35 partes de água para uma parte de um concentrado específico. Assim, os pacientes submetidos a esta terapia são expostos, em geral, a um volume considerável de água durante cada tratamento (cerca de 120 litros) (VEADO, 2003).

O conhecimento, controle e monitoria da qualidade da água são muito importantes, evitando-se assim, que substâncias prejudiciais sejam lançadas na corrente sanguínea. Os contaminantes mais comumente encontrados são bactérias, endotoxinas, elementos como alumínio, ferro e cobre, além de nitrito e cloramina. As estações de tratamento de água para hemodiálise possuem métodos especiais de tratamento e purificação. Estes incluem carvão ativado, filtros, esterilizantes físicos, resinas de troca iônica, e sistema de osmose reversa. São vias complexas, constituídas de materiais especiais, que exigem higienização do circuito a cada tratamento dialítico, bem como limpeza e manutenção periódica de todo o equipamento envolvido (VEADO et al., 2002b).

Os métodos de depuração de sangue são baseados nos princípios da difusão, convecção e adsorção (VEADO, 2003). Existem os métodos convencionais ou clássicos e os contínuos lentos. A hemodiálise clássica é uma técnica de diálise do sangue. Os solutos são removidos diretamente da corrente sanguínea por um sistema de troca entre meios. O princípio fisiológico que rege a hemodiálise é o da osmose. O dialisador é uma estrutura composta de dezenas de tubos ocos, constituídos de membranas semipermeáveis. Por dentro destes tubos passa o sangue, e por fora passa o dialisado, cuja constituição é semelhante à do plasma normal. O dialisado passa para o meio sangue e plasma, por sua vez, passa para o lado dialisado. Esta troca ocorre por um princípio simples de difusão através de uma membrana semipermeável, se tratando de uma membrana seletiva, apenas solvente e soluto de baixo peso

molecular dispersos no plasma são capazes de passar pela membrana semipermeável do dialisador (ELLIOT, 2000; VEADO, 2003).

De uma forma ou de outra, o dialisador funciona como um rim artificial, e permite a troca entre o meio plasma e dialisado, eliminando desta maneira as toxinas ou impurezas contidas no meio plasma (VEADO, 2003).

Muitos cães que apresentavam quadro de uremia, após a primeira sessão de hemodiálise, apesar de ainda azotêmicos, apresentaram melhora clínica (VEADO, 2003). O efeito de aumento da concentração das substâncias, após o final da diálise é conhecido e esperado. A técnica remove as toxinas que estão na circulação, levando a redistribuição dos compostos. Desta maneira é esperado que após a hemodiálise haja o aumento gradativo destas concentrações na corrente sanguínea (VEADO, 2003).

Uma limitação do método é o peso do animal, pois este estaria diretamente relacionado ao volume de sangue extra corpóreo necessário para a diálise. Por volta de 100 ml de sangue estariam envolvidos nesta circulação extra corpórea, o que em animais de baixo peso pode se tornar um fator complicador. Sendo assim, animais submetidos a este tratamento com peso superior a sete kg suportam bem a técnica, pois este volume de sangue envolvido na circulação extra corpórea não é suficiente pra lhes causar danos (VEADO, 2003).

O acesso vascular é outro fator de complicação na hemodiálise. Para remover o sangue do paciente com um fluxo sanguíneo satisfatório (3 a 25 ml/kg/minuto) é necessário um vaso cujo calibre permita esse fluxo. Em geral, a veia jugular e a artéria femoral fornecem este volume necessário de sangue (VEADO, 2003).

Durante a realização das sessões de hemodiálise observam-se alterações relacionadas à coagulação, pelo contato do sangue do paciente com os circuitos extracorpóreos. Essas alterações podem ser decorrentes da ativação dos mecanismos intrínsecos da cascata de coagulação sanguínea, que resultam na formação de trombos. No modelo hemodialítico, utilizam-se substâncias anticoagulantes com a finalidade de prevenir a formação destes trombos. A substância padrão utilizada para anticoagulação em hemodiálise é a heparina sódica (Máquina de hemodiálise marca Nipro) (BRANT, 2004; QUINTANILLA e LAMPREABE, 2004).

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) (BRANT, 2004) são fragmentos da heparina sódica com muitas vantagens, exibe uma biodisponibilidade maior, possui menor ligação com proteínas plasmáticas e meia vida superior, resultando desta maneira, menor risco de sangramento (BRANT, 2004; QUINTANILLA e LAMPREABE, 2004).

Após uma sessão de hemodiálise, o animal deve ser avaliado clinicamente. Exames complementares de patologia clínica (hemograma, ureia, creatinina, fósforo e potássio séricos) são importantes para avaliar a necessidade de diálises suplementares. A associação da hemodiálise a uma correta conduta terapêutica, da insuficiência renal é essencial. Não é possível obter sucesso com hemodiálise se não estiver associada a um conjunto de medidas terapêuticas que contribuam para o tratamento da insuficiência renal (VEADO et al., 2002b).

A hemodiálise é uma técnica de custo ainda elevado, porém apresenta hoje materiais de consumo de preço acessível. Além disto, estes materiais podem ser reutilizados, de acordo com as normas no Ministério da Saúde, o que permite uma redução do consumo primário da técnica (VEADO, 2003).

Ao contrário do que se pensa, os animais não ficam dependentes da máquina de diálise, duas a três sessões já estabilizam os animais e o mesmo recebe alta clínica (VEADO, 2003), pois a patogenia da lesão renal dos cães é diferente da que ocorre nos humanos os quais desenvolvem anúria, devido a isso os humanos apresentam edemas (FRAZÃO et al., 2013) e por esta razão fazem diálise, por conta dos edemas para desidratar, já cães e gatos apresentam poliúria e conseqüentemente desidratação (Almeida et al., 2009).

Em pacientes humanos foi descrito que há exteriorização de sentimentos conflitantes, em relação à doença crônica. Pois, se por um lado a hemodiálise representa a possibilidade de prolongamento da vida, por outro, a sua realização requer mudanças de hábitos alimentares e costumes, que certamente, repercutirão na qualidade de sua vida atual (LIMA e GUALDA, 2001). A técnica de hemodiálise leva a pensar que o indivíduo fica dependente da máquina e que, várias vezes por semana passa horas presos a ela, o que leva a questionamentos sobre o emprego da mesma em animais (VEADO, 2003), porém isso não é observado na medicina veterinária e o animal não precisa ficar dependente da técnica de hemodiálise (CHAGAS et al., 2009).

3 OBJETIVO E HIPÓTESE

Artigo 1-objetivou-se avaliar a concentração sanguínea de Glutamina e Glutamato e outros biomarcadores em cães enfermos e gatos sadios e enfermos com injúria renal. Espera-se que animais com IR, por apresentarem perda da função do tecido renal em diferentes níveis, possam apresentar algum grau de disfunção do metabolismo da Glutamina e do Glutamato.

Artigo 2- Objetivou-se avaliar diferentes tipos de tratamentos terapêuticos na injúria renal em cães submetidos ou não a hemodiálise. O conhecimento da abordagem terapêutica mais adequada irá promover a melhor recuperação dos animais e assim contribuir para uma melhor qualidade de vida para os mesmos. Espera-se que a suplementação de glutamina possa contribuir para melhoria dos animais com IR

REFERÊNCIAS

- ADIN, C. A.; COWGILL, L. D. Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). **Journal of the American Veterinary Medicine Anesthesiology**, v. 216, n. 3, p. 371-375, 2000.
- BERNSTEIN, M. Tratamento de acupuntura em animais portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise. 2004. Disponível em: <http://www.veterinariaonline.com.br/artigo.php?cd_caso=5>. Acesso em: 5 out. 2014.
- BRANT, J. R. A. C. **Medicina Veterinária**. 2004. Disponível em: <<http://www.biblioteca.unesp.br/bibliotecadigital/document/?did=1876>>. Acesso em: 5 out. 2014.
- BROWN, S. A. et al. Pathophysiology and management of progressive renal disease. **Veterinary Journal**, London, v. 154, n. 2, p. 93-109, 1997.
- BULUS, N. C.; GHISHAN, F.; ABUMRAD, N. W. Physiologic important of glutamine. **Metabolism**, v. 8, n. 38, p. 1-5, 1989.
- CHAGAS, P. M. et al. Uso da hemodiálise em cão com insuficiência renal crônica agudizada e alterações eletrolíticas. In: JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 9., 2009, Recife. **Anais...** Recife: UFRPE, 2009.
- CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte**. Rio de Janeiro: Sprint, 2000. 261 p.
- ELLIOT, J. Cómo prolongar la vida dei paciente felino renal. **Waltham Focus**, Londres, Reino Unido, v. 10, n. 3, p. 10-14, 2000.
- FERNANDES, O. T. G. et al. Uso da homeopatia no tratamento de canino com IRC-Relato de caso. In: JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 10., 2010, Recife. **Anais...** Recife: UFRPE, 2010.
- FREITAS, L. S.; PENA, S. M. Utilização de glutamina em processos infecciosos. **Revista Eletrônica Nutrine**, v. 3, n. 4, p. 337-342, 2006.
- GUÉRIOS, S. D.; SPREA, G. Transplante renal em cães e gatos. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, n. 30, p. 39-43, 2003.
- HAHNEMANN, S. **Exposição da doutrina homeopática, ou, organon da arte de curar**. São Paulo: GEHSP “Benoit Mure”, 2007. p. 216.
- JANICKI, R. H.; GOLDSTEIN, L. Glutamine synthetase and renal ammonia metabolism. **The American Journal of Physiology**, v. 216, n. 5, p. 1107-1110, 1969.
- KLEINE, K. **Insuficiência renal aguda e hemodiálise em cães e gatos**. 2007. Disponível em: <http://www.veterinariaonline.com.br/artigo.php?cd_caso=4>. Acesso em: 29 set. 2014.

LEES, F. Nefropatias e ureteropatias. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual saunders de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1994. p. 907-916.

LIMA, A. F. C.; GUALDA, D. M. R. História oral de vida: buscando o significado da hemodiálise para o paciente renal crônico. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 35, n. 3, p. 235-241, 2001.

LOBLEY, G. E.; HOSKIN, S. O.; MCNEIL, C. J. Glutamine in animal science and production. **The Journal of Nutrition**, v. 131, s. 9, p. 2525-2531, sep. 2001.

LUCENA, A. R. Centro de terapia intensiva. Disponível em: <<http://www.ctiveterinario.com.br/inicial/estudo/estudo2.htm>>. Acesso em: 20 jul. 2007.

LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M. M. Tratamento de insuficiência renal crônica em cães e gatos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 62-69, 2003.

MAY, R. C.; KELLY, R. A.; MITCH, W. E. Metabolic acidosis stimulates protein in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. **Journal of Clinical Investigation**, v. 77, p. 614-621, 1986.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais: insuficiência. Editora Elsevier, 4ª edição. Rio de Janeiro - RJ, 2010

NEWSHOLME, P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? **Journal of Nutrition**, v. 131, p. 2515-2522, 2001.

OLSON, L. B. **Naturals.com: L-Glutamine, a Powerful Amino Acid**. 2006. Disponível em: <http://www.b_naturals.com/newsletter/l_glutamine>. Acesso em: 15 nov. 2010.

OSBORNE, C. A. et al. Afecções do trato urinário inferior dos felinos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstia cão e do gato**. 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1999. v. 2, cap. 140, p. 2496-2531.

PARRY BILLINGS, M. et al. Skeletal muscle glutamine metabolism during sepsis in the rat. **Journal of Biochemistry**, v. 21, p. 419-423, 1989.

POLZIN, D. J. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. v.2, cap. 134, p. 2394-2431.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. St. Louis: Saunders, 2005. v. 2, p. 1756-1785.

QUINTANILLA, N.; LAMPREABE, I. Anticoagulación y accesos vasculares en las técnicas de depuración extracorpórea. In: NET, A.; ROGLAN, A. **Depuración extrarrenal en el paciente grave**. Philadelphia: Elsevier-Masson, 2004, p. 161-182.

ROGERO, M. M. et al. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. **Nutrition Research**, v. 24, p. 261-270, 2004.

SCHOOLWERTH, A. C. et al. Changes in mRNA for enzymes of glutamine metabolism in kidney and liver during ammonium chloride acidosis. **American Journal of Physiology**, v. 267, p. 400-406, sep. 1994.

SENIOR, D. F. Fluidoterapia, eletrólitos e controle ácido-básico. ETTINGER, S. J. et al. Qualidade de vida de pessoas com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v.55, n. 5, p.562-567, set/out. 2002.

SILVA, R. Z. et al. **Uso de medicação homeopática no tratamento de cães com insuficiência renal crônica - relato de casos.** 2011. Disponível em: <<http://gerencieme.sejamaior.com.br/Content/conteudo/Vita-Vetdistribuidora/files/CBA-%20PR%C3%93-RIM-%20Abril%202011.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2014.

SMITH, R. J.; WILMORE, D. W. Glutamine nutrition and requirements. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 14, s. 4, p. 45-50, 1990.

SOUZA, M. F. A. I Conferência virtual global sobre produção orgânica de bovinos de corte, set./out. 2002. Disponível em: <<http://www.veterinariosnodiva.com.br/books/homeopatia%20veterinaria.pdf>>. Acesso em: 21 set. 2014.

TANNEN, R. I.; KUNIN, A. S. Effect of pH on ammonia production by renal mitochondria. **American Journal of Physiology**, n. 231, p. 1631-1637, 1976.

VANNIER, L. **La Douctrine homeopathique.** Paris: Vigot Frères, 1940. 392 p.

VEADO, J. C. C.; GUIMARÃES, P. T. C.; ROCHA, L. B. **Água para o tratamento dialítico.** 2002a. Disponível em: <<http://www.vet.ufmg.br/academicos/pesquisa-napq/encontro-de-pesquisa/resumos-de-2002-1/agua-para-o-tratamento-dialitico>>. Acesso em: 21 out. 2014.

VEADO, J. C. C. Hemodiálise em pequenos animais. **Jornal oficial da ANCLIVEPA**, Minas Gerais, n. 73, p. 6, 2001.

VEADO, J. C. C. Hemodiálise - por que empregar a técnica em animais? **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Curitiba, v. 1, n. 1, p. 53-57, jan./mar. 2003.

VEADO, J. C. C.; MELO, M. M.; ALMEIDA, A. E. R. F. **Parâmetros clínicos de cães na hemodiálise.** 2002b. Disponível em: <<http://www.vet.ufmg.br/academicos/pesquisa-napq/encontro-de-pesquisa/resumos-de-2002-1/parametros-clinicos-de-caes-na-hemodialise>>. Acesso em: 21 out. 2014.

WAGENMAKERS, A. J. M. Protein and amino acid metabolism in muscle. In: RICHTER, E. A. et al. **Skeletal muscle metabolism in exercise and diabetes.** New York: Plenum Press, 1998. p. 307-319.

WASH, L. H. et al. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanisms. **Sports Medicine**, v. 26, n. 3, p. 177-191, sep. 1998.

“Não há diferenças fundamentais entre o homem e os animais mas suas faculdades mentais..... os animais, como os homens, demonstram sentir prazer, dor, felicidade e sofrimento.”

Charles Darwin

**GLUTAMINA, GLUTAMATO E OUTROS BIOMARCADORES EM CÃES E GATOS
COM INJURIA RENAL**

Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida¹

Armele Karina da Silva Rodrigues²

Gisele Barbosa da Silva²

Helena Emília Cavalcanti da Costa Cordeiro Manso³

Juliana D'Andresa de Araujo⁴

Nathalia Mendonça Borba⁵

Hélio Cordeiro Manso Filho³

RESUMO: Objetivou-se avaliar a concentração sanguínea de Glutamina, Glutamato e outros biomarcadores em cães enfermos, gatos saudáveis e enfermos, com injúria renal. Espera-se que animais com IR, por apresentarem perda da função do tecido renal em diferentes níveis, possam apresentar algum grau de disfunção do metabolismo da Gln e do Glutamato. Foram utilizados 24 caninos e 13 felinos com IRC e IRA atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco (HV-UFRPE), de raças variadas, de diferentes sexos e acima de cinco anos. Também foram utilizados 21 felinos saudáveis atendidos no HV-UFRPE, de diferentes sexos e acima de cinco anos. Os índices de escore corporal, Gln, Glu, Gln+Glu, ureia, creatinina, ALT, AST para caninos não apresentaram diferença. As concentrações da Gln encontravam-se abaixo do esperado e os do Glutamato (Glu) estavam acima do esperado para espécie. As concentrações de ureia e creatinina em todos os grupos de cães apresentaram-se acima do valor de referência para a espécie. Já as concentrações de ALT e AST estavam dentro dos valores descritos na literatura. Para os felinos o índice de escore corporal, Gln, Glu e Gln+ Glu não apresentaram diferenças estatísticas entre felinos saudáveis e com injúria renal ($P>0,05$).

Palavras Chaves: Aminoácidos, plaquetas, acidose metabólica.

ABSTRACT: The aim of this study is to evaluate the glutamine, glutamate and others biomarkers blood levels illness dogs, healthy cats and illness cats with renal injury. Animals

¹ Doutoranda em Ciência Veterinária pela UFRPE

² Mestranda em Ciência Veterinária pela UFRPE

³ Professor Doutor (a) da UFRPE

⁴ Médica Veterinária autônoma

⁵ Aluna da Graduação de Veterinária da UFRPE

with renal disease have a decrease in the function of the renal tissue, thus they can have a disorder in glutamine and glutamate metabolism. It was studied 24 dogs and 13 cats coming from the veterinary hospital of the Universidade Federal Rural de Pernambuco (HV-UFRPE). The animals had distinct breeds, ages and gender. It was also studied 21 healthy cats coming from the same hospital, of different gender and older than 5 years. The Body Mass Index, glutamine, glutamate, glutamine more glutamate, urea, creatinine, ALT, AST of dogs haven't showed distinction. The glutamine concentrations were down of the expected and the glutamate concentrations were above the expected to the specie. The dog's concentrations of urea and creatinine in all groups were above of the reference value to the specie. The aminotransferases concentrations were in the expected value described in the references. The Body Mass Index, glutamine, glutamate and glutamine more glutamate haven't showed statistic difference between healthy cats and cats with renal injury ($P > 0,05$). It's possible to conclude that dogs with renal disease have altered glutamine metabolism, with glutamine decrease and glutamate increase, and reduction of the body mass index. Cats do not change easily the glutamine metabolism and tends to keep the Body Mass Index because they respond quickly to the renal disease treatment.

Key words: amino acids, platelets, metabolic acidosis.

INTRODUÇÃO

A Glutamina (Gln) é o aminoácido (AA) mais abundante no plasma e nos tecidos, e devido à capacidade do organismo sintetizá-la, ela não é considerada um AA essencial. Contudo, em situações catabólicas como trauma, septicemia e câncer, quando o consumo é maior que a síntese desse aminoácido, ela passa ser considerada um aminoácido condicionalmente essencial (CURI, 2000).

Em várias espécies de animais, como carnívoros e onívoros, a glutamina sintetase (GS), enzima responsável pela síntese da Gln, não está presente no tecido renal. A baixíssima expressão da GS no tecido renal ocorre devido ao tipo de urina produzido por essas espécies, tipicamente ácida, mas mesmo assim Glutaminase, que é responsável pela degradação da Gln; está presente nesse tecido e esse processo é importante para a regulação do pH na acidose metabólica (LIE-VENEMA, 1997).

Nesse sentido, a perda do tecido renal durante a insuficiência renal aguda ou crônica, pode estar associada às modificações no metabolismo de Gln e, assim, interferir na regulação

das concentrações desse aminoácido no sangue e demais tecidos dos animais enfermos. Nos herbívoros e equinos a elevada expressão da GS não só contribui com a regulação do pH sanguíneo, mas também contribui significativamente para a produção de Gln, diferentemente do que ocorre nos carnívoros, onde a Gln tem importante papel na regulação do pH sanguíneo (LIE-VENEMA, 1997; STIPANUK e WATFORD, 2006).

A insuficiência renal (IR) é uma enfermidade regular em cães e gatos idosos, podendo ser de diferentes etiologias (congenita, hereditária ou adquirida) e ainda ser classificada diferentemente pela duração em aguda ou crônica. Entre os sinais clínicos presentes, observa-se: perda de peso, alteração do apetite, vômitos, e a acidose metabólica (LUSTOZA e KOGIKA, 2003). Esses sintomas podem variar conforme o estágio das enfermidades e por isso os exames laboratoriais sempre facilitam a melhor compreensão do quadro do paciente enfermo.

Sabendo-se da relação entre o tecido renal e a regulação da concentração da Gln sanguínea, ainda há poucas informações sobre o papel desse aminoácido nos animais com IR, aguda ou crônica. Devido a esses fatores, e para facilitar a compreensão sobre a relação entre a Gln e a IR, foi desenvolvido um experimento que objetivou avaliar a concentração sanguínea de Glutamina e Glutamato e outros biomarcadores em cães enfermos e gatos sadios e enfermos com injúria renal. Espera-se que animais com IR, por apresentarem perda da função do tecido renal em diferentes níveis, possam apresentar algum grau de disfunção do metabolismo da Glutamina e do Glutamato.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais: No atual experimento, foram utilizados 24 caninos e 13 felinos com diagnóstico de IRC e IRA atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco (HV-UFRPE), de raças variadas, de diferentes sexos e acima de cinco anos. Também foram utilizados 21 felinos sadios atendidos no HV-UFRPE com a mesma faixa etária. Não foi levada em consideração a causa primária da lesão renal em ambas as espécies e nem o nível de comprometimento do tecido renal.

Os caninos enfermos foram divididos em quatro grupos distintos de acordo com as alterações hematológicas encontradas, são eles:

Grupo 1: Animais com anemia e trombocitopenia.

Grupo 2: Animais apenas com trombocitopenia.

Grupo 3: Sem alteração no hemograma.

Grupo 4: Anemias apenas com anemia.

Todos os métodos utilizados foram autorizados pelos tutores e aprovados pelo Comitê de Ética/UFRPE (23082.006184/2010).

Coletas de amostras e análises laboratoriais: As amostras sanguíneas foram coletadas por meio de venopunção da jugular externa, utilizando-se o sistema de coleta a vácuo, e as amostras divididas em três alíquotas. A primeira alíquota foi transferida para tubos com EDTA-K3 para análise hematológica, a segunda alíquota foi transferida para tubo sem anticoagulante para análises bioquímicas e a terceira alíquota foi transferida para tubo contendo heparina para análise de Glutamina (GLN) e Glutamato (GLU). As amostras foram refrigeradas e imediatamente enviadas ao laboratório para realização das análises. Todas as amostras para hemograma foram analisadas com um prazo inferior a 24 horas, a fim de garantir o padrão de qualidade, em equipamento hematológico semiautomático (Roche® Poch 100iv). Foi realizada também a leitura do estiraço sanguíneo seguindo a técnica descrita na literatura (FREIRIAS et. al., 2014).

As análises bioquímicas para ureia (URE), creatinina (CREAT), alanino aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foram realizadas em analisador semiautomático (Doles D- 250®, Doles, Brasil), com kits comerciais (Doles, Brasil). As concentrações de Gln e Glu foram analisadas enzimaticamente em extratos desproteinizados e neutralizados, sendo a leitura realizada em espectrofotometria a 340nm (MANSO FILHO et al., 2009).

Análise estatística: Os animais foram divididos em grupos, sendo os caninos em quatro grupos (só com anemia, anemia mais trombocitopenia, apenas trombocitopenia, leucograma normal) e os felinos em dois grupos (sadios e com injúria renal). Os resultados obtidos foram analisados pelo programa SigmaStat 13.0 para Windows, utilizando-se o ANOVA com um fator, e o teste de Tukey, tanto para cães quanto para gatos. Em ambos os casos foi estabelecido o nível de significância a 5%. Todos os dados estão expressos em médias +/- erro padrão médio.

RESULTADOS

Os índices de escore corporal, Gln, Glu, Gln+Glu, ureia, creatinina, ALT, AST não apresentaram diferença entre os quatro grupos de caninos ($P>0,05$) (Tabela 1). As alterações no hemograma dos cães com injúria renal, onde o grupo 1 apresentou valores de He, Hb, Ht abaixo dos demais grupos ($P<0,05$), porém não foi observado alteração nos índices hematimétricos VCM e CHCM entre os grupos estudados ($P>0,05$). Não houve alteração no valor de leucócitos ($P>0,05$), entretanto foi observada diferença estatística para a concentração das plaquetas entre os grupos estudados ($P<0,05$). Os animais do grupo 1 apresentaram as menores concentrações das plaquetas quando comparados aos grupos 2, 3 e 4; os cães do grupo 2, concentrações de plaquetas mais baixas que os animais dos grupos 3 e 4, porém mais elevadas que no grupo 1 ($P<0,05$). Os grupos 3 e 4 não apresentaram diferença estatística entre si ($P>0,05$).

Os resultados do índice de escore corporal, Gln, Glu e Gln+ Glu não apresentaram diferenças entre gatos saudáveis e com injúria renal ($P>0,05$) (Tabela 2). Ao compararem-se os valores do hemograma de felinos saudáveis com felinos com injúria renal foi possível identificar que a Hb, Ht e plaquetas apresentaram diferenças entre os dois grupos ($P<0,05$). Os resultados na bioquímica sérica revelaram também existência de diferenças entre os grupos de felinos estudados para a concentração da ureia e creatinina, ALT e AST ($P<0,05$). Finalmente, analisando-se as correlações dos biomarcadores analisados nos gatos, observou-se que foram identificadas correlações entre Hb e a concentração de plaquetas ($R=0,36$; $P<0,05$), Hb e ureia ($R= -0,49$; $P<0,01$), Hb e creatinina ($R= -0,47$; $P<0,01$). Também ocorreram correlações entre Ht e ureia ($R= -0,60$; $P<0,01$) e Ht e creatinina ($R= -0,60$; $P<0,01$), e também correlações entre Plaquetas e ureia ($R= -0,76$; $P<0,01$) e Plaquetas e creatinina ($R= -0,77$; $P<0,01$). A Gln e a plaquetas também apresentaram correlação significativa ($R= 0,36$; $P<0,05$).

Tabela 1 - Resultados dos biomarcadores bioquímicos e hematológicos e índice de escore corporal de cães acometidos de insuficiência renal, com diferentes quadros hematológicos.

Biomarcador	Caninos			
	Anemia e Trombocitopenia (n=11)	Trombocitopenia (n=5)	Hemograma sem alteração (n=3)	Anemia (n=5)
GLN umol/L	441±81,7	350±134	164±9,72	263±78,9
GLU umol/L	371±51,2	505±172	387±74	640±111
GLN+GLU umol/L	706±84,2	855±122	551±64,2	902±114
Ureia, mg/dl	293,82±31,85	253,4±60,872	226,67±65,47	171,6±27,54
Creatinina, mg/dl	6,0± 0,742	4,74±0,55	6,58±2,17	7,18±2,18
ALT, UI/L	81,273±28,62	38,2±7,5	46,67±14,62	73,4±17,98
AST, UI/L	47,54±11,31	33,8±6,67	51,0±8,622	88,250±33,53
Hemácias (x10 ⁶ /μl)	3,51±0,313 ^B	6,30±0,43 ^A	5,97±0,39 ^A	5,3±0,08 ^A
Hemoglobina (g/dL)	8,33±0,763 ^B	14,7±0,992 ^A	14,467±0,817 ^A	12,96±0,758 ^A
Hematócrito (%)	24,22±2,22 ^B	41,8±3,758 ^A	43,5±2,248 ^A	37,64±1,835 ^A
VCM (fL)	67,73±1,999	66,060±2,758	73,0±1,38	37,64±3,159
CHCM (g/dL)	34,5±0,505	35,420±1,082	33,233±0,470	71,060±0,473
Leucócitos (x 10 ³ /μl)	14,6±2,479	19,4±4,482	15.533±1,518	11,220±3,536
Plaquetas (x10 ³ /μl)	88,55±17,33 ^C	97,0±33,33 ^B	344,0±140,39 ^A	311,22±149,687 ^A
IEC	3,5±0,18	3,375±0,24	3,333±0,34	3,5±0,23

Observações: diferentes letras na mesma linhas, indicam que P<0,05 pelo teste de Tukey.

Tabela 2 - Resultados dos biomarcadores bioquímicos e hematológicos, e o índice de escore corporal de gatos sadios e com insuficiência renal.

Biomarcador	Grupo de Gatos	
	Sadio (n= 21)	Insuficiência Renal (n= 13)
GLN umol/L	593±35,4	540±38,3
GLU umol/L	142±5,3	185±28,3
GLU+GLN umol/L	735±34,2	726±51
Ureia (mg/dl)	28,57±3,44 ^A	222,46±24,31 ^B
Creatinina (mg/dl)	0,87±0,06 ^A	5,55±0,57 ^B
ALT (UI/L)	27,48±2,17 ^A	48,77±4,82 ^B
AST (UI/L)	26,05±1,94 ^A	46,77±0,69 ^B
Hemácias (x10 ⁶ /μl)	9,50±0,32	8,41±0,76
Hemoglobina (g/dL)	13,47±0,51 ^A	10,30±0,8 ^B
Hematócrito (%)	41,26±1,4 ^A	33,39±2,59 ^B
VCM (fL)	44,74±0,21	43,38±1,64
CHCM (g/dL)	33,36±0,08	33,27±0,35
Leucócitos (x10 ³ /μl)	13,17±1,43	11,73±1,82
Plaquetas (x10 ³ /μl)	484,13±10,34 ^A	134,92±28,65 ^B
IEC	3,81±0,1	3,65±0,18

Observações: diferentes letras na mesma linhas, indicam que P<0,05 pelo teste de Tukey.

DISCUSSÃO

A síntese de Gln é o principal mecanismo de remoção de amônia do cérebro, impedindo o quadro de neurotoxicidade, uma vez que o grupo amida da glutamina proporciona uma forma não tóxica de estoque e transporte de amônia (CURTIS e JOHNSTON, 1974; BEJAMIN et al., 1977). A maior parte das reações metabólicas da Gln

nos rins ocorre nas mitocôndrias e para isso os AA precisam primeiro ter acesso a esta organela. Uma vez na mitocôndria, a Gln pode ser desaminada a Glu pela ação de duas isoformas de glutaminase, a glutaminase independente de fosfato e a glutaminase dependente de fosfato (PDG). Destas duas, apenas a PDG é responsiva à alteração no equilíbrio ácido básico (CURI, 2000). Sendo assim os valores encontrados para glutamina, estão de acordo com o descrito por CURTIS e JOHNSTON, 1974; BEJAMIN et al., 1977, onde apresenta resultados inferiores aos caninos saudáveis e semelhantes aos caninos enfermos sendo Almeida (2012). acredita-se que a glutamina foi utilizada para a tentativa de manutenção do equilíbrio ácido básico. O aumento observado na [GLU] deve-se ao fato de que a glutamina pode ser desaminada em GLU.

Segundo Tannen e Kunin (1976), a redução no pH não parece ser o determinante fisiológico para o aumento do fluxo de metabolização da Gln pela PDG nos rins. Em estudos com o PDG solubilizada sugerem inclusive que o pH abaixo do normal reduz a produção de NH_4^+ por diminuição direta da atividade da PDG. Porém, para mamíferos, Schoolwerth et al. (1994) afirmam que ocorre um aumento na PDG em casos de acidose metabólica. Segundo Lie-Venema (1997) e Stipanuk e Watford (2006), a perda do tecido renal durante a insuficiência renal aguda ou crônica pode estar associada às modificações no metabolismo de Gln, e assim interferir na regulação das concentrações desse aminoácido no sangue e demais tecidos dos animais enfermos. Nos herbívoros e equinos, a elevada expressão da GS não só contribui com a regulação do pH sanguíneo, mas também contribui significativamente para a produção de Gln, diferentemente do que ocorre nos carnívoros, que a Gln tem importante papel na regulação do pH sanguíneo. Os rins são capazes de eliminar os ácidos orgânicos metabolizáveis, oriundos da dieta como derivados de proteínas, carboidratos e lipídios e os endógenos, como ácido láctico e tricarboxílico. Esses órgãos removem, ainda, os ácidos orgânicos não metabolizáveis (MESSA et al., 2001). Apesar disso, os caninos apresentaram redução na [GLN] e elevação da [GLU], acredita-se que a alteração nas concentrações séricas desses AA deve-se ao fato dos caninos terem apresentado associado a alteração desse AA, redução do IEC quando comparados com caninos saudáveis (ALMEIDA, 2012).

Um importante tampão na manutenção do equilíbrio ácido básico é a amônia, que se combina com os íons hidrogênio nos túbulos renais, sendo excretada sob a forma de sais de amônio. A amônia é sintetizada pelas células do túbulo proximal através da desaminação da Gln na presença de glutaminase que se difunde até reagir com H^+ , formando o íon amônio (NH_4^+). Esta via de eliminação dos íons hidrogênio gera um novo íon bicarbonato para cada H^+ que é excretado, o qual volta à circulação sanguínea para restabelecer a homeostasia do

bicarbonato (WISEMAN e LINAS, 2005). Em pacientes com doença renal este mecanismo encontra-se falho, o que leva ao aumento da NH_4^+ na circulação fazendo com que haja um aumento na produção da ureia pelo fígado (CURI, 2000).

Em pesquisas realizadas por Rector Júnior e Orloff (1958) e Pollak et al. (1965) demonstraram que a glutaminase renal não se altera em caninos com processo de acidose metabólica e com adição de amônia na dieta divergindo dos resultados obtidos. Vinay et al., (1965) revela que os rins dos caninos não participam da manutenção do equilíbrio ácido básico. Janicki e Goldstein (1969) demonstraram uma relação inversa entre a atividade da GS e acidez da urina, onde os mamíferos com pH alcalino ou neutro apresentam quantidade significativa de GS, ao contrário daqueles que apresentam pH ácido. Coelho, porco da índia e rato apresentam quantidades significativas de GS, já os cães, gatos e porcos apresentam baixos índices de GS. Segundo Curi (2000), em casos de acidose metabólica a capacidade de tamponamento e/ou eliminação dos excessos de H^+ precisam ser incrementadas de maneira que o organismo atinja um novo estado de equilíbrio ácido básico e a adaptação no metabolismo da Gln é a principal alteração em defesa desse equilíbrio. A Gln direcionada para o tamponamento não é apenas a dos rins, o organismo lança mão também da Gln de origem muscular e hepática e se esse mecanismo compensatório não for suficiente, causa uma redução na concentração plasmática desse AA, corroborando com os resultados obtidos para caninos, onde a [GLN] apresentava-se reduzida quando comparada com a literatura consultada, ~850 $\mu\text{mol/L}$ (ARCHIBALD, 1994), ~780 $\mu\text{mol/L}$ (IWASHITA et al. 2005), ~746 $\mu\text{mol/L}$ (ALMEIDA, 2012).

Acredita-se que os caninos apresentaram menor [GLN] devido ao aumento na utilização renal desse AA, não devido ao aumento de fluxo gerado por elevações das concentrações de substratos, mas sim por uma maior capacidade intrínseca de utilização de Gln (WESTERGAARD et al., 1995). A geração de Gln pelo músculo e fígado constitui-se a principal fonte de aminoácidos para a circulação. Calcula-se que, sob condições de utilização máxima de Gln pelos rins, toda ela presente no sangue seria consumida em menos de meia hora (CURTIS e JOHNSTON, 1974), se não houvesse produção em outros tecidos, especialmente do músculo esquelético (CURTIS e JOHNSTON, 1974; BEJAMIN et al., 1977).

Este mecanismo compensatório do músculo em produzir Gln, leva ao estado de catabolismo proteico e redução da musculatura e conseqüentemente ao quadro de caquexia. Corroborando com o resultado encontrado nesta pesquisa que revela IEC para caninos de ~3,5, estando abaixo do valor obtido por Almeida (2012) que obteve ~4,33 para caninos

sadios, o resultado desta pesquisa estava compatível com o obtido pelo mesmo autor para animais enfermos que foi ~3,5. Acredita-se que os caninos apresentaram alteração nas concentrações séricas de glutamina, glutamato e glutamina+glutamato, devido à alteração na produção de glutamina do tecido muscular. Por esta razão, acredita-se que os caninos apresentaram alteração nas concentrações séricas de GLN, GLU, e GLN+GLU por deficiência na produção e não pelo consumo, uma vez que os rins de caninos não apresentam aumento da glutaminase renal durante o processo de acidose metabólica.

Foi observado também que não houve diferença estatística ($P < 0,05$) para [GLN] entre os grupos de caninos com injúria renal, apesar de Rogero et al. (2004) descrever que a glutamina pode estar relacionada com a produção de células do sistema imune e eritrócitos, uma vez que tais células podem ter sua proliferação aumentada em meios de cultura contendo glutamina. Acredita-se que não houve alteração na concentração de glutamina apesar do grupo 1 ser representado por animais com anemia, pois a anemia apresentada era do tipo normocítica normocrômica do tipo arregenerativa, que segundo Almeida (2014), um dos fatores de desenvolvimento desta anemia é devido à deficiência de eritropoetina, sendo assim o organismo apresenta deficiência na produção de eritrócitos. Acredita-se então que o organismo não está utilizando glutamina para tentar reverter a anemia.

A glutamina (Gln) e o glutamato (Glu) têm sido estudados com frequência nas diversas espécies animais, tendo a concentração de glutamina variando de 433 $\mu\text{mol/L}$ em equinos até 746 $\mu\text{mol/L}$ em caninos (ALMEIDA, 2012; COSTA et al., 2012). Em matrizes suínas registrou-se 527 $\mu\text{mol/L}$ (AQUINO, 2012). Glutamato 117 $\mu\text{mol/L}$ para caninos e 281 $\mu\text{mol/L}$ para suínos (matrizes) (ALMEIDA, 2012; AQUINO, 2012) e glutamina+glutamato variando de 231 $\mu\text{mol/L}$ para bovinos em lactação (D'PAULA et al., 2014) a 863 $\mu\text{mol/L}$ para caninos (ALMEIDA, 2012) tendo ainda 808 $\mu\text{mol/L}$ para suínos (matrizes) (AQUINO, 2012), entretanto na literatura consultada não verificou-se valores de referência para felinos. Nesta pesquisa a [GLN] 593 $\mu\text{mol/L}$ e 540 $\mu\text{mol/L}$, glutamato 142 $\mu\text{mol/L}$ e 185 $\mu\text{mol/L}$, glutamina+glutamato 735 $\mu\text{mol/L}$ e 726 $\mu\text{mol/L}$, para felinos sadios e com injúria renal, respectivamente. Revelando que não houve diferença significativa entre as concentrações séricas de glutamina quando comparados felinos sadios com os felinos com injúria renal, diferente do que foi observado para caninos com injúria renal onde os resultados obtidos estavam abaixo do encontrado para a espécie por outros autores, como 850 $\mu\text{mol/L}$, 780 $\mu\text{mol/L}$ e ~746 $\mu\text{mol/L}$ (ARCHILBALD, 1944, IWASHITA et al., 2005, ALMEIDA, 2012, respectivamente).

Acredita-se que os felinos não apresentaram redução nas concentrações séricas de glutamina divergindo do que foi observado nos caninos, pois a doença renal nos felinos acontece de maneira diferente dos caninos. Os felinos possuem cerca de 190.000 a 200.000 de néfrons em cada rim. A doença renal é muito frequente na espécie felina, cerca de 60% dos felinos vão apresentar alguma alteração durante alguma fase da vida (ANJOS, 2014). Já em caninos segundo Lagoa (2010), a doença renal crônica é geralmente diagnosticada nos cães idosos, ocorrendo com menor frequência em cães com idade inferior a cinco anos. As enfermidades mais comuns que podem desencadear uma desordem nefrológica em felinos são: Injúria renal aguda (IRA), pielonefrite bacteriana, glomerulopatia (ocasionadas por (peritonite infecciosa felina) PIF, (vírus da leucemia felina) FeLV, (vírus da imunodeficiência felina) FIV), doença policística renal, amiloidose, obstrução e drogas nefrotóxicas. Quando tratada de maneira apropriada, existe grande possibilidade de reversão do quadro na maioria dos casos (ANJOS, 2014). Sendo assim, a doença renal nos felinos ocorre de tal forma que pode não progredir para uma injúria renal crônica e não levar a alterações clínicas iguais as encontradas nos caninos e como também não apresentar perda de tecido renal. Diferentemente do que foi observado nos felinos estudados, não foi observada alteração no IEC quando comparados com animais sadios e enfermos. Acredita-se então que os felinos não apresentaram alteração na [Gln] por não haver comprometimento do tecido muscular. Os sinais clínicos para felinos e caninos são bastante parecidos, porém nos felinos com o início do tratamento, os sinais clínicos desaparecem rapidamente (ANJOS, 2014).

Os valores séricos de Glu para caninos com doença renal encontram-se elevados quando comparados a animais sadios de mesma espécie ~117 $\mu\text{mol/L}$, Almeida (2012), estudando animais doadores de sangue, com neoplasia e com doença infecciosa observou aumento do glutamato da mesma forma que os animais com doença renal apresentaram porém não observou alteração para a variação no Glu entre os grupos estudados, da mesma forma que a glutamina não apresentou tal alteração. Acredita-se que não tenha havido alteração entre os grupos estudados devido ao fato do Glu ser formado através da hidrólise de Gln, resultando em Glu e amônia (WASH et al., 1998).

Ao se analisar as concentrações séricas dos valores de glutamato foi possível verificar que os felinos enfermos apresentaram resultados semelhantes aos sadios. Acredita-se que não tenha havido alteração entre os grupos estudados devido ao glutamato ser produzido através da hidrólise da glutamina para sua utilização fato este explicado por Almeida (2012), que observou em seu experimento que o glutamato aumenta com a redução da glutamina.

Os resultados de glutamina+glutamato para caninos corroboram com os resultados isolados de glutamina e glutamato, além de não revelar diferenças entre os grupos estudados, os resultados obtidos estão dentro dos resultados encontrados por Almeida (2012), 863 $\mu\text{mol/L}$ acredita-se que não tenha havido alteração entre os animais com injúria renal quando comparados com animais sadios da mesma espécie devido ao ciclo de glutamina e glutamato. A síntese de glutamina ocorre no músculo esquelético, pulmões, fígado, cérebro e possivelmente em tecido adiposo, os quais contém atividade de glutamina sintetase (GS). Que catalisa a conversão de glutamina a partir da amônia e glutamato com consumo de trifosfato adenosina (ATP), entretanto outros órgãos possuem elevada atividade de glutaminase, enzima esta responsável pela hidrólise de glutamina transformando assim glutamina em glutamato e amônia (WALSH et al., 1998). Desta forma a soma de GLN e GLU tende a se manter estável. Os felinos estudados não revelaram alterações nas concentrações séricas de glutamina+glutamato uma vez que não houve alteração nestes aminoácidos avaliados isoladamente a somas apenas revelou o que já era esperado, não apresentando diferença estatística entre os grupos estudados.

Os felinos e caninos doentes apresentaram concentrações de ureia e creatinina elevados, uma vez que animais com injúria renal apresentam valores elevados para essas variáveis. Segundo Almeida (2014), os níveis de creatinina aumentam quando há algum tipo de doença do trato urinário sendo considerada nefro específica, porém fatores extra renais que leve a prejuízo da excreção de urina podem estar associados a esse aumento, sendo eles, ruptura de bexiga (pós renal), obstrução da uretra (pós renal) e a injúria renal. Já o aumento dos níveis séricos de ureia podem estar associados a outros fatores, além das doenças do trato urinário, dieta rica em proteína ou com proteína de baixa qualidade, desidratação, insuficiência cardíaca e as causas do trato urinário assim como as que levam ao aumento da creatinina. Sendo assim, faz-se necessário analisar as duas variáveis em conjunto.

Ao se analisar os catabólitos renais e as enzimas hepáticas dos caninos doentes foi possível observar que não houve diferenças estatísticas entre os grupos estudados, todavia os níveis séricos de ureia e creatinina encontravam-se acima dos valores esperados para a espécie. A ureia é o principal catabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas presente no organismo, sendo a grande maioria excretada pelos rins cerca de ~75% do nitrogênio não proteico excretado pelo organismo. Os outros 25% são eliminados pelo trato gastrointestinal e pela pele. A creatinina é um produto residual da creatina quinase. A biotransformação da creatina em creatinina acontece no tecido muscular, no qual 1-2% da creatina livre se converte espontânea e de maneira irreversível em creatinina, todos os dias.

Logo, a quantidade de creatinina produzida é dependente da massa muscular e não apresenta grandes variações diárias (SODRÉ et al., 2007).

Apesar de o fígado participar da regulação do equilíbrio ácido básico, ele também pode regular o fluxo de Gln para os rins (NEWSHOME, 2001). Quando a Gln plasmática apresenta-se reduzida, revelando desta forma que o fígado encontra-se sobrecarregado não conseguindo assim manter a concentração sérica de glutamina dentro da normalidade. Os biomarcadores utilizados para avaliar a função hepática foram: alanino aminotransferase (ALT) e Aspartato aminotransferase (AST), os quais se encontravam dentro dos limites de normalidade para os caninos. Já os felinos apresentaram valores das enzimas hepáticas: ALT e AST relativamente mais altos que os animais saudáveis. A ALT é uma enzima encontrada no citoplasma dos hepatócitos, porém uma pequena quantidade pode ser encontrada no tecido renal, coração e músculo esquelético, o que torna uma enzima específica para doenças hepatobiliares. Seu aumento é indicativo de injúria hepática, que alterou a permeabilidade da membrana, fazendo com que houvesse escapamento da ALT do citosol. Aumentos moderados pode ser detectado em condições extra-hepáticas, incluindo hipertireoidismo, anemia aguda severa, septicemia e doenças associadas ao (FeLV) (SHERDING, 1994).

Já a AST tanto no cão como no gato não é uma enzima específica do fígado, sendo encontrada no músculo esquelético e cardíaco, nos rins e no cérebro. Esta enzima está presente no citosol, mas predominantemente na mitocôndria dos hepatócitos. Seu aumento está associado à morte destas (SHERDING, 1994). Em cães e gatos, na detecção de doença hepatobiliar, a AST sérica é mais sensível que a ALT sérica, entretanto é menos específica. Ao avaliarmos a série vermelha dos felinos estudados foi possível observar que os animais enfermos apresentaram valores de hemoglobina e hematócrito mais baixos quando comparados aos animais saudáveis, já os valores de hemácias e os índices hematimétricos estudados (VCM e CHCM) não apresentaram diferença estatística. Já se analisar os resultados encontrados para os caninos foi possível observar que os valores de He, Hb e Ht do grupo 1 apresentou resultados mais baixos que os demais grupos estudados, já os índices hematimétricos VCM e CHCM não revelaram diferença estatística entre os grupos estudados corroborando com o que foi descrito por Almeida (2014), que cães e gatos com injúria renal podem vir a apresentar quadro de anemia do tipo normocítica normocrômica arregenerativa.

Além da eliminação dos resíduos metabólicos e da manutenção do equilíbrio de líquidos e eletrólitos, os rins também trabalham como órgãos endócrinos e catabolizam diversos hormônios. Desta forma, os distúrbios hormonais também estão presentes na patogenia da IRC, podendo ocorrer redução na produção de eritropoetina e calcitriol, que

contribuem para o desenvolvimento de anemia arregenerativa normocítica normocrômica e hiperparatireoidismo secundário renal, respectivamente (CHAGAS et al., 2009).

Desta forma, diversos fatores podem estar relacionados à etiopatogenia desta anemia, os primeiros sinais de anemia na doença renal crônica (DRC) tornam-se evidentes quando a taxa de filtração glomerular (TFG) cai para abaixo de 50mL/min. A eritropoiese encontra-se diminuída na DRC, devido tanto aos efeitos das toxinas retidas sobre a medula óssea como à presença de inibidores da eritropoietina (ZOCCALI, 2002) ou à diminuição da síntese de eritropoietina pelos rins lesados (MCGONIGLE et al., 1984; ZOCCALI, 2002; ALMEIDA, 2014) deficiência nutricional (ALMEIDA, 2014) como deficiência de ferro, deficiência de ácido fólico e vitamina B12, a deficiência de ferro que é a situação mais comum (52%) (HUTCHINSON e JONES, 1997), substâncias inibitórias da eritropoietina provocadas pela uremia e mielofibrose (ALMEIDA, 2014).

Foi observado em felinos que existe uma correlação entre a série vermelha e plaquetas com as concentrações séricas de ureia e creatinina. A hemoglobina, hematócrito e plaquetas são inversamente proporcionais às concentrações séricas de ureia e creatinina, quanto maior o aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina menor os valores de hemácias, hematócrito e hemoglobina. Uma vez que animais com doença renal apresentam menor síntese de eritropoietina pelas células peritubulares, outro fato que pode estar relacionado à presença de substâncias inibitórias existentes no plasma urêmico (ALMEIDA, 2014). Foi visto também que os valores de hemoglobina são diretamente proporcionais aos valores do hematócrito e plaquetas. Sabendo que as hemácias carregam a quantidade máxima de hemoglobina e que os valores de hemoglobina tendem a ser 1/3 do valor do hematócrito.

Ao se avaliar os valores de leucócitos para caninos foi possível observar que não houve alteração entre os grupos estudados e que todos os grupos apresentavam valores dentro do valor esperado para espécie. Não há relatos de que a doença renal pode levar a alterações leucocitárias, porém tais alterações podem estar relacionadas à causa primária, onde a IR pode ser secundária à infecção por conta da diminuição de perfusão renal e ou de agentes nefrotóxicos (GRAUER, 2005). Os felinos com doença renal não apresentaram diferença estatística para a variável de leucócitos quando comparados com felinos saudáveis.

Ao se observar os resultados quantitativos das plaquetas dos felinos enfermos foi possível perceber que os animais doentes apresentaram valores mais baixos que os animais saudáveis, já os caninos os grupos 1 e 2 apresentaram valores estatisticamente mais baixos que os grupos 3 e 4, porém os grupos 1 e 2 diferem estatisticamente onde o grupo 1 apresentou o menor valor de plaquetas. A técnica utilizada para contagem de plaquetas pode ter

influenciado na contagem de plaquetas do grupo 1, pois foi utilizado o método direto de contagem, foram contados cinco campos e multiplicado pelo valor de hemácias, uma vez que os animais pertencentes a esse grupo além da alteração plaquetária havia também um quadro de anemia instalado. Segundo Leonel et al. (2008) várias são as causas de um animal vir a apresentar trombocitopenia, dentre elas encontram-se doenças de origem infecciosa (erliquiose), por etiologias auto-imune, fármacos ou intoxicações (estrógenos, sulfadiazina e antiinflamatórios não esteroidais), algumas dessas causas podem levar o animal a desenvolver o quadro de injúria renal, sendo assim a trombocitopenia pode ser a causa primária da lesão renal, no entanto em um estudo realizado por Sodré et al. (2007) foi possível observar que as plaquetas tem um papel importante na reparação da lesão renal quando está relacionada à lesão do endotélio vascular, pois as plaquetas tendem a ajudar a reverter esta lesão, o que conseqüentemente em animais com injúria renal, devido a lesão do endotélio vascular pode vir a apresentar trombocitopenia, pois as plaquetas irão migrar para o foco da lesão afim de reparar o dano.

CONCLUSÃO

Durante a doença renal, os caninos apresentam alteração do metabolismo da glutamina, apresentando redução de glutamina e aumento de glutamato e que associado a isto, há redução no IEC. Os felinos são mais resistentes a apresnetar alerações no metabolismo de glutamina bem como no IEC, pois os felinos respondem rapidamente ao tratamento da doença renal.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T. L. A. C. Análise laboratoriais: principais alterações e como interpreta-las. In: AUTOR. **Guia prático de nefrologia em cães e gatos**. Local: Editora L.F Livros de Veterinária Ltda, 2014. cap. ?, p. 143-157.

ALMEIDA, T. L.A. C. **Metabolismo da glutamina em caninos sadios e enfermos**. Local: UFRPE, 2012.

ANJOS, T. M. Nefrologia em Medicina Felina. **Guia prático de nefrologia em cães e gatos**. Local: Editora L.F Livros de Veterinária Ltda, 2014. p. 109-143, 2014

AQUINO, R. S. **Efeito da glutamine em matriz suínas lactantes**. Local: UFRPE, 2012.

ARCHIEBALD, M. R. The enzymatic determination of glutamine. **Journal of Biological Chemistry**, v. 16, p. 648-656, 1994.

BEJAMIN, A. M.; VERJEE, Z. H.; QUASTE, J. H. Kinetics of cerebral uptake processes in vitro of L-glutamine, branched-chain L-amino acids, and phenylalanine effects of ouabain. **Journal of Neurochemistry**, v. 28, p. 1189-1196, 1977.

CHAGAS, P. M. et al. **Uso da hemodiálise em cão com insuficiência renal crônica agudizada e alterações eletrolítica.** Jepex 2009.

COSTA, H. E. C.; MANSO FILHO, H. C.; ABREU, J. M. G. **Suplementação com aminoácidos e nutracêuticos eleva a concentração sanguínea da glutamina em cavalos.** Abreveq, 2012.

CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas no esporte.** Rio de Janeiro: Sprint, 2000.

CURTIS, D. R.; JOHNSTON, G. A. R. Amino acid transmitters in the mammalian central nervous system. **Ergeb Physiol Journal**, v. 69, p. 97-188, 1974.

D'PAULA, J. T. et al. Blood and milk glutamine + glutamate and milk composition in lactating holstein cows in semi-arid of Brazil. **Open Journal of Veterinary Medicine**, v. 4, p. 322-328, 2014.

ELLIOT, J. **Cómo prolongar la vida del paciente felino renal.** **Waltham Focus**, Londres, Reino Unido, v. 10, n. 3, p. 10-14, 2000.

FREIRIRAS, C. D. et al. Influência do estresse e do ciclo circadiano nos valores hematológicos de equinos hígidos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 12, n. 3, 2014.

GRAUER, G. F. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, n. 10, p. 469-478, 2005.

HUTCHINSON, F. N.; JONES, W. J. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 29, n. 5, p. 651-657, 1997.

IWASHITA, S. et al. Impacto de glutamina suplementação on glucose homeostasis during and after exercise. **Journal of applied physiology**, v. 99, p. 1858-1865, 2005.

LAGOA, L. M. N. S. **Nefropatia juvenil canina.** 2010. Dissertação- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa.

LEONEL, R. A. B. et al. Trombocitopenia em animais domésticos. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, n. 11, 2008.

LIE- VENEMA H. **Spatio-temporal regulation of the expression of the glutamine synthetase gene - a study in transgenic mice.** 1997. Dissertation - Academic Medical Center, University of Amsterdam, Netherlands.

LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M. M. Tratamento da insuficiência renal em cães e gatos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 33, p. 62-69, 2003.

MANSO FILHO, H. C. et al. Changes in glutamine metabolism indicate a mild catabolic state in the transition mare. **Journal of Animal Science**, v. 86, p. 3424-3431, 2008.

MCGONIGLE, R. J. et al: Erythropoietin deficiency na inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. **Kidney International**, v. 25, p. 437-444, 1984.

MESSA, P. et al. Derangement of acid-base balance in uremia and under hemodialysis. **Journal of Nephrology**, v. 14, n. 4, p. 12-21, 2001.

NEWSHOLME, P. Why is L-glutamine metabolismo importante to cells of the imune system in health, postinjury, sugery or infection? **Jornal of Nutrition**, v. 131, p. 2515-2522, 2001.

POLLAK, V. E. et al. Experimental metabolic acidosis: the enzymatic basis of ammonia production by the dog kidney. **The journal of clinical investigation**, v. 44, p. 169-1981, 1965.

RECTOR JR, F. C.; ORLOFF, J. O The effect of the administration of sodium bicarbonate and ammonium chloride on the excretion and production of ammonia. The absence of alterations in the activity of renal ammonia-producing enzymes in the dog. **The journal of clinical investigation**, p. 336-3721, 1958.

ROGERO, M. M. et al. Plasma and tissue glutamine response to acute and chronic supplementation with L-glutamine and L-alanyl-L-glutamine in rats. **Nutrition Research**, v. 24, p. 261-270, 2004.

SCHOOLWERTH, A. C. et al. Chances in mRNAs for enzymes of glutamine metabolismo in kidney and liver during ammonium chloride acidosis. **American Journal Physiology**, v. 267, p. 400-406, 1994.

SHERDING, R.G. **The cat: diseases and clinical management**. 2. ed. 1994. v. 2.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, C. J. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

STEVANATO, S. P. **Insuficiência renal crônica em gatos**. 2008. Disponível em: <<http://qualittas.com.br/uploads/documentos/Insuficiencia%20Rena%20Cronica%20em%20Gatos%20-%20Solange%20Pereira%20Stevanato.PDF>>. Acesso em: 22/11/2013

STIPANUK, M. H.; WATFORD, M. Amino acid metabolismo. In: STIPANUK, M. H. (Ed.). **Biochemical physiological e molecular aspects of human nutrition**. 2006. p. 320-418. Saunders/Elsevier: St Louis.

TANNEN, R.I.; KUNIN, A. S. Effect of pH on ammonia production by renal mitochondria. **American Journal Physiology**, v. 23, p. 1631-637, 1976.

TENNANT, B. Feeding the sick animal. In: KELLY, N. C.; WILLS, J. (Ed.). **Manual of companion animal nutrition e feeding**. Iowa: BSAVA, 1996. p. 181-187.

VINAY, P. et al. Regulation of glutamine metabolism in dog kidney in vivo. **Kidney internacional**, v. 29, p. 68-79, 1986.

WASH, L. H. et al. Glutamine, exercise and immune function: links and possible mechanism. **Sports Medicene**, v. 26, p. 177-191, 1998.

WESTERGAARD, N.; SONNEWALD, U.; SHOUSBOE, A. Metabolic trafficking between neurons and astrocytes the glutamate / glutamine cycle revisited. **Devevelopmental Neuroscience**, v. 17, p. 203-211, 1995.

WISEMAN, A. C.; LINAS, S. Disorders of potassium and acid-base balance. **American Journal Kidney Diseases**, v. 5, n. 45, p. 941-949, 2005.

ZOCCALI, C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 11, n. 17, p. 50-54, 2002.

“O homem nunca poderá ser
igual a um animal: ou se eleva e
torna-se melhor, ou se precipita e
torna-se muito pior.”
Vladimir Solovev

AVALIAÇÃO DE DIFERENTES TIPOS DE TRATAMENTOS NA INJURIA RENAL EM CÃES SUBMETIDOS OU NÃO À HEMODIÁLISE

Telga Lucena Alves Craveiro de Almeida⁶
Ana Carolina Viveiros de Marques⁷
Ewerton Borges de Lima²
Helena Emília Cavalcanti da Costa Cordeiro Manso⁸
Hélio Cordeiro Manso Filho³
Karine Kleine Figueiredo dos Santos²

RESUMO: Objetivou-se avaliar diferentes protocolos terapêuticos no tratamento da injúria renal, a fim de assegurar melhor qualidade de vida e reduzir a taxa de mortalidade de pacientes com tal enfermidade. Foram selecionados aleatoriamente 36 caninos com doença renal atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE, Recife-PE (n=8), Clínica Veterinária Pet Dream, Recife-PE (n 24) e no Centro de Hemodiálise do Grupo Kleine Especialidades Veterinárias, Rio de Janeiro-RJ (n=4), que em seguida foram submetidos ou não a hemodiálise. Os resultados foram analisados pelo teste estatístico comparando os grupos de tratamento, as fases de tratamento entre e si e se houve, não apresentou interação. Foi observada diferença estatística ($P < 0,05$) entre os tratamentos, entre as fases de tratamento e a interação não revelou diferença estatística ($P < 0,05$). Foi observado que o qual apresentou maior média de ureia sérica seguidos pelos grupos 5 e 2, respectivamente. Já o grupo 4 apresentou menor concentração desse catabolito seguidos pelos grupos 6 e 3 respectivamente. A creatinina sérica apresentou índices mais elevados nos grupos 2, 5 e 1 e mais baixos nos grupos 6, 3, 4, respectivamente. Ao se analisar as diferentes combinações terapêuticas foi possível concluir que os animais tratados com o procedimento hemodialítico, combinados ou não com outros tratamentos, apresentaram a menor taxa de mortalidade, reduzidas concentrações de ureia e creatinina séricas, além de uma menor prevalência no internamento. A inclusão da suplementação com glutamina+glutamato produziu rápida regressão dos sinais clínicos da IR, e apresentou uma reduzida taxa de mortalidade. Já os grupos tratados apenas com dieta pobre em proteína, com ou sem aplicação de fluidoterapia, apresentaram alta taxa de mortalidade demonstrando assim a ineficiência no tratamento.

Palavras-chaves: homeopatia, glutamina, hemodiálise, caninos.

⁶ Doutoranda em Ciência Veterinária pela UFRPE

⁷ Médico (a) Veterinário Autônomo

⁸ Professor (a) Doutor (a) da UFRPE

ABSTRACT: The aim of this study was to evaluate different therapeutic protocols in the treatment of renal failure, ensuring a better quality of life and reducing the mortality rates in affected patients. It was randomly selected 36 dogs with renal disease in the veterinary hospital from UFRPE (n=8), veterinary clinic Pet Dream (n=24), both situated in Recife-PE, and in the hemodialysis center of Grupo Kleine Especialidades Veterinarias in Rio de Janeiro (n=4). The animals were submitted or not to hemodialysis. The analyzed results were submitted to statistic tests comparing the treatments groups, the treatment phases and if there was interaction. It was showed a statistic difference ($P<0,05$) between the treatments and the treatment phases. The interaction has not showed statistic difference ($P<0,05$). The groups 5 and 2 presented the major serum urea concentration, respectively. The fourth group reveled the lower concentration of this catabolic, followed by the groups 6 and 3, respectively. The groups 2, 5 and 1 had the higher levels of [creatinine] and in 6, 3 and 4 groups, respectively, the concentrations were lower. Analyzing different therapeutic combinations it was possible to conclude that animals submitted to hemodialysis, with or without other concomitant treatments, showed a lower mortality, decrease in urea and creatinine concentrations, besides of a lower time of hospitalization. The supplementation with glutamine and glutamate produced a quick regression of clinical signs of renal failure, and a decrease in mortality rates. The groups treated with poor protein diet, with or without fluid therapy, had a high mortality rate showing the inefficiency of the treatment.

Key words: homeopathy, glutamine, hemodialysis, dogs

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal (IR) é uma patologia de grande importância na clínica de pequenos animais devido a sua alta incidência. Podendo ser classificada de acordo com sua evolução: em insuficiência renal aguda (IRA) ou insuficiência renal crônica (IRC) conforme Polzin, (1997). De acordo com a etiologia em congênita, hereditária ou adquirida (OSBORNE et al., 1995).

A IR é caracterizada quando existe um comprometimento de 70% a 75% dos néfrons. Desta maneira, ocorre acúmulo de compostos nitrogenados não proteicos na circulação sanguínea, por conta da redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (POLZIN et al., 1995 OSBORNE et al., 1995), os animais podem apresentar-se em estado urêmico, exibindo uma característica polissistêmica à esta enfermidade (POLZIN, 1997).

O diagnóstico pode ser feito através da anamnese, sinais clínicos e exames laboratoriais como hemograma e bioquímica sérica (ureia e creatinina), sendo estas as ferramentas diagnósticas (ALMEIDA, 2014). As lesões glomerulares são irreversíveis e geralmente progressivas, mesmo com o uso de terapia intensiva, a cura não é obtida (LEES, 1994). O tratamento tem como objetivo prevenir a progressão da doença e lesões adicionais, controlar os sinais clínicos associados às elevadas concentrações de compostos nitrogenados não proteicos no sangue e tecidos, além de compensar os distúrbios metabólicos (POLZIN et al., 2005).

A hemodiálise é um procedimento terapêutico que tem como objetivo manter o balanço dos fluidos e eletrólitos dentro da normalidade, promovendo a remoção de metabólitos tóxicos de forma artificial e automatizada. Este procedimento vem sendo utilizado na Medicina Veterinária e tem mostrado resultados favoráveis à sua utilização (VEADO et al., 2003).

Devido ao aumento da sobrevida dos animais e, conseqüentemente, aumento do número de caninos apresentando IR, faz-se necessário estudo de novas medidas de tratamento, visando o bem-estar dos mesmos. Objetivou-se avaliar diferentes tipos de tratamentos terapêuticos na injúria renal em cães submetidos ou não à hemodiálise. O conhecimento da abordagem terapêutica mais adequada irá promover a melhor recuperação dos animais e assim contribuir para uma melhor qualidade de vida deles no resto da vida.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais: Foram selecionados aleatoriamente 36 caninos com doença renal atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE, Recife-PE (n=8), Clínica Veterinária Pet Dream, Recife-PE (n=24) e no Centro de Hemodiálise do Grupo Kleine Especialidades Veterinárias, Rio de Janeiro-RJ (n=4), que em seguida foram submetidos ou não a hemodiálise. Todos os métodos utilizados foram autorizados pelos tutores e aprovados pelo Comitê de Ética/UFRPE (23082.006184/2010).

Foi utilizado o método descrito por Edney e Smith (1986) para determinação de o índice do escore corporal (IEC), no qual o animal é avaliado em cinco categorias, que são: 1- caquético, 2- magro, 3- condição ideal, 4- com sobrepeso, 5- obeso.

Os animais foram submetidos a diferentes tipos de tratamentos, sendo divididos aleatoriamente entre os grupos. Não foi levada em consideração a causa primária da lesão renal desses animais e nem o nível de comprometimento do tecido renal foi avaliado.

Os grupos foram assim formados:

Grupo 1 Tratamento sintomático+restrição proteica (n=3): Metoclopramida 0,3mg/kg por via subcutânea a cada oito horas, hidróxido de alumínio 15 mg/kg via oral a cada oito horas, ketosteril um comprimido para cada 5kg a cada seis horas e restrição de proteína na dieta.

Grupo 2 Tratamento sintomático+restrição proteica+fluidoterapia (n=4): Metoclopramida 0,3mg/kg por via subcutânea a cada oito horas, hidróxido de alumínio 15 mg/kg, ketosteril um comprimido para cada 5kg, restrição proteica alimentar e fluidoterapia ringer lactato na dose de 50 ml/kg.

Grupo 3 Tratamento homeopático (n=6): Com uso do pró-rim®, uma borrifada para caninos de pequeno porte até 5kg, duas borrifadas para caninos de médio porte de 5kg à 15kg, três borrifadas a caninos de grandes acima de 15 kg, direto na boca a cada oito horas.

Grupo 4 ou tratamento homeopático+sintomático+ sintomático+restrição proteica+fluidoterapia (n=13): com alimentação com restrição de proteína medicação sintomática, Metoclopramida 0,3mg/kg por via subcutânea a cada oito horas, hidróxido de alumínio 15 mg/kg via oral a cada oito horas, ketosteril um comprimido para cada 5kg via oral a cada seis horas, restrição proteica na alimentação, fluidoterapia ringer lactato na dose de 50 ml/kg e homeopatia com uso do pró-rim®, uma borrifada para caninos de pequeno porte até 5kg, duas borrifadas para caninos de médio porte de 5kg à 15kg, três borrifadas a caninos de grandes acima de 15 kg, direto na boca a cada oito horas.

Grupo 5 Tratamento de hemodiálise (n=4), Metoclopramida 0,3mg/kg por via subcutânea a cada oito horas, hidróxido de alumínio 15 mg/kg via oral a cada oito horas, restrição proteica na alimentação e alimentação com restrição de proteína e a hemodiálise.

Grupo 6 Tratamento homeopático+sintomático+glutamina+ sintomático+restrição proteica+fluidoterapia (n=7): Medicação sintomática metoclopramida 0,3mg/kg por via subcutânea a cada oito horas, hidróxido de alumínio 15 mg/kg via oral a cada oito horas, ketosteril um comprimido para cada 5kg por via oral a cada seis horas, Diazepan 2mg/kg a cada oito horas por via endovenosa, restrição proteica na alimentação, fluidoterapia ringer lactato na dose de 50 ml/kg, alimentação hipoproteica, homeopatia pró-rim® com uso do pró-

rim®, uma borrifada para caninos de pequeno porte até 5kg, duas borrifadas para caninos de médio porte de 5kg à 15kg, três borrifadas a caninos de grandes acima de 15 kg, direto na boca a cada oito horas, e suplementados com glutamina e glutamato (Aminogut) 0,5mg/kg/dia.

Coleta de amostras, análises laboratoriais e hemodiálise: As amostras sanguíneas foram coletadas por meio de venopunção da jugular externa, utilizando-se o sistema de coleta à vácuo, e divididas em duas alíquotas. Elas foram realizadas em quatro tempos, com intervalos de três dias para os grupos 1, 2, 3, 4 e 6. No grupo 5 as coletas foram realizadas em quatro tempos, porém em três dias consecutivos, após cada sessão de hemodiálise. A hemodiálise foi realizada seguindo o procedimento descrito por VEADO et al. (2003), sendo realizadas três sessões em dias consecutivos, utilizando a Máquina de hemodiálise marca Nipro.

A primeira alíquota de sangue foi transferida para tubo com EDTA-K3 para análise hematológica e a segunda alíquota foi transferida para tubo sem anticoagulante para análises bioquímicas. Todas as amostras para hemograma foram analisadas com um prazo inferior a 24 horas a fim de garantir o padrão de qualidade, em equipamento hematológico semiautomático (Roche® Poch 100iv). As análises bioquímicas para ureia (URE) e creatinina (CREAT), foram realizadas em analisador semiautomático (Doles D- 250, Doles, Brasil), utilizando kits comerciais da Doles seguindo a orientação do fabricante.

Análise estatística:

Os resultados foram submetidos a ANOVA com dois fatores, tratamento e fase da colheita de sangue, e ao teste de Tukey, e em ambos os casos o valor de P foi estabelecido em 5%. O programa SigmaPlot 13 para Windows foi utilizado em todas as análises.

RESULTADOS

Os resultados submetidos ao ANOVA com dois fatores detectaram que houve diferença estatística entre os tratamentos para a Ureia, Creatinina, volume corpuslar médio (VCM), Leucócitos, Plaquetas e índice de escore corporal ($P < 0,05$) e não foram observadas variações significativas para a contagem de hemácias, hemoglobina, hematócrito, concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e Idade dos animais ($P > 0,05$) (Tabela 1). Para todos os parâmetros analisados não foram observadas diferenças entre as fases ($P < 0,05$) e interação entre tratamento e fase ($P < 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados das análises estatística pela ANOVA com dois fatores, tratamento e fase, dos cães submetidos a diferentes tratamentos e após três sessões de hemodiálise.

Biomarcador	Análise Estatística		
	Tratamento	Fase	Interação
Ureia	P<0,001	P>0,05	P>0,05
Creatinina	P<0,001	P>0,05	P>0,05
Hemácia	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Hemoglobina	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Hematócrito	P>0,05	P>0,05	P>0,05
VCM	P=0,029	P>0,05	P>0,05
CHCM	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Leucócitos	P=0,030	P>0,05	P>0,05
Plaquetas	P=0,004	P>0,05	P>0,05
Índice de Escore Corporal	P=0,001	P>0,05	P>0,05
Idade	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Os resultados ainda indicam que o grupo 1 apresentou maior [URE] seguidos pelos grupos 5 e 2 respectivamente já o grupo 4 apresentou menor concentração deste catabólito seguidos pelos grupos 6 e 3, respectivamente (P<0,05). A [CREAT] apresentou-se mais elevada nos grupos 2, 5 e 1 e mais baixos nos grupos 6, 3 e 4 respectivamente (P<0,05). O VCM apresentou-se mais elevado no grupo 5 e o grupo 2 apresentou menor valor (P< 0,05). Quando observadas as plaquetas/mL de sangue, os grupos 4 e 6 apresentaram valores elevados, quando comparados com os demais grupos estudados, onde o grupo 2 apresentou o menor valor entre os grupos, revelando diferença estatística entre os grupos (P<0,05).

O índice de escore corporal (IEC) apresentou diferença estatística (P<0,05) entre os grupos estudados, sendo o grupo 5 com maior IEC e o grupo 3 com menor IEC. Já as demais variáveis (He, Hb, HT, leucócitos, plaquetas e idade) apresentaram-se semelhantes entre os grupos (P>0,05) (Tabela 2).

Tabela 2 - Concentração de diferentes biomarcadores sanguíneos e plasmáticos, índice de escore corporal, idade e taxa de mortalidade de caninos com insuficiência renal, submetidos a diferentes tratamentos.

Biomarcador	Tratamento					
	Sintomático 1 (n=3)	Sintomático 2 (n=4)	Homeopático (n=6)	Homeopático +Sintomático (n=13)	Hemodiálise (n=4)	Homeopático +Sintomático +GLN (n=7)
Ureia, mg/Dl	341,67±34,78 A	243,42±32, 54 AB	170,33±24,60 B	164,19±16,71 B	244,75±30, 12 AB	169,71±22,77 B
Creatinina, mg/dL	5,8 ± 1,05 ABC	8,3± 0,98 A	3,4 ± 0,74 BC	4,1 ± 0,5 BC	6,4 ± 0,1 AB	3,29± 0,7 C
Hemácia x 10 ⁶ µL	4,12±0,58	3,73±0,53	4,3±0,4	4,8±0,28	4,7±0,5	4,6±0,38
Hemoglobina g/Dl	10,5±1,3	8,24± 1,2	9,66±0,9	10,45±0,62	11,0±1,12	10,12±0,85
Hematócrito %	30,2±3,9	24,4±3,6	29,0±2,8	31,5±1,9	32,5±3,4	30,4±2,6
VCM, fL	67,1±1,4A	65,1±1,3B	68,2±1.0 AB	65,9±0,7AB	70,0±1,2 A	65,7±0,9 AB
CHCM, g/dL	34,4±0,45	33,7±0,4	33,4±0,32	33,2±0,2	34,1±0,39	33,27±0,3
Leucócitos x 10 ³ µL	7,31±4,2 B	11,52±4,0 AB	16,56±2,9 AB	16,6±3,0 AB	17,2±2,0 A	10,4±2,7 B
Plaqueta x 10 ³ µL	147,83±4,2 AB	82,29±39,4 7 C	157,98±29,84 AB	244,73±20,72 A	182,87±36, 5 ABC	237,86±27,6 AB
Índice de Escore Corporal	3,5±0,6 ABC	3,35±0,5 BC	3,25 ±0,12 C	3,7±0,8 AB	3,93±0,14 A	3,46±0,10 ABC
Idade	14,3±1,3	11,8±1,2	11,3±0,9	11,8±0,6	12,5±1,1	12,8±0,8
Taxa de Mortalidade , %	100	100	33	61,5	25	28,5

Observações: diferentes letras na mesma linha indicam que P<0,05 pelo teste de Tukey.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos não foi observada alteração entre as fases de tratamento, porém houve alteração nos catabólitos de acordo com o grupo de tratamento, onde os grupos 3, 4 e 6 apresentaram menor [ureia] e [creatinina], quando se analisou os sinais clínicos o grupo 5 e 6 apresentaram melhor resultados. Pois o grupo 5 apresentou recuperação em três dias e o grupo 6 era composto por animais críticos, onde já apresentavam quadro neurológico e baixa taxa de mortalidade.

A concentração de ureia e creatinina são importantes indicadores da gravidade da enfermidade renal nos animais. Neste experimento observou-se que as [URE] e [CREAT] estavam acima dos valores de referência para a espécie em todos os grupos quando eles se apresentaram para a consulta inicial. Nos caninos saudáveis, as [URE] e [CREAT] variam de ~33-39 mg/dL e ~0,73-1,47 mg/dL (ALMEIDA, 2012; GONZÁLEZ, et al., 2001). Já em caninos saudáveis doadores de sangue, antes da doação, a [URE] era de ~44 mg/dL e [CREAT] ~1,29 mg/dL (VAZ, 2014). Em contrapartida, Notomi et al. (2006), fazendo um levantamento de animais com insuficiência renal crônica incluiu que caninos com [URE] acima de 40 mg/dL, por mais de uma semana, e [CREAT] acima de ~2,0 mg/dL por pelo menos 15 dias.

Na literatura, descreve-se que cães com [URE] acima de 100 mg/dl e [CREAT] acima de 5 mg/dL, apresentam quadro sugestivo de hemodiálise (VEADO, 2003). Neste experimento todos os animais avaliados possuíam indicação de hemodiálise, mas por diferentes motivos como custo do procedimento e falta de interesse do proprietário, nem todos animais passaram por esse processo. Apenas o grupo 5 foi submetido a hemodiálise, enquanto os demais grupos foram submetidos a diferentes combinações de tratamento medicamentoso e dietético.

De acordo com os resultados obtidos os animais pertencentes aos tratamentos 3, 4 e 6, apresentaram menores [URE] e [CREAT], quando comparados com os demais grupos. No caso desses animais a resposta obtida pode ser em decorrência do tratamento utilizado, onde a homeopatia pode ter contribuído para melhor resposta, pois essa é a única medicação que está presente nos três grupos.

No tratamento alimentar, a dieta consiste em restrição proteica, sódio e fósforo, porém deve fornecer uma quantidade adequada de calorias não proteicas, vitaminas e minerais (LEES, 1994). Foi utilizado ração balanceada da Royal Canin® níveis de garantia (PB 14%, EE 16%, FB 3,2%, MM, 5,4%, cálcio (Min) 0,58, cálcio (Máx) 0,86, P 0,17%, Na 0,16%, Cl 0,58%, K 0,56%, Mg 0,07%, Arg 1,125% Tau 0,189, Lis 0,648%, Trp 0,189%) indicada para pacientes nefropatas.

Visto que fontes de proteínas na dieta devem ser de alto valor biológico para fornecer os aminoácidos essenciais nas proporções e quantidades adequadas (LUSTOZA, 1995). A redução na ingestão de sal na dieta é a primeira linha do tratamento, mas em alguns casos só a redução alimentar não resolve o problema.

Desta maneira, faz-se necessário o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina onde pode-se citar o enalapril, isso deve ao fato de alguns pacientes apresentarem quadros de hipertensão, sendo assim necessário o uso dessa medicação para controle da pressão arterial, uma vez que tal alteração pode contribuir para a perda progressiva dos néfrons, por causar mais lesões glomerulares (NELSON e COUTO, 1998).

Porém, a dieta isoladamente não tem conseguido promover a qualidade de vida e redução dos sinais clínicos, como pode ser visto na Tabela 1, onde foi observado que os animais tratados única e exclusivamente por dieta com restrição de proteína e medicação sintomática, apresentaram índices mais elevados de ureia e taxa de mortalidade de 100%. Uma vez que a medicação sintomática pode promover melhora dos sinais clínicos e não redução dos compostos nitrogenados não proteicos.

A alta taxa de mortalidade revela que apesar de não haver diferença estatística ($P < 0,05$) entre as fases de tratamento, quando comparados os resultados encontrados em diferentes protocolos terapêuticos, que os protocolos terapêuticos do grupo 1 e 2 não foram eficientes no que diz respeito à sobre vida dos animais tratados.

O equilíbrio dos líquidos em pacientes com insuficiência renal poliúrica é mantido por polidipsia compensatória. Se a ingestão de água não for suficiente para equilibrar a grande perda de água devido ao estado de poliúria, a desidratação e a hipoperfusão poderão precipitar uma crise urêmica. Se o animal permanecer desidratado e a redução no fluxo sanguíneo renal persistir poderá ocorrer uma nova lesão renal (OSBORNE et al., 1995).

Sabendo-se que a lesão renal é progressiva e sem cura, a fluidoterapia é indicada para manter em níveis normais a perfusão renal. A fluidoterapia estava presente nos grupos que apresentaram a menor média para a variável ureia, (Grupo 2, 3, 4, 5 e 6) embora Guérios e Sprea (2003), a indiquem nos casos em que há poliúria e quando o consumo de água não for suficiente para corrigir a desidratação do animal, pela administração da solução ringer-lactato, por via intravenosa, ou subcutânea. Entretanto, nos animais desta pesquisa adotou-se fluidoterapia por via subcutânea, independente se havia desidratação ou não.

A fluidoterapia foi realizada independente da desidratação, pois na rotina clínica em pequenos animais é comum a realização da fluidoterapia em pacientes com nefropatia, mesmo os que não apresentam sinais de desidratação. Os resultados mostram que a fluidoterapia não

revelou redução na taxa de mortalidade, uma vez que os animais pertencentes ao grupo 3 apresentaram menor taxa de mortalidade se comparando aos animais do grupo 4, onde a única diferença no protocolo foi a fluidoterapia, corroborando com o que foi descrito por (GUÉRIOS e SPREA, 2003).

Na avaliação dos resultados encontrados nos grupos de tratamentos foi possível identificar que o grupo 3 apresentou menor [CREAT], e menor [URE] junto com o grupo 4 e 6 sendo estes grupos, os que foram tratados com homeopatia, tratamento sintomático e alimentação renal da Royal Canin®, sem fluidoterapia e com fluidoterapia e suplementação com glutamina+glutamato, respectivamente. A medicação homeopática utilizada foi o Pro-rim®, a dose seguiu a orientação do fabricante, onde é descrita uma borrifada três vezes ao dia para animais de pequeno porte, duas borrifadas para animais de médio porte e três borrifadas para animais de grande porte.

A Homeopatia é um método terapêutico baseado na Lei dos Semelhantes. Utiliza-se medicamentos que provocam sintomas semelhantes à doença que se pretende tratar. Essa terapêutica foi desenvolvida pelo médico alemão Samuel Hahnemann, no final do século XVIII (HAHNEMANN, 2007). Ela age estimulando as próprias defesas do organismo, restabelecendo o equilíbrio orgânico, levando-o a uma cura suave e duradoura, uma cura real (VANNIER, 1940). Enquanto que na alopatia se trata os sinais clínicos como uma manifestação da doença, a Homeopatia considera-os como uma reação natural do organismo, contra as causas que o agredem (MILMANN e OSDOIT, 2002).

De acordo com Lees (1994) na lesão renal, o ideal é se tratar a causa primária, porém nem sempre é possível chegar a uma causa primária. Entretanto para o tratamento homeopático, a etiologia não é levada em consideração e sim o paciente e sua sintomatologia (FERNANDES et al., 2010).

Os animais tratados com homeopatia além de menor média nas concentrações séricas de creatinina e ureia apresentaram também uma menor taxa de mortalidade, quando comparados com os grupos 1 e 2.

A homeopatia tem sido bastante estudada ultimamente, por não apresentar efeitos colaterais, intoxicações e intolerância, não havendo contra indicações pra seu uso, podendo ser utilizada inclusive associada a outras terapias. Isso ocorre devido ao fato de serem medicamentos extremamente diluídos e potencializados, processo conhecido como dinamização. Atua também melhorando a qualidade de vida em pacientes terminais de câncer, insuficiência renal, hepática, cardíaca e na imunodeficiência (LOPES, 2009). Os níveis de ureia e creatinina servem como parâmetros para se analisar a função renal, sendo que a

excreção de creatinina é quase exclusivamente renal, a ureia ainda sofre influência do metabolismo proteico.

Apesar do grupo 5 apresentar valores relativamente elevados quando comparados com os demais grupos, a taxa de mortalidade foi a menor. Os animais pertencentes a este grupo foram submetidos ao procedimento hemodialítico. A hemodiálise é indicada para reduzir os níveis elevados de ureia e creatinina, podendo apresentar uma diminuição de cerca de 60% destes compostos da circulação ao final de uma sessão de duas a quatro horas de duração em cães.

Ao contrário do que se pensa, os animais não ficam dependentes da máquina de diálise, duas a três sessões já estabilizam os animais e o mesmo recebe alta clínica (VEADO, 2003), pois a patogenia da lesão renal dos cães é diferente da que ocorre nos humanos os quais desenvolvem anúria, devido a isso os humanos apresentam edemas (FRAZÃO et al., 2013) e por esta razão fazem diálise, por conta dos edemas, para desidratar, já cães e gatos apresentam poliúria e conseqüentemente desidratação (ALMEIDA et al., 2009).

Por se tratar de uma técnica de tratamento adjuvante, a hemodiálise deve ser sempre associada ao tratamento conservador, devendo fazer parte de um protocolo, para que seu efeito possa atingir o resultado esperado. Sendo assim a hemodiálise não é um procedimento que realiza a cura de seus pacientes, ou seja, ela contribui para a melhora clínica (VEADO, 2003). O que se obtém é uma diminuição no nível de toxinas do organismo do animal, de forma que, com o auxílio de uma alimentação terapêutica específica para insuficiência renal, a doença se estabilize e o animal possa ganhar meses ou anos com boa qualidade de vida (BERNSTEIN, 2007).

O procedimento hemodialítico é sugestivo quando os níveis de ureia estão acima de 100mg/dL e creatinina acima de 5,0 mg/dL, (VEADO, 2003) porém existe um fator complicador para realização desta técnica, pois somente pode ser realizada em pacientes com peso superior a 5kg, embora a literatura descreva 10kg, há relatos de animais que foram submetidos a este procedimento com peso inferior a 10kg, com peso de 5kg (ALMEIDA et al., 2009).

Os pacientes pertencentes ao grupo 6 receberam o mesmo tratamento dos animais pertencentes ao grupo 4, com a diferença de que foi adicionada a suplementação de glutamina, pois o organismo na tentativa de manter o equilíbrio ácido básico a utiliza, liberando amônio. A secreção de amônio pela célula renal representa um modo de livrar o organismo dos íons de hidrogênio em excesso e assim reverte o quadro de acidose (HWANG et al., 1991).

Corroborando com Newsholme et al. (1984), os quais relatam que a glutamina GLN é o principal mecanismo de remoção da amônia do cérebro, impedindo sua nefrotoxicidade. O grupo amida da GLN proporciona uma forma não-tóxica de estoque e transporte de amônia, assim os animais apresentavam no início do tratamento quadro neurológico provocado pela uremia, e após ~cinco dias apresentaram remissão dos sinais clínicos. Entretanto Manso et al. (2015) relataram que a suplementação de glutamina pode levar a um aumento da ureia sérica, porém no atual experimento não foi observado diferença estatística ($P < 0,05$) entre as fases de tratamento, sendo assim glutamina não interferiu na [URE] e ao se avaliar a média da [URE] entre os grupos estudados nota-se que o grupo 6 que é o grupo suplementado é o que apresenta menor concentração deste catabólito.

Apesar da glutamina ser classificada como condicionalmente essencial, em situações de catabolismo, seu consumo excede sua síntese, e o órgão de maior produção de glutamina ser o músculo esquelético (CURI, 2000), em um estudo realizado por Rodrigues et al. (2007) realizado com ratas em estado de desnutrição revelou que a suplementação de glutamina não apresenta aumento o IEC, corroborando com o resultado encontrado no atual experimento onde não apresentou diferença estatística ($P < 0,05$) entre as fases de tratamento quando comparados entre si, porém o grupo 6 estava entre o grupo de maior IEC. A suplementação de GLN foi eficiente no que diz respeito a taxa de mortalidade, pois teoricamente os animais pertencentes a este grupo eram os pacientes mais críticos, pois já apresentavam quadro neurológico, indicando a gravidade da uremia.

Diante do exposto era esperado que esse grupo apresenta-se alta taxa de mortalidade, porém com a suplementação de GLN foi eficiente na transformação da ureia não tóxica ao SNC, reduzindo assim os sinais clínicos neurológicos e taxa de mortalidade estando presente entre o grupo de menor taxa de mortalidade, perdendo somente para o grupo dos animais tratados com o procedimento hemodialítico.

De acordo com o que foi relatado por Rodrigues et al., (2007) onde descrevem que a suplementação de glutamina não influencia nos valores de leucócitos e que esses valores teriam relação com a desnutrição, onde pacientes desnutridos teriam valores de leucócitos reduzidos, no entanto os resultados obtidos nesta pesquisa divergem da literatura consultada, pois ao compararmos os valores do índice de escore corporal com os leucócitos pode-se observar que o grupo que apresenta menor IEC está entre os que apresentam maiores valores de glóbulos brancos.

Foi possível perceber também que o protocolo terapêutico não influenciou na contagem de leucócitos, pois além de não apresentar diferença estatística nas fases de

tratamento ($P < 0,05$), a média entre os tratamentos foram bastante semelhantes com exceção do grupo 1, que apresentou menor valor de leucócitos.

Ao avaliar a taxa de mortalidade, observou-se que os protocolos pertencentes aos grupos 1 e 2 não revelaram eficiência na redução de mortalidade, pois estes dois grupos apresentaram 100% de mortalidade: O protocolo do grupo 4 revelou uma melhora na sobrevida destes pacientes, porém ainda apresentou alta taxa de mortalidade, quando comparados com os grupos 3, 5 e 6 que apresentaram valores $\sim 30\%$.

Segundo Notomi et al. (2006), a doença renal é uma enfermidade progressiva e sem cura, por esta razão há um grande percentual da taxa de mortalidade. Apesar do grupo 1 e 2 apresentarem taxa de mortalidade com valores percentuais próximos, o grupo 5 revelou-se mais eficaz quando comparados o tempo de tratamento, que no grupo 5 era apenas de três dias, pois as sessões de hemodiálise eram realizadas em dias consecutivos e enquanto que o tratamento do grupo 6 foi necessário um período de internação e tratamento com uma média de 15 dias. O tempo prolongado do tratamento gera um maior custo ao tutor do animal.

Todos os animais desta pesquisa apresentaram valores da série vermelha hemácia, hemoglobina e hematócrito abaixo da literatura consultada, He $\sim 6,48$ Hb $\sim 13,51$ g/dl, HT $\sim 42,5$, e apresentaram os índices hematiméticos dentro dos valores de referência VCM $\sim 66,55$ Li fL, $\sim 31,9$ CHCM $30,6-33,8$ g/dl para caninos saudáveis no pré-operatório (MESQUITA et al. 2009) onde os animais apresentavam quadro de anemia normocítica normocrômica do tipo arregenerativa, resultados semelhantes foram encontrados por Notomi et al. (2006) onde em obteve uma média de $\sim 4,27$ para 191 caninos com insuficiência renal crônica.

Almeida (2014), descreve que a anemia dos caninos com insuficiência renal pode ser em decorrência de inúmeros fatores influenciarem no aparecimento de tal alteração, consequência da deficiência da eripoetina, hormônio produzido pelos rins, nutricional ou pelas substâncias inibitórias de eripoetina presentes no plasma urêmico. Segundo Melchert et al. (2008), pacientes submetidos a hemodiálise podem apresentar agravamento da anemia durante as sessões de diálise, divergindo com os resultados encontrados, pois não houve diferença entre as fases de tratamento quando comparados entre si e a média do grupo dialisado estava entre as maiores, porém mesmo assim apresentavam quadro de anemia.

Sendo assim, esperava-se que o grupo tratado com hemodiálise apresenta-se anemia mais grave, porém não foi observado diferença estatística entre os grupos estudados ($P < 0,05$).

Embora Almeida (2014), não relate a presença de trombocitopenia em cães e gatos com doença renal, o resultado do atual experimento revelou que os grupos 1, 2, 3 e 5

apresentaram valores abaixo e os grupos 4 e 6 estavam dentro da normalidade para espécie, de acordo com literatura consultada (GARCIA NAVARRO, 2005).

Acredita-se que a causa da trombocitopenia seja a doença de base, uma vez que inúmeras doenças podem levar a trombocitopenia e culminar em um quadro de disfunção renal. Melchert et al. (2008) avaliando pacientes com doença renal submetidos a técnica de hemodiálise percebeu a incidência de trombocitopenia durante o período de tratamento corroborando com os resultados encontrados nesta pesquisa, onde o grupo tratado com HD estava entre os que apresentaram tal alteração. Alguns fatores podem estar relacionados ao comprometimento da homeostasia dos pacientes submetidos a hemodiálise, porém o principal deles, deve-se ao fato desses animais serem heparinizados a fim de evitar a coagulação do sangue, na circulação extra corpórea.

Ao se analisar a média de idade dos animais estudados foi possível perceber que não houve diferença estatística entre os grupos estudados revelando uma média de 11 a 14 anos, Resultados semelhantes foram encontrados com Notomi et al. (2006), onde a media de idade dos animais avaliados por eles estavam com idade acima de 7 anos. O IEC estava abaixo da literateratura consultada, segundo Almeida (2012), ~4,33. Não foi observada ligação do IEC com a taxa de mortalidade, pois os grupos que apresentaram maior taxa de mortalidade não foram os que apresentaram menor IEC.

CONCLUSÕES

Mediante das diferentes combinações terapêuticas foi possível concluir que os animais tratados com o procedimento hemodialítico, combinados ou não com outros tratamentos, apresentarem a menor taxa de mortalidade, reduzidas concentrações de ureia e creatinina, além de uma menor prevalência no internamento. A inclusão da suplementação com glutamina+glutamato produziu rápida regressão dos sinais clínicos da IR, e apresentou uma baixa taxa de mortalidade. Já os grupos tratados apenas com dieta pobre em proteína com ou sem aplicação de fluidoterapia apresentaram alta taxa de mortalidade demonstrando assim a ineficiência no tratamento.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T. L. A. C. Análise laboratoriais: principais alterações e como interpreta-las. In: AUTOR. **Guia prático de nefrologia em cães e gatos**. Editora L.F Livros de Veterinária Ltda, 2014. p. 143-157.

ALMEIDA, T. L. A. C. et al. **USO DA HEMODIÁLISE EM UM GATO COM PESO MENOR QUE SETE QUILOS - RELATO DE CASO.** Jepex 2009.

ALMEIDA, T. L. A. C. **Metabolismo da glutamina em caninos saudáveis e enfermos.** Local: UFRPE 2012.

BERNSTEIN, M. **Tratamento de acupuntura em animais portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise.** 2004. Disponível em: <http://www.veterinariaonline.com.br/artigo.php?cd_caso=5>. Acesso em: 5 out. 2014.

CURI, R. **Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte.** Rio de Janeiro: Sprint, 2000.

EDNEY, A. T. B.; SMITH, P. M. Study of obesity in dogs visiting veterinary practices, **Veterinary Record**, v.4, n. 118, p. 391-6, 1986.

FERNANDES, O. T. G. et al. Uso da homeopatia no tratamento de canino com IRC-Relato de caso. In: X JORNADA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 10., 2010, Recife. **Anais...** Recife: UFRPE, 2010.

FRAZÃO, C. M. F. Q. et al. Componentes do modelo teórico de Roy em pacientes submetidos à hemodiálise. **Revista gaucha Enfermagem**, v. 4, n. 34, p. 45-52, 2013.

GARCIA NAVARRO, C. E. K. **Manual de Hematologia Veterinária.** 2. ed. São Paulo: Editora, Varela, 2005.

GONZÁLEZ, F. H. D. et al. Perfil bioquímico sanguíneo de cães e gatos na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivo Faculdade Veterinária**, v. 29, p. 1-6, 2001.

GUÉRIOS, S. D.; SPREA, G. Transplante renal em cães e gatos. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, v. 30, p. 39-43, 2003.

HAHNEMANN, S. **Exposição da doutrina homeopática, ou, organon da arte de curar.** São Paulo: GEHSP "Benoit Mure", 2007, 216 p.

HWANG, J. J. et al. Mechanism of altered renal glutaminase gene expression. In response to chronic acidosis. **Biochemistry**, Local, v. 30, p. 7522-7526, 1991.

LEES, F. Nefropatias e ureteropatias. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual saunders de pequenos animais.** São Paulo: Roca, 2003. p. 907-916.

LOPES, D. F. A **Homeopatia através dos séculos.** Cães e Gatos, ed.126, p. 42-44, 2009.

LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M. M. Tratamento de insuficiência renal crônica em cães e gatos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 62-69, 2003.

MANSO, H. E. C. C. C. et al. Efeitos da suplementação com Glutamina e Glutamato sobre os índices hematimétricos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 43, p. 1-7, 2015.

MELCHERT, A. et al. Acesso vascular para hemodiálise com cateter temporário de duplo lúmen em cães com insuficiência renal aguda. **Ciência Rural**, v. 4, n. 38, p. 1010-1016, 2008.

MESQUITA, E. P. et al. **Avaliação do eritrograma de cadelas durante os períodos pré e transanestésico**. Jepex 2009

MILMANN, J.; OSDOIT, P. **Homéopathie vétérinaire de la théorie à la pratique**. Enbourg: Marco Pietteur, 2002. p. 352.

NELSON, R. W. et al. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? **Journal of Nutrition**, Local, v. 131, p. 2515-2522, 2001.

NEWSHOLME, E., LEECH, A. R., WILEY, J., CHICHESTER, G. B. Metabolism and acid/base balance. In: **Biochemistry for the Medical Sciences**, p.590-35, 1984

NOTOMI, M. K. et al. Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. **Brazilian Journal of Veterinary Research and animal Science**, v. 43, p. 12-22, 2006.

OSBORNE, C. A. et al. Afecções do trato urinário inferior dos felinos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstia cão e do gato**. 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1999. v. 2, cap. 140, p. 2496-2531.

POLZIN, D. J. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 2, cap. 134, p. 2394-2431.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. St. Louis: Saunders, 2005. v. 2, p. 1756-1785.

RODRIGUES, N. C. L. et al. Efeito da suplementação de glutamina sobre variáveis hematológicas e do estado nutricional de ratas desnutridas/Glutamine supplementation effect in hematological parameters and nutritional status of rats submitted to malnutrition protocol. **ABCD : Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 4, n. 20, p. 270-273, 2007.

VANNIER, L. **La Douctrine homeopathique**. Paris: Ed Vigot Frères. 1940, 392 p.

VAZ, S. G. In: **Dados hematológicos, fisiológicos e estudo do metabolismo da glutamina com caninos doares de sangue da raça Greyhound**. UFRPE 2014.

VEADO, J. C. C. Hemodiálise - Por que empregar a técnica em animais? **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 1, n. 1, p. 53-57, 2003.