

LAÍS RIGON

SÃO PAULO

2018



TRABALHO DE CONCLUSÃO RESIDÊNCIA MEC

Trabalho de conclusão de Residência MEC
apresentada a Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade de
São Paulo.

Residente: Laís Rigon

Orientadora: Professora Dra. Márcia Mery
Kogika

SÃO PAULO

2018

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos o presente Trabalho de Conclusão de Residência MEC para que a banca de Residência tome as providências cabíveis.

Residente

Laís Rigon

Orientadora

Prof. Dra. Márcia Mery Kogika

SÃO PAULO

2018

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	4
2. MATERIAIS E MÉTODOS	4
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	5
3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	5
3.2 MECANISMOS DE PROTEÇÃO GASTRINTESTINAL	8
3.3 GASTRENTEROPATIA URÊMICA.....	8
3.3.1 ESÔFAGO.....	10
3.3.2 ESTÔMAGO.....	10
3.3.4 INTESTINO DELGADO.....	16
3.3.5 INTESTINO GROSSO.....	17
3.4 TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES GASTRINTESTINAIS.....	17
3.4.1 SUPRESSÃO DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO	18
3.4.2 TERAPIA ANTI-EMÉTICA	25
3.4.3 GASTROPROTETORES	28
4. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	33

MONOGRAFIA

GASTROENTEROPATIA URÊMICA EM CÃES E GATOS

RESUMO

A doença renal crônica é caracterizada pela perda progressiva e irreversível de néfrons, sendo a forma mais comum de doença renal de cães e gatos. As complicações gastrintestinais são as mais comuns na uremia e podem incluir alterações esofágicas, gastrite, enterite e colite. As manifestações clínicas mais relatadas são: náusea, êmese, hiporexia, estomatite e diarreia. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento dessas lesões em cães e gatos são controversos e permanecem em investigação. Prováveis causas incluem aumento da gastrina, lesões vasculares com resultante isquemia, erosão da mucosa causada pela ação da amônia sintetizada pela ação de bactérias urease-positivas, alterações na barreira gástrica, aumento da difusão de prótons, fechamento inadequado do piloro resultando em refluxo biliar ou estresse associado à doença. As lesões encontradas em cães e gatos diferem de humanos. Em cães, alterações microscópicas mais frequentes são: edema de lâmina própria, arterite submucosa, atrofia glandular, infiltração de mastócitos, mineralização e fibroplastia. Em felinos, a fibrose e mineralização gástrica são as mais frequentes. A terapia medicamentosa das alterações gastrintestinais inclui, principalmente, o manejo da anorexia, náusea e êmese pela limitação da acidez gástrica com uso de inibidores de H² ou inibidores de bomba de prótons; a supressão da náusea e vômito com antiêméticos, e a proteção da mucosa com o sucralfato.

PALAVRAS-CHAVE: Patogênese, uremia, doença renal, pequenos animais, trato gastrointestinal.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica é a forma mais comum de doença renal em cães e gatos. É definida como uma alteração estrutural e/ou funcional de um ou ambos os rins que se mantém por três meses ou mais (POLZIN, 2017).

Uma toxina urêmica é qualquer substância que se acumula em excesso devido à diminuição da função renal e contribui para os sinais de uremia (CHEW et al., 2011). As complicações gastrintestinais são as complicações mais comuns de uremia. As manifestações clínicas podem incluir náusea, êmese, hiporexia, estomatite, ulcerações gastrintestinais e diarreia. Os fatores que promovem perda de peso e má nutrição incluem anorexia, náusea, êmese, e consequentemente, redução da ingestão, desarranjos hormonais e metabólicos, e fatores metabólicos relacionados à uremia, particularmente, acidose. Essas alterações são mais comuns nos estágios III e IV (KRAWIEC, 1996; POLZIN, 2011).

Esses sinais clínicos são frequentemente atribuídos à gastrite urêmica, uma condição que ocorre devido à presença de toxinas urêmicas e hiperacidez gástrica secundária à hipergastrinemia. No entanto, há lacunas importantes no entendimento da patogênese e prevalência da doença gastrointestinal urêmica (MCLELAND et al., 2014). Dessa forma o objetivo dessa revisão foi reunir as principais explicações para essas alterações, assim como o tratamento mais adequado.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O objetivo da presente revisão bibliográfica foi elucidar a etiopatogenia, alterações mais frequentes e terapia aplicada a gastrenteropatias urêmicas em cães e gatos. A pesquisa científica foi realizada em 2018. Os bancos de dados consultados foram PUBMED, LILACS/BVS, Google Acadêmico, Science Direct e livros de referência. A estratégia de busca utilizada foi: ("gastropathy" OR "gastritis" OR "enteritis" OR "gastrointestinal") AND ("chronic kidney disease" OR "uremic") AND ("canine" OR "dog" OR "feline" OR "cat" OR "small animal"). Foram selecionados artigos em inglês ou português. Inicialmente, os artigos deveriam ser relacionados às espécies canina ou felina e mencionar gastropatia urêmica. Entretanto devido à escassa literatura encontrada, artigos que abordassem doença renal crônica,

doenças gastrointestinais ou fármacos que atuassem no trato gastrointestinal também foram selecionados. Além disso, foram incluídos artigos de medicina humana. Foram utilizadas revisões de literatura, estudos retrospectivos e estudos clínicos randomizados. Dessa forma, foram selecionados 14 artigos e três livros, sendo que essa revisão foi complementada com as citações dos artigos, totalizando 18.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica é a forma mais comum de doença renal em cães e gatos. É definida como uma alteração estrutural e/ou funcional de um ou ambos os rins que se mantém por três meses ou mais (POLZIN, 2017). É caracterizada pela perda progressiva e irreversível de néfrons, enquanto a falência renal ocorre quando os mecanismos compensatórios não são mais capazes de regular água, eletrólitos, peptídeos e manter a homeostasia acidobásica e síntese hormonal (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

A doença renal crônica (DCR) pode ser caracterizada por uma variedade de doenças, variando de lesões estruturais menores em um único rim ou extensa perda de néfrons afetando ambos os rins. Assim sendo, a apresentação clínica, diagnóstico e tratamento são desafiadores e podem variar amplamente de acordo com o paciente (POLZIN, 2011).

A prevalência de DRC em felinos é de duas a três vezes maior que em cães (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015), sendo a terceira causa mais comum de morte em cães e a segunda em gatos (CHEW et al., 2011). A prevalência tem sido estimada em 5 a 7% em cães e 1,6 a 20% em felinos e embora seja considerada uma doença de animais idosos (MCLELAND et al., 2014), a doença renal crônica pode ocorrer em qualquer idade (POLZIN, 2017).

Em relação à etiologia, a doença renal crônica pode ter origem familiar, congênita ou adquirida (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). As causas em cães incluem: nefrite tubulointersticial crônica, pielonefrite crônica, glomerulonefrite crônica, amiloidose, nefropatia hipercalemica, hidronefrose, doença renal familiar,

progressão de falha renal aguda, toxicidade crônica, neoplasia e hipertensão sistêmica primária. As causas em felinos são as mesmas de cães, e podem incluir: doença dos rins policísticos, acromegalia e nefrite piogranulomatosa secundária a peritonite infecciosa felina (CHEW et al., 2011).

O comprometimento da função renal glomerular, tubular e endócrina leva a retenção de toxinas, alterações de volume e composição dos fluidos corporais e excesso ou deficiência de alguns hormônios (POLZIN, 2017). Uma toxina urêmica é qualquer substância que se acumula em excesso devido à diminuição da função renal e contribui para os sinais de uremia (CHEW et al., 2011). Desta forma, a uremia causa poliúria, polidipsia, e sinais gastrintestinais como anorexia, náusea, êmese, úlceras em cavidade oral, estomatite, necrose de margem de língua, halitose, diarreia, melena e hematoquesia. Outros sinais incluem: perda de peso, sarcopenia, hipotermia, letargia, tremores musculares, pericardite e pneumonite urêmica, hipertensão arterial sistêmica, alteração de comportamento, osteodistrofia renal e diáteses hemorrágicas (POLZIN, 2017; CHEW et al., 2011).

Os distúrbios de excreção de eletrólitos e água incluem edema, hipertensão, hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica e hiperfosfatemia. A redução da excreção de solutos orgânicos devido a redução da taxa de filtração glomerular inclui inibição de ATPase, inibição da função plaquetária, disfunção leucocitária, perda da membrana lipídica do eritrócito e resistência insulínica. Os rins normalmente produzem hormônios essenciais incluindo o calcitriol, eritropoetina, prostaglandinas, cininas e renina. A deficiência de eritropoetina é associada à anemia não regenerativa, já a deficiência de calcitriol é associada à osteodistrofia renal (POLZIN, 2017).

O diagnóstico consiste em histórico, exame físico e exames complementares. Os exames complementares incluem bioquímica sérica renal (ureia, creatinina), hemogasometria, eletrólitos séricos, exame de urina, relação proteína - creatinina urinária, hemograma e exames de imagem (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Quando há aumento da creatinina sérica, entende-se que houve redução de 75% da taxa de filtração glomerular ou que 75% do néfrons de ambos os rins sofreram lesão (POLZIN, 2017).

Apesar de a perda de néfrons e a perda progressiva da função estarem associados, o tratamento apropriado pode tornar a progressão mais lenta, melhorar os sinais clínicos e aumentar a sobrevida. A terapia deve ser individualizada e levar em conta a evolução do paciente, histórico, exame físico, achados diagnósticos, resposta a terapia e considerar a relação tutor-animal (MAY E LANGSTON, 2006).

A estratégia de tratamento da doença renal crônica consiste em estabelecer em qual estágio da IRIS (Sociedade Internacional de Interesse Renal) o animal se encontra. O objetivo do tratamento é encontrar causas potencialmente reversíveis para falha renal e eliminá-las (CHEW et al., 2011). Enquanto não há tratamento que possa corrigir as lesões irreversíveis da doença renal crônica, as consequências clínicas e bioquímicas podem ser contornadas com o tratamento suporte. Além disso, a terapia suporte pode reduzir a progressão da doença (POLZIN, 2017). O tratamento visa manter o equilíbrio de fluidos, eletrólitos, ácido-básico e balanço calórico, além da função endócrina e controle da pressão arterial sistêmica (CHEW et al., 2011).

Apesar dos avanços tecnológicos recentes em diálise e transplante, o tratamento médico conservativo continua sendo o mais prático e acessível no tratamento da doença renal crônica (DIBARTOLA, 2005).

Muitos fatores influenciam o prognóstico do doente renal crônico, entre eles, a natureza da lesão primária, a gravidade e duração dos sinais clínicos, as complicações de uremia, a probabilidade de correção de alterações reversíveis, a progressão da disfunção com ou sem terapia e a idade do paciente (POLZIN, 2017). De uma forma prática, os fatores que sugerem prognóstico mau incluem: lesões extensas na biópsia renal, osteodistrofia avançada, proteinúria progressiva apesar do tratamento, perda progressiva de massa muscular, anemia intratável, hipertensão arterial não controlável, incapacidade de manter balanço de fluidos e eletrólitos apesar da suplementação subcutânea com administração de fluidos subcutâneos (CHEW et al., 2011).

Os felinos diagnosticados nos estágios II ou III apresentam usualmente sobrevida de aproximadamente 1 a 3 anos, enquanto cães no estágio III da doença, a expectativa é de 6 a 12 meses (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

3.2 MECANISMOS DE PROTEÇÃO GASTRINTESTINAL

A parede do estômago é protegida pela barreira gástrica, que impede a rápida invasão de íons hidrogênio do lúmen para o interstício. Essa barreira é composta por camada de muco, epitélio superficial e as *tight junctions* (junções apertadas) entre as células. A função principal dessa barreira é manter uma alta concentração luminal de ácido e pH baixo e, no processo, evitar autodigestão pela ativação da enzima pepsina. Isso é obtido pela presença profusa de microcirculação que disponibiliza íons de bicarbonato para amenizar a difusão de íons hidrogênio pela mucosa, sendo que o transporte de bicarbonato é aumentado devido ao pH mais baixo. Assim, a camada da mucosa atua como uma barreira parcial pela presença de gradiente de concentração que diminui a entrada de íons para a célula. A impermeabilidade da mucosa gástrica é um importante fator de defesa para evitar o desenvolvimento de lesões (SULLIVAN E YOOL, 1998).

A lesão superficial e sem consequência em camadas mais profundas da mucosa e da parede vascular, são rapidamente reparadas pela migração de células e assim designada como sendo uma restituição da mucosa. Após a lesão, ocorre secreção intensa de muco e que desenvolve a formação de uma camada gelatinosa e com superfície de esfoliação celular, sendo que este fato promove o desenvolvimento de microambiente para subsidiar o reparo epitelial (SULLIVAN E YOOL, 1998).

3.3 GASTRENTEROPATIA URÊMICA

As complicações gastrintestinais são as mais comuns de uremia. Os sinais clínicos podem incluir náusea, êmese, hiporexia, estomatite, ulcerações gastrintestinais, diarreia e colites. Os fatores que promovem perda de peso e má nutrição incluem anorexia, náusea, êmese, e consequentemente, redução da ingestão, alterações hormonais e metabólicas, e fatores metabólicos relacionados à uremia, particularmente, acidose. Essas alterações são mais comuns nos estágios III e IV (KRAWIEC, 1996; POLZIN, 2011). Cerca de 60% dos cães com doença renal crônica, tratados no Hospital Veterinário da Universidade de Cornell de 2000 a 2005 apresentavam sinais gastrintestinais incluindo êmese, inapetência, diarreia e gastreenterite hemorrágica (PETERS et al., 2005). Essas manifestações podem ser discretas a graves, e resultar em inflamação, edema, erosão, ulceração e/ou

necrose gastrointestinal. É importante ressaltar que os pacientes urêmicos também podem apresentar doenças gastrointestinais pré-existent (KRAWIEC, 1996), portanto deve-se investigá-las. A acidose metabólica crônica pode causar anorexia, náusea, êmese, letargia, perda de peso e má nutrição. O catabolismo proteico aumenta em pacientes com acidose, mesmo com requerimento dietético adequado (POLZIN, 2017).

As manifestações clínicas citadas são frequentemente atribuídas à gastrite urêmica, condição esta que ocorre devido à presença de toxinas urêmicas e hiperacidez gástrica, secundária a hipergastrinemia. No entanto, há lacunas importantes no entendimento da patogênese e prevalência da doença gastrointestinal urêmica (MCLELAND et al., 2014).

A origem da anorexia é aparentemente multifatorial (POLZIN, 2017), sendo que as prováveis causas incluem: o acúmulo de metabólitos tóxicos que normalmente seriam excretados pelos rins, gastrite urêmica, hipocalemia, acidose metabólica, desidratação, anemia e hiperparatireoidismo secundário renal. A anorexia urêmica pode ser exacerbada quando há pouca palatabilidade da dieta (KRAWIEC, 1996). Além disso, estudos em roedores sugerem que há uma molécula (toxina urêmica), a leptina, no plasma que suprime o apetite (POLZIN, 2017).

O vômito pode ser ocasionado pelos efeitos de toxinas urêmicas não identificadas, que agem na zona quimiorreceptora de disparos, como também pelo efeito da gastroenterite urêmica. A gravidade do vômito é correlacionada com a magnitude da azotemia. Como a gastrite urêmica pode ser ulcerativa, o animal pode apresentar hematêmese (POLZIN, 2017). Os distúrbios de coagulação podem ser resultantes de alterações plaquetárias induzidas pela uremia e que devem ser considerados em qualquer animal urêmico com hemorragia gastrointestinal. (KRAWIEC, 1996). A náusea e o vômito em pacientes urêmicos podem ser causados por alterações metabólicas secundárias a uremia, medicamentos ou doença gastrointestinal não associada à uremia (KRAWIEC, 1996).

3.3.1 ALTERAÇÕES ESOFÁGICAS

Alterações metabólicas e eletrolíticas que desenvolvem com a uremia podem causar alteração na motilidade esofágica, resultando em refluxo esofágico, porém esses mecanismos não estão bem elucidados (KRAWIEC, 1996).

3.3.2 GASTROPATIA URÊMICA

As anormalidades funcionais do paciente urêmico incluem, de uma maneira geral, alterações na secreção ácida e no esvaziamento gástrico, além do comprometimento da permeabilidade da mucosa e da concentração de gastrina sérica. Porém, os significados clínicos dessas anormalidades funcionais permanecem ainda incertos (KRAWIEC, 1996).

Tem sido atribuída a hiperacidez gástrica como sendo uma das principais causas de êmese e úlcera gástrica em cães com doença renal. Um mecanismo proposto para essa hiperacidez é a hipergastrinemia secundária a redução do *clearance* renal (KRAWIEC, 1996), já que os rins são responsáveis por 40% da metabolização ou excreção da gastrina (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). A gastrina é secretada pelas células G no antro e estimula a secreção de ácido pelas células parietais. A presença de ácido gástrico resulta em *feedback* negativo para a redução da secreção de gastrina. Em humanos e cães, a gastrina é excretada pelos rins e há a hipótese de que com a piora da função renal, a hipergastrinemia se desenvolve, resultando em hiperacidez gástrica (MCLELAND et al., 2014). A hipergastrinemia foi descrita em três cães com doença renal crônica grave de ocorrência natural (THORNHILL, 1983). O aumento da concentração de gastrina parece estimular o aumento de secreção das células parietais de ácido clorídrico e causar a erosão química e ulceração da mucosa gástrica (PETERS et al., 2005). Além disso, pode resultar em liberação de histamina por mastócitos. Animais com ácido gástrico normal a reduzido podem ainda ser suscetíveis à lesão ácida devido ao efeito da uremia nos elementos epiteliais da barreira da mucosa gástrica. A injúria ou lesão renal pode aumentar a permeabilidade a prótons e induzir a suscetibilidade à lesão ácida (KRAWIEC, 1996). Outros estudos sugerem que o aumento da

concentração sérica de gastrina é secundário a hiperclôremia, observada em alguns pacientes urêmicos (KRAWIEC, 1996).

A histamina presente nos mastócitos desempenha um importante papel nas lesões intersticiais por promover permeabilidade vascular, calcificação e quimioestimulação de células parietais. A histamina se concentra na região faveolar das glândulas gástricas dos cães, local onde o interstício se encontra mais alterado. Além disso, a histamina é aparentemente ulcerogênica para a mucosa gástrica, já que cães com mastocitoma têm maior susceptibilidade a desenvolver úlceras gástricas (CHEVILLE, 1979). Aumentos na secreção de histamina também podem causar, além de ulcerações gastrintestinais, necrose isquêmica da mucosa decorrente de comprometimento do mecanismo vascular caracterizado por dilatação de pequenas vênulas e capilares, aumento da permeabilidade endotelial e trombose intravascular (POLZIN, 2017).

Além do aumento da gastrina, outros fatores podem estar associados à gastropatia urêmica tais como: lesões vasculares com resultante isquemia, erosão da mucosa causada pela amônia pela ação de bactérias urease-positiva, alterações na barreira gástrica, aumento da difusão de prótons, fechamento inadequado do piloro resultando em refluxo biliar, estresse associado à doença (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015; KRAWIEC, 1996) e aumento da atividade de uma toxina que ativa a adenilciclase na membrana plasmática de células epiteliais glandulares, (CHEVILLE, 1979). Ademais, os hormônios gastrintestinais gastrina, colecistoquinina, polipeptídio inibidor gástrico, glucagon, peptídeo vasoativo intestinal e motilina foram encontrados aumentados em pacientes urêmicos. Mas o significado desses aumentos permanece incerto (KRAWIEC, 1996).

Apesar das especulações a respeito da hipergastrinemia e ulcerações, frequentemente encontradas na gastropatia urêmica em humanos, não há evidência disponível para sustentar a hipótese de que cães com doença renal crônica comumente desenvolvam hiperacidez gástrica e ulceração (PETERS et al., 2005). De acordo com May e Langston (2006), a hiperacidez gástrica não tem sido documentada em cães e gatos, sendo que a necrose muscular e a ulceração parecem ser incomuns na gastropatia urêmica em cães, entretanto Peters et al.

(2005) afirmam que as infrequentes ulcerações, mais comuns nas regiões de antro e piloro, são resultantes de lesão isquêmica mediada pela redução da síntese de prostaglandina, que são observadas em cães urêmicos na mucosa e submucosa e não decorrente da hiperacidez gástrica.

Em um estudo conduzindo por Krawiec (1996), as alterações microscópicas mais frequentes em cães foram: edema de lâmina própria, arterite submucosa, atrofia glandular, infiltração de mastócitos, mineralização e fibroplastia. A mineralização da mucosa provavelmente se desenvolve devido a múltiplos fatores como isquemia, acidose local e alteração na concentração plasmática de cálcio, magnésio e fosfato (CHEVILLE, 1979).

Cheville (1979) avaliou o estômago de quatro cães com doença renal crônica (DRC) em uremia que foram submetidos à necropsia, como também comparou as alterações com quatro cães saudáveis. Assim foi observada nos cães com DRC e uremia a presença de gastropatias atrófica, ulcerativa e necrótica. Ainda, as alterações microscópicas dos estômagos de animais urêmicos foram: expansão da lâmina própria, atrofia de glândulas gástrica e arteriopatia na submucosa, sendo que as lesões foram limitadas as regiões do corpo e fundo do estômago. A lâmina própria apresentava-se destacadamente aumentada devido ao edema, mastocitose, fibroplastia e mineralização. Os capilares na lâmina própria apresentavam edema endotelial e sais de cálcio estavam presentes no meio extracelular. As células parietais apresentavam-se edemaciadas e calcificadas. As células principais estavam reduzidas, agranulares e atróficas. Observou-se na camada muscular de artérias da submucosa a presença de lesões segmentares degenerativas, caracterizadas por necrose de miócitos, calcificação e depósito de mucosubstância ácida e de fibrina, como também de trombose e arteriopatia obstrutiva. O estudo concluiu que a gastropatia urêmica é uma doença da lâmina própria e que as lesões ocorreram secundariamente a anóxia por lesão vascular difusa e por alteração de células parietais. A presença de anóxia em cães urêmicos foi justificada pela anemia, e também pela insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia hipocalêmica e hipotensão (na fase terminal). A lesão capilar foi interpretada como sendo diretamente responsável pelas manifestações do edema e hemorragia. A tumefação de células endoteliais foi considerada consistente, corroborada com a presença de uma toxina que suprime AMP cíclico e a bomba de sódio, reduzindo assim, a função

da membrana plasmática. Substâncias tais como a ureia, a creatinina e a guanidina também podem causar efeitos no endotélio capilar, mas essas substâncias tem sido pouco incriminadas como responsáveis pelo dano vascular da uremia.

Um estudo retrospectivo da Universidade de Cornell avaliou exames histopatológicos de 28 cães em um período de 10 anos. Dos 28 cães, 22 apresentavam doença gástrica, definida pela presença de edema, atrofia glandular, fibrose, vasculopatia, mineralização, ulceração ou necrose. As alterações patológicas mais comuns observadas foram: edema (61%), seguido de vasculopatia (54%), atrofia glandular (50%) e mineralização (46%) (PETERS et al., 2005). Cães com doença renal apresentaram prevalência significativamente maior de alterações histopatológicas no estômago comparado ao grupo controle. A gastrite foi mais frequente em cães com maiores escores de alterações bioquímicas (ureia, creatinina, produto cálcio/fósforo). O valor do fator de multiplicação do cálcio com o fósforo foi diretamente relacionado com a intensidade da mineralização. A mineralização da mucosa e submucosa gástrica foi um achado comum nesse estudo e foi correlacionado diretamente com o valor do produto cálcio/fósforo. A deposição de minerais em órgãos, além do estômago, pode ser observada em cães com doença renal crônica. A deposição de cálcio geralmente ocorre nos pulmões, pleura, e pericárdio, mas raramente em outros tecidos, sendo que frequentemente pode ser avaliado na macroscopia. A distribuição da mineralização gástrica em forma de bandana sugere calcificação metastática além de distrófica. Dos cães acometidos, 54% apresentavam alterações vasculares no estômago, porém essas alterações ainda não estão claras ainda. Uma hipótese seria de que um alto valor do produto cálcio/fósforo levaria a calcificação metastática do endotélio ou da camada íntima com dano endotelial e aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos a proteínas plasmáticas. Entretanto nesse estudo, o dano vascular foi inversamente correlacionado com o valor do produto de cálcio/fósforo (PETERS et al., 2005).

Em um estudo recente de 37 gatos com doença renal crônica, não foram observados ulceração gástrica, edema, mineralização vascular e hemorragia, entretanto 43% dos gatos apresentaram fibrose gástrica de variadas intensidades e 38% dos animais apresentaram mineralização da parede gástrica. A mineralização gástrica foi evidente nos felinos com DRC nos estágios III ou IV. O aumento do valor da multiplicação das concentrações séricas de cálcio e de fósforo foi correlacionado

com a gravidade da lesão. As concentrações de gastrina sérica foram significativamente maiores em felinos com doença renal crônica quando comparado com felinos não azotêmicos, entretanto, o aumento da concentração de gastrina não estava associado com a ulceração gastrointestinal. Enquanto a inapetência ocorreu em 84% dos casos e o vômito em 45% dos gatos com doença renal crônica, não se observou correlação entre essas manifestações clínicas e a concentração sérica de gastrina (POLZIN, 2017).

Enquanto a gastrite urêmica com ulceração pode ser observada nos cães em uremia, os gatos apresentam com mais frequência outras alterações tais como fibrose e mineralização. Em felinos com DRC e com mineralização gástrica sugere-se que as manifestações de náusea e vômito podem estar relacionadas com os efeitos das toxinas urêmicas na zona quimiorreceptora de disparos, ao invés de lesões patológicas na parede gástrica. (POLZIN, 2017).

Observou-se que felinos com doença renal crônica apresentam altas concentrações de gastrina e que esta aumenta de acordo com a gravidade da doença. Entretanto estudos que avaliaram a relação entre gastrina, secreção de ácido gástrico e gastrite ainda não foram realizadas. Em um estudo entre 2009 e 2012 foram analisados 37 gatos com DRC e 12 felinos não azotêmicos. Felinos com DRC foram selecionado como aqueles com a concentração sérica de creatinina $>1,6$ m/dL, densidade urinária $<1,035$ e evidência de alterações histológicas consistentes com doença renal crônica no histopatológico. Apesar de os felinos com mineralização gástrica apresentarem o valor da multiplicação ou do produto cálcio e fósforo maior do que felinos sem apresentarem mineralização, essa diferença não foi significativa. A concentração sérica de gastrina em felinos com doença renal crônica foi significativamente maior do que a gastrina de gatos controles. Nenhuma diferença foi observada nos gatos que haviam recebido antiácidos e que foram excluídos do estudo. A média da concentração sérica de gastrina de gatos azotêmicos não diferiu significativamente com a média de gastrina de gatos azotêmicos que não receberam antiácidos. Não foi observado nenhum significado no histórico clínico de manifestações gastrointestinais de êmese e inapetência e lesões gástricas de mineralização ou fibrose; no entanto, nenhum animal com mineralização apresentou apetite adequado. Não houve diferença significativa no relativo às concentrações de gastrina sérica entre felinos com histórico de êmese ou inapetência com felinos com

nenhum histórico ou manifestação clínica. Não foram observados ulceração gastrointestinal, edema e fibrose. A lesão gástrica mais importante foi fibrose e mineralização. Dezesseis gatos com doença renal crônica (43%) apresentavam fibrose gástrica evidente de diferentes graus e 14 felinos com doença renal crônica (38%) tinham mineralização gástrica. Felinos com doença renal crônica eram mais propensos a desenvolverem fibrose gástrica e mineralização do que felinos do grupo controle (não azotêmicos). Somente os gatos com azotemia moderada a intensa apresentavam mineralização gástrica. O valor da multiplicação ou do produto cálcio/fósforo foi correlacionado com a gravidade da doença, sendo que felinos com doença renal crônica com azotemia intensa apresentaram o valor da multiplicação ou do produto cálcio/fósforo significativamente maior do que quando comparado com felinos não azotêmicos ou com discreta a moderadamente azotemia. A concentração sérica de gastrina foi significativamente maior em felinos com doença renal crônica azotêmicos do que quando comparado a felinos com DRC não azotêmicos (estágio inicial), mas o aumento da concentração da gastrina não foi associado à presença de ulceração gastrointestinal. Apesar de a mineralização gástrica ser considerada um achado comum em gatos com doença renal crônica, somente gatos com azotemia moderada a severa tiveram mineralização, sugerindo que uma piora da azotemia e alterações na concentração de cálcio e fósforo colocam os felinos em risco de mineralização de tecidos moles, especificamente do estômago. Nesse estudo, o cálcio/fósforo foi maior em felinos com mineralização gástrica do que quando comparado a felinos sem mineralização, apesar de não haver diferença significativa. Em geral, animais com o produto cálcio/fósforo maior que 60-70 estão em risco de desenvolverem mineralização de tecidos moles, se esse valor permanecer por semanas a meses. O desenvolvimento de mineralização gástrica pode variar dependendo dos fatores individuais do paciente ou piora do quadro. A administração de quelantes de fósforo não parece afetar a presença de mineralização, mas é difícil avaliar a eficácia desse medicamento devido a curta duração do estudo. A dimensão ao qual a mineralização gástrica contribuiu com os sinais clínicos de uremia não foram claros nesse estudo, assim como o papel da azotemia e uremia na patogênese da fibrose (MCLELAND et al., 2014).

Um estudo anterior, concluiu que a média da concentração sérica de gastrina foi três vezes maior em gatos azotêmicos do que em não azotêmicos (GOLDSTEIN,

1998). Apesar de a hipergastrinemia poder levar a hiperacidez e potencial dano a mucosa gástrica, ulcerações gástricas não foram encontradas em felinos com doença renal crônica nesse estudo (MCLELAND et al., 2014). As concentrações de gastrina não foram necessariamente correlacionadas com a severidade da azotemia em gatos com doença renal crônica, apesar disso ter sido documentado em estudos anteriores (MCLELAND et al., 2014).

Dada a fibrose gástrica observada nesse estudo, aumento na concentração de gastrina pode ter resultado da atrofia gástrica, com diminuição da secreção de ácido gástrico falhando em realizar o *feedback* negativo apropriado (MCLELAND et al., 2014).

Os sinais gastrointestinais foram comuns em felinos com doença renal crônica, sendo que 84% dos gatos com doença renal crônica tinham histórico de vômito (MCLELAND et al., 2014).

Em um outro trabalho, lesões gástricas não são reportadas em felinos com doença renal crônica, mas felinos afetados podem apresentar mineralização da pleura e ulceração oral. A base biológica para essas diferenças não são conhecidas porque felinos com doença renal crônica apresentam o cálcio/fósforo similar aos cães, mas diferenças na vascularização gástrica ou fisiologia podem estar envolvidos (PETERS et al., 2005).

3.3.4 INTESTINO DELGADO

As alterações urêmicas no intestino delgado podem variar de edema e hemorragia a severa necrose, pseudomembrana ou lesões ulcerativas. Essas lesões podem resultar de coagulopatia urêmica, infecção bacteriana, efeitos tóxicos da amônia ou hipertensão arterial severa (KRAWIEC, 1996).

Essas lesões podem resultar em anormalidades funcionais em várias espécies e incluem alterações em atividades enzimáticas, absorção, conteúdo ácido biliar e flora microbiana. Anormalidades específicas ainda não foram bem caracterizadas em cães e gatos. A absorção de aminoácidos parece ser dependente do grau de uremia, sendo observado com o aumento da absorção ocorrendo na uremia severa. O prejuízo na absorção de glicose, lipídeos, cálcio e folato têm sido

reportados, além da perda intestinal de albumina. A suplementação com vitamina D tem sido utilizada para retornar a absorção de cálcio, fosfato e magnésio ao normal. O supercrescimento bacteriano intestinal tem sido identificado em pacientes urêmicos e pode ser responsável em parte pelo prejuízo na absorção (KRAWIEC, 1996).

3.3.5 INTESTINO GROSSO

A enterocolite urêmica, que pode ocorrer nos estágios mais avançados da doença renal crônica, pode causar diarreia hemorrágica ou não. Em felinos, a constipação secundária a desidratação ou ao uso de quelantes de fósforo é mais frequente que a diarreia (KRAWIEC, 1996). As desordens no cólon são observadas mais comumente em pacientes urêmicos do que não urêmicos. A síndrome no intestino grosso associada à uremia inclui ulceração em cólon, perfuração espontânea de cólon, colite pseudomembranosa e íleo adinâmico. A desidratação crônica em gatos tem sido associada com constipação, podendo ser agravada com o uso de terapia antiácida (KRAWIEC, 1996 ; POLZIN, 2017)

3.4 TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES GASTRINTESTINAIS

A terapia medicamentosa visa à proteção da mucosa gástrica de um ambiente ácido e proteolítico no lúmen quando a defesa normal está comprometida por doenças ou cirurgias. Agentes pró-cinéticos podem também encorajar o movimento aboral do conteúdo gástrico em condições onde há alteração da motilidade gástrica (SULLIVAN E YOOL, 1998).

Hiporexia, náusea e vômito são os sinais mais comuns de doença renal crônica e uremia. A complicação mais importante de doença renal crônica é a inadequada ingestão nutricional, que leva a morte de muitos animais com DRC (POLZIN, 2017).

O manejo da anorexia, náusea e êmese tipicamente incluem: limitar a acidez gástrica com o uso de inibidores de H₂, suprimir a náusea e vômito com antiêméticos, e promover proteção a mucosa utilizando sucralfato (POLZIN, 2011).

As complicações gástricas de uremia diferem em cães e gatos. As lesões em cães aparentam ser resultado do aumento da gastrina sérica, que estimula a

hiperacidez gástrica. O uso de bloqueadores de H₂ (famotidina, ranitidina), inibidores de bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) e sucralfato é recomendado para cães com inapetência, náusea e vômito. Essa terapia é inapropriada em felinos com doença renal crônica (POLZIN, 2017).

As células parietais gástricas são estimuladas a produzirem ácido clorídrico através de três mecanismos (acetilcolina, gastrina e histamina). Todos os três mensageiros atuam para estimular a enzima H-K-ATPase (bomba de prótons), que é responsável pela secreção de hidrogênio. Os antagonistas de receptor H₂ bloqueiam a secreção ácida no nível de receptor de H₂ nas células parietais e os mecanismos de acetilcolina e gastrina permanecem intactos e a inibição da histamina afeta dois mecanismos e leva a inibição ácida significativa (SOLL E BERGLINDH, 1987). Em contraste, inibidores de bomba de prótons bloqueiam a secreção ácida no nível da enzima H-K-ATPase (BERSENAS et al., 2005).

3.4.1 SUPRESSÃO DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO GÁSTRICO

Erosão e ulceração gástricas, tipicamente atribuídas à injúria direta a mucosa gástrica, como resultado de toxinas urêmicas circulantes e hiperacidez são complicações de humanos em estágio terminal da doença renal. Desta forma, a supressão ácida é frequentemente recomendada em humanos com doença renal avançada e sangramento gastrointestinal. Ao contrário dos humanos, há limitados consensos sobre o uso de supressores ácidos em felinos. A mineralização gástrica, atrofia gástrica e hipergastrinemia são comumente observadas em felinos com doença renal crônica (MCLELAND et al., 2014). Não há nenhuma evidência que suporte o uso de supressores ácidos em felinos com DRC. Apesar disso, esses medicamentos têm sido comumente prescritos para felinos com a doença. (TOLBERT et al., 2017).

Ao contrário do que foi observado em estudos anteriores (TOLBERT et al., 2017), um estudo prospectivo, em que 10 felinos com doença renal crônica e 9 felinos saudáveis foram submetidos a monitorização de pH e concentração sérica de gastrina durante 24 horas. Os resultados obtidos foram: não houve diferença significativa entre a concentração sérica de gastrina entre gatos com DRC e gatos controle saudáveis. Nenhuma diferença significativa no pH gástrico foi observado entre felino com doença renal crônica e felinos saudáveis. Nenhuma diferença

significativa foi observada entre o pH gástrico entre felinos do estágio II quando comparado a animais dos estágios III e IV. Desta forma, não houve correlação entre a concentração sérica de gastrina ou creatinina plasmática e o pH gástrico. Apesar de a IRIS recomendar o uso de inibidores de bomba de prótons em combinação com anti-eméticos para o tratamento de alterações gastrointestinais, esse estudo sugeriu que o uso de anti-ácidos pode não ser necessário em felinos com doença renal crônica. A concentração sérica de gastrina não diferiu significativamente entre felinos com DRC e felinos controle saudáveis. Outro estudo, que utilizou um número maior de felinos (30 felinos com DRC), demonstrou uma concentração de gastrina significativamente maior em felinos com DRC, quando comparado a felinos saudáveis (GOLDSTEIN, 1998). A IRIS recomenda o uso de anti-ácidos a partir do estágio III, e 50% dos animais do estudo eram estágio II. Assim sendo, é possível que a inclusão de um número maior de felinos resultaria em uma diferença entre a concentração de gastrina, (TOLBERT et al., 2017). Apesar de não haver diferença significativa entre o pH gástrico de felinos com DRC em relação aos saudáveis, foi observado que o pH foi maior no primeiro grupo. Foi sugerido que a fibrose gástrica e a atrofia das glândulas gástricas em felinos com DRC, pode ter levado a uma perda de células parietais resultando em um aumento do pH gástrico quando comparado felinos saudáveis (TOLBERT et al., 2017).

ANTAGONISTAS DE RECEPTOR H2

Os antagonistas de receptor H2 são análogos da histamina que competem e inibem reversivelmente a ligação da histamina com o receptor na célula parietal. Esses medicamentos são altamente seletivos para receptores H2, não tendo ação em receptores H1 ou H3. Através do bloqueio da ação da histamina nos receptores, induzem a redução da concentração de AMPc e portanto a secreção de ácido pelas células parietais. Eles também tornam a célula menos responsiva à estimulação pela acetilcolina e gastrina. A ordem de potência é: famotidina mais potente que ranitidina, e esta mais potente que nizatidina e cimetidina, sendo as duas últimas semelhantes (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Os antagonistas de receptor de H2 podem ter um benefício em doentes renais crônicos por causarem bloqueio do aumento do ácido gástrico mediado pela gastrina e pode ser útil no tratamento gastrenterite hemorrágica em cães e gatos urêmicos.

São prescritos em animais com histórico de anorexia, êmese e perda de peso. Os medicamentos dessa classe incluem cimetidina, ranitidina e famotidina, sendo essa última utilizada na dose de 1 mg/kg/SID em cães e gatos (CHEW et al., 2011).

A ranitidina inibe a secreção ácida em uma proporção maior que a cimetidina em cães e possui uma duração maior. No entanto, em um estudo de cães tratados com ranitidina na dose de 2 mg/kg/BID, não houve diferença significativa no pH em 24 horas quando comparado com cães que receberam solução fisiológica (BERSENAS et al., 2005).

A famotidina, o mais potente antagonista de receptor H₂, tem uma duração de ação mais longa que a cimetidina e a ranitidina e requer uma frequência menor (uma vez ao dia). Um estudo recente em cães saudáveis concluiu que após 6 dias de administração intravenosa de famotidina, o pH intragástrico foi mantido maior que 4 por 48% do tempo (BERSENAS et al., 2005).

Os antagonistas de H₂ possuem uma marcante segurança. Há limitados relatos demonstrando efeitos colaterais na veterinária, entretanto, raros efeitos adversos tem sido documentado em humanos. A administração rápida de cimetidina, ranitidina e possivelmente famotidina intravenosa podem causar bradicardia, devido ao bloqueio de receptores cardíacos de H₂. Então essas drogas devem ser administradas lentamente durante 15 a 30 minutos. Outros efeitos adversos raros encontrados em humanos incluem o aumento reversível de enzimas hepáticas e discrasias sanguíneas como trombocitopenia, anemia e leucopenia. Além disso, os antagonistas de H₂ são eliminados por uma combinação de metabolismo hepático, filtração glomerular e secreção renal tubular. Na falha renal, a meia-vida é aumentada e o *clearance* é reduzido. Portanto, a redução da dose é indicada em pacientes com injúria renal moderada a severa (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

A administração de anti-ácidos tem sido associado com alterações no cálcio e PTH, osteoporose e fraturas patológicas em populações humanas de risco 6,8. Em um estudo piloto com 6 felinos saudáveis, a redução de conteúdo mineral ósseo e hipergastrinemia de rebote foram observados (BARBER E ELLIOTT, 1998). A eficácia dos inibidores de H₂ continua sem comprovação (POLZIN, 2011).

Assim sendo, o uso de inibidores de H₂ em felinos pode não ser útil no manejo de vômito e anorexia na gastropatia urêmica. A famotidina, no entanto tem sido utilizada em felinos com DRC na dose de 1 mg/kg/SID/VO (DIBARTOLA, 2005).

Um estudo que avaliou o efeito de medicamentos em relação ao pH gástrico, utilizou 12 cães saudáveis da raça beagle, sendo 5 machos e 7 fêmeas. Em todos os cães, um tubo de gastrotomia foi inserido no fundo gástrico pelo menos duas semanas antes do início do estudo. Múltiplas biopsias foram realizadas e todos os cães foram negativos para *Helicobacter spp.* O pH intragástrico foi mensurado continuamente por um período de 24 horas. Os cães foram tratados com ranitidina 2 mg/kg/BID, famotidina 0,5 mg/kg/BID, pantoprazol 1 mg/kg/SID, omeprazol 1 mg/kg/SID ou solução salina durante 7 dias. O pH intragástrico foi mensurado nos dias 0, 2 e 6. Subsequentemente, o efeito da administração de famotidina na mesma dose, porém a cada 8 horas e omeprazol a cada 12 horas foram avaliados (BERSENAS et al., 2005).

Os resultados obtidos foram: a média do pH e a porcentagem de tempo em que o pH foi >3 e >4 foi significativamente maior quando a comida foi retirada em comparação quando os cães foram alimentados. A famotidina, omeprazol e o pantoprazol suprimiram a secreção ácida de forma significativa do que quando comparada a solução salina. Entretanto, a ranitidina não. Nesse estudo, não houve diferença entre famotidina, omeprazol ou pantoprazol na supressão da secreção ácida (BERSENAS et al., 2005).

Os resultados sugerem que em cães saudáveis, a famotidina, pantoprazol e omeprazol suprimiram de forma significativa a secreção ácida gástrica. A administração de omeprazol duas vezes ao dia foi o único regime testado que atingiu a eficácia terapêutica para doenças associadas à acidez quando utilizado o critério humano. O omeprazol atingiu a eficácia terapêutica para o reparo de doenças gástricas quando utilizado o critério para humanos (pH >3 ou >4 por aproximadamente 75% do dia). Estudos em humanos demonstraram que uma dose maior de omeprazol proporciona uma maior inibição da secreção gástrica (BERSENAS et al., 2005). Uma importante limitação do estudo foi que se mensurou o pH intragástrico ao invés da secreção ácida. O pH intragástrico se assemelha, mas não reflete exatamente a concentração de íons hidrogênio. Outra limitação é a

variação do pH de acordo com o posicionamento da probe. Apesar dessas limitações, o sistema de monitoração contínua do pH é o padrão ouro para monitoração intragástrico do pH (BERSENAS et al., 2005).

A ranitidina não teve um efeito significativo em suprimir a secreção ácida, comparada à solução salina. O aumento da frequência para TID (a cada 8 horas) pode aumentar o efeito, pois a concentração de ranitidina plasmática tem demonstrado uma correlação com a inibição ácida em humanos (MIGNON et al., 1982).

O aumento da frequência da famotidina não demonstrou um efeito significativo na inibição da secreção ácida. Em contrapartida, quando o omeprazol foi administrado duas vezes ao dia, a média do pH intragástrico >3 e >4 foi de 90,9% e 78,3 % respectivamente. . (BERSENAS et al., 2005).

Os cães desses estudos eram saudáveis, portanto os resultados devem ser extrapolados com cuidado para cães doentes e possivelmente anoréticos (BERSENAS et al., 2005).

INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

Os inibidores de bomba de prótons como o omeprazol, são o tratamento de escolha para o controle da produção de ácido a longo prazo. São utilizados quando os inibidores de H_2 não estão sendo efetivos (CHEW et al., 2011). Atuam prevenindo o transporte de prótons na mucosa gástrica através das células parietais (SULLIVAN E YOOL, 1998).

Os inibidores de bomba de prótons são amplamente utilizados devido sua eficácia e segurança. Os medicamentos dessa classe disponíveis para o uso clínico são: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol. Em geral a farmacologia dessas drogas é similar. Todas são metabolizadas primariamente pelo sistema hepático citocromo P-450. No entanto, estudos em humanos sugerem que o lansoprazol e pantoprazol são mais potentes *in vitro*. As diferenças notáveis em humanos são que o esomeprazol tem uma potência maior e o rabeprazol tem um efeito de ação mais rápido (HELLSTROM E VITOLS, 2004). No pH fisiológico, os

inibidores de bomba de prótons, que são bases fracas, se difundem rapidamente pelas células. Somente em compartimentos ácidos, assim como dentro dos canalículos das células parietais, a droga é convertida na forma ativa. Devido ao fato de esse compartimento ácido ser exclusivo das células parietais gástricas, os inibidores de bombas de prótons não possuem efeito em outras bombas de prótons. Dentro da célula parietal, esses medicamentos rapidamente se submetem a conversão na forma ativa, um cátion de sulfonamida, que se liga ao H-K ATPase, bloqueando essa atividade. A H-K ATPase cataliza a troca de íons de hidrogênio por potássio e isso é referido como bomba de prótons. Através do bloqueio dessa bomba, que representa o passo final na secreção ácida, os inibidores de bomba de prótons inibem fortemente e irreversivelmente a secreção gástrica ácida (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Recentemente, o omeprazol tem sido observado pelo seu efeito antioxidante independente da atividade secretória. Através da limpeza de radicais livres, o omeprazol foi capaz de prevenir o dano oxidativo na membrana lipídica e proteínas. Esse efeito pode representar outro mecanismo de citoproteção mucosa induzida por inibidores de bomba de prótons (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

O potencial efeito adverso a longo prazo (maior que três meses), com inibidores de bomba de prótons é controverso, e há pequenas informações disponíveis em pacientes veterinários. Devido ao ambiente ácido promover a absorção de minerais, incluindo ferro, cálcio, fósforo, magnésio e zinco. Além disso, o ácido gástrico é uma barreira importante à colonização de bactérias do trato gastrointestinal. Dessa forma, há um aumento da colonização de bactérias no estômago quando se utiliza a terapia com omeprazol a longo prazo. Outra consequência da inibição de secreção ácida induzida por inibidores de bomba de prótons é o aumento nos níveis de gastrina secundário a alterações no *feedback* que regula a secreção ácida. A função fisiológica primária da secreção de gastrina pelas células gástricas é de estimular as células parietais a secretar ácido clorídrico e células *enterochromaffin-like* a secretarem histamina. Em contrapartida, o aumento da acidez intragástrica estimula as células antrais D a secretarem somatostatina, que se liga aos receptores nas células G, inibindo síntese e secreção de gastrina mais distante. A supressão ácida pelos inibidores de bomba de prótons interrompe

esse ciclo de *feedback* negativo, resultando em um aumento de duas a 4 vezes nos níveis de gastrina. A gastrina possui um promotor de crescimento trófico para a mucosa gástrica e pode levar a hiperplasia reversível da mucosa gástrica em ratos e humanos. Em ratos, mas não em humanos, a administração de inibidores de bomba de prótons a longo prazo pode resultar no desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos. O significado clínico de hipergastrinemia em pacientes veterinários é desconhecido (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Nas primeiras 24 horas de terapia com omeprazol em humanos e cães, a secreção ácida no estômago é reduzida em aproximadamente 30%, pois nem todas as bombas de prótons podem ser inativadas com uma dose. Aproximadamente 3 a 5 dias são necessários até que a produção de ácido gástrico seja quase completamente inibida. Devido a esse atraso na supressão de ácido gástrico, inibidores de receptor H₂ podem ser utilizados concomitantemente com os inibidores de bomba de prótons pelos primeiros dias de tratamentos. No entanto, em um estudo recente em cães, o uso de omeprazol e pantoprazol resultaram em um aumento no pH >3 após apenas dois dias de administração (BERSENAS et al., 2005).

Os inibidores de bomba de prótons aumentam o pH gástrico, possivelmente alterando a absorção de drogas com biodisponibilidade dependente de acidez gástrica, assim como cetoconazol, ampicilina, sais de ferro e digoxina (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

O aumento no pH intragástrico é um fator chave no controle de úlceras hemorrágicas. Tanto o ácido clorídrico quanto a pepsina alteram a coagulação por interferirem com o sistema de coagulação, polimerização de fibrinogênio, e agregação plaquetária. Uma redução de atividade gástrica intraluminal a um pH maior que 4 é efetivo na prevenção de úlceras hemorrágicas gastrointestinais, mas um pH maior que 4 é efetivo na prevenção úlceras hemorrágicas gastrointestinais, mas um pH maior que 6 é necessário para controlar a úlceras hemorrágicas. Este pH alto é necessário porque a inibição plaquetária é inibida em um pH abaixo de 5,9. Para atingir esse pH de 6, é necessária uma dose de ataque de inibidor de bomba de prótons, seguida por infusão contínua (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Os inibidores de bomba de prótons são superiores no controle do pH intragástrico e portanto, mais efetivo em prevenir e tratar úlceras (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Devido ao omeprazol ser uma base fraca e sua instabilidade em meio ácido, é necessária uma cápsula de absorção entérica para prevenir a inativação do estômago e permitir absorção no ambiente alcalino do intestino delgado (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Em humanos com úlcera gástrica e refluxo gastroesofágico, o esomeprazol é preferido em relação ao omeprazol devido ao seu perfil farmacocinético superior, duração de ação mais longa na inibição da secreção ácida e feito clínico (JOHNSONS, 2003). Oito cães SRD entre um e 5 anos, sem histórico de DRC foram selecionadas para o trabalho. Os animais receberam administração IV e oral no estudo randomizado cego. Os cães foram deixados em jejum por 12 horas e então receberam esomeprazol intravenoso na dose de 0,93 a 1,48 mg/kg ou oral na dose de 0,95 a 1,5 mg/kg. Após uma semana sem medicamento, os animais receberam uma terapia alternativa. Amostras de sangue foram coletadas para determinar a concentração plasmática do esomeprazol (COOK et al., 2016).

Os resultados obtidos foram: todos os cães conseguiram concluir o estudo. Um cão apresentou náusea 2 a 3 horas após a administração oral. Não foi observado êmese ou regurgitação. Nenhum episódio de diarreia ou redução de apetite foi observado. Portanto, tanto a administração oral quanto intravenosa foram bem toleradas. A média da biodisponibilidade oral foi de 63,3%, sendo que a do omeprazol é de 15%. A limitação desse estudo foi o número de animais, além desses não possuírem histórico de doença gastrointestinal (COOK et al., 2016).

3.4.2 TERAPIA ANTIEMÉTICA

Em cães e gatos, ativação da zona quimiorreceptora de disparos por toxinas urêmicas promove anorexia, náusea e vômito. A uremia também tem efeitos diretos no trato gastrointestinal. A terapia antiemética é útil em manejar náusea urêmica e vômito (POLZIN, 2017). São comumente utilizados quando há anorexia, náusea ou

êmese persistem apesar do uso de antiácido. Antieméticos comumente utilizados no paciente com DRC incluem metoclopramida, antagonistas de receptores 5-HT₃, assim como ondansetrona e citrato de maropitant (antagonista de receptor de neuroquinina). Estudos em humanos demonstraram que antagonistas de receptores 5-HT₃ são duas vezes mais eficazes que a metoclopramida na redução da náusea e vômito urêmicos (POLZIN, 2011).

O uso de drogas antieméticas não aumenta diretamente o apetite, mas podem minimizar perda de alimento e água pela êmese. Maropitant e Ondansetrona podem ser utilizados em cães e gatos com DRC na dose de 1 - 2 mg/kg/SID/VO ou 1 mg/kg/SID SC ou IV. Enquanto a ondansetrona tem sido efetiva no tratamento de uremia em humanos, estudos de farmacocinética tem indicado baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral com meia vida curta em cães e gatos (POLZIN, 2017).

A ondansetrona é utilizada no tratamento de náusea e vômito associado a quimioterapia, vômito agudo como pancreatite, assim como doenças crônicas como DRC. A dose empírica em felinos é descrita como 0,5 mg/kg/ BID oral ou injetável. No entanto, os estudos em farmacocinética em gatos não tem confirmado essas recomendações (QUIMBY et al., 2014).

Além dessas drogas, outras opções incluem: a metoclopramida, recomendada na dose de 0,2 a 0,4 mg/kg/BID a QID, é utilizada para controle de náusea e êmese. A clorpromazina (0,5 mg/kg/IM) pode ser utilizada em pacientes hospitalizados em crise urêmica, entretanto pode causar depressão central (MAY E LANGSTON, 2006). O butorfanol (0,4 mg/kg/IM) pode ser utilizado no tratamento de vômitos incontroláveis em cães (CHEW et al., 2011).

A náusea é uma sensação subjetiva que é difícil de mensurar em espécies não verbais (KENWARD et al., 2017).

Kenward et al. (2017) conduziram um trabalho cujo objetivo foi determinar a eficácia das três classes de drogas antieméticas em baixa dose de cisplatina e mensurar a mudança no biomarcador de náusea arginina vasopressina (AVP) e cortisol. O estudo foi conduzido em 8 cães da raça beagle de ambos os gêneros. Foi

administrada 18 mg/m² de cisplatina IV, e após 45 minutos, infusão de salina (placebo), ondansetrona (0,5 mg/kg), maropitant (1 mg/kg) ou metoclopramida (0,5 mg/kg). O número de náusea e vômito associada ao comportamento na escala visual analógica foi registrada a cada 15 minutos até 8 horas após a administração de cisplatina. O plasma foi coletado para mensurar AVP, cortisol e a concentração das drogas antieméticas (KENWARD et al., 2017). Os resultados demonstraram que o antagonista de receptor de 5-HT₃ (ondansetrona) demonstrou o maior efeito antiemético e antináusea dentre as três drogas (KENWARD et al., 2017). A ondansetrona inibiu a êmese e todos os comportamentos relacionados à náusea. É a primeira classe de antagonistas de 5-HT₃ (KENWARD et al., 2017). Periféricamente, bloqueiam a ativação vagal anormal aferente pelo estímulo emético no trato gastrointestinal. Também previne o vômito pelo bloqueio no centro do vômito (KENWARD et al., 2017). O citrato de maropitant inibiu a êmese, e reduziu parcialmente os comportamentos relacionados à náusea. A metoclopramida tem efeitos centrais e periféricos. (KENWARD et al., 2017). A metoclopramida não teve nenhum efeito no número de episódios de êmese e muito pouco efeito no comportamento de náusea. Os antagonistas de NK1 são a classe mais recente de drogas antieméticas. As propriedades antieméticas são relacionadas como um resultado do bloqueio de receptores NK1 nas regiões do cérebro relacionadas ao vômito. (KENWARD et al., 2017).

Um estudo avaliou a farmacocinética da ondansetrona em felinos saudáveis. Seis gatos com hemograma, bioquímicos e exames de urina normais receberam 2 mg de ondansetrona por via oral, subcutânea e intravenosa. Amostras sanguíneas foram coletadas para mensurar a concentração de ondansetrona. (QUIMBY et al., 2014). A biodisponibilidade da ondansetrona oral foi de 32%, subcutânea 75%. A meia-vida quando administrada por via intravenosa foi de 1,84 horas, oral de 0,27 horas e subcutânea de 3,17 horas. A administração subcutânea de ondansetrona em felinos saudáveis apresentou a melhor biodisponibilidade e resultou em maior duração do que as outras formas de administração. Dessa forma, a administração de ondansetrona BID (a cada 12 horas) é inadequada para manter uma concentração sérica dentro do limite terapêutico. A administração oral em felinos (32%) não apresenta boa biodisponibilidade, entretanto é maior do que em ratos e cães (<10%). Além disso, a meia-vida é maior do que cães, 10 minutos (IV) e 30

minutos (VO) (SAYNOR E DIXON, 1989). O estudo não incluiu felinos mais idosos ou com alterações renais. Em humanos, há alterações de farmacocinética da ondansetrona relacionada à idade, incluindo aumento da biodisponibilidade (QUIMBY et al., 2014).

3.4.3 GASTROPROTETORES

O sucralfato é um sal de alumínio que se liga a áreas de dano a mucosa gástrica e a protege de futuros danos pelo conteúdo gástrico (SULLIVAN E YOOL, 1998), sendo adicionado quando há suspeita de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (POLZIN, 2011). Pode ser utilizado na dose de 0,25 a 0,5 g VO BID ou TID em felinos e 0,5 a 1 g VO BID ou TID em cães, quando há evidência de ulceração gástrica (melena, hematêmese, relação BUN:creatinina >20) (MAY E LANGSTON, 2006).

O sucralfato é mais apropriado no tratamento de úlceras do que na prevenção e é melhor no tratamento de úlceras duodenais (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

O sucralfato se polimeriza a uma pasta viscosa com carga negativa que se liga eletrostaticamente a uma carga proteica positiva na base da úlcera ou erosão durante 6 horas. Esse complexo insolúvel forma uma barreira que protege a úlcera de futuros danos por prevenir uma difusão retrógrada de íons hidrogênio, inativando a pepsina e absorvendo refluxo de ácido biliar do duodeno (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

O efeito citoprotetor do sucralfato justifica-se pela sua habilidade de estimular a formação de mediadores locais como prostaglandinas e fatores de crescimento, que protegem a mucosa gástrica. As prostaglandinas aumentam o fluxo sanguíneo na mucosa e aumentam a secreção de muco e bicarbonato, acelerando portanto, a cicatrização da úlcera (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

O sucralfato atua melhor em meio ácido, no entanto, é efetivo em um pH próximo ao neutro e pode ser utilizado como droga antissecretória, assim como inibidores de receptor de H₂ e inibidores de bomba de prótons (HENDERSON E

WEBSTER, 2006). Deve ser administrado 30 minutos antes dos anti-ácidos (MAY E LANGSTON, 2006).

O único efeito colateral conhecido do sucralfato é a constipação secundária ao hidróxido de alumínio. O sucralfato pode interferir na absorção de medicamentos como fluorquinolonas, teofilina, tetraciclina e digoxina. Em geral, sucralfato não deve ser administrado dentro de 2 horas de outros medicamentos (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Outra opção de gastroprotetor é o "*Zinc carnosine*", que adere a mucosa e promove proteção a barreira mucosa (CHEW et al., 2011).

3.4.4 ANTIÁCIDOS

A hiperfosfatemia provavelmente é um indicador clínico de hiperparatireoidismo em felinos com DRC. A hiperfosfatemia é detectada em aproximadamente 60% dos gatos com DRC, com aumento da prevalência conforme há um declínio da função renal. (ROUDEBUSH et al., 2009).

Os quelantes intestinais de fosfato podem ser utilizados na redução da retenção de fosfato em felinos com DRC quando somente o manejo nutricional não é suficiente para atingir concentrações aceitáveis de fosfato. No entanto, estudos clínicos estabelecendo a efetividade da redução do fosfato sérico em gatos são restritos (ROUDEBUSH et al., 2009).

Antiácidos são bases fracas que neutralizam temporariamente o ácido clorídrico no lúmen gástrico (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

O uso desses medicamentos na medicina veterinária tem um uso restrito. Não há doses estabelecidas para o uso em animais. A duração de ação é somente de 2 a 3 horas. Devido ao aumento do pH gástrico, a administração concomitante com outras drogas como digoxina, tetraciclina, fluorquinolonas e inibidores de H² devem ser evitadas (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

Os efeitos adversos mais comuns de antiácidos contendo alumínio e magnésio são constipação e diarreia, respectivamente. Antiácidos contendo sódio e cálcio, apesar da eficácia semelhante aos outros, podem causar mais efeitos colaterais que os demais (HENDERSON E WEBSTER, 2006).

3.4.5 DIETA

A terapia dietética e especificamente com restrição proteica podem limitar ou melhorar muitos dos sinais gastrintestinais de uremia. Apesar de haver uma conexão entre os produtos do catabolismo proteico e os sinais de uremia, as toxinas precisam permanecer desconhecidas e uma melhora nos sinais clínicos é correlacionada com uma redução na ureia quando se reduz a ingestão proteica (POLZIN, 2011).

O tubo esofágico promove o acesso fácil a alimentação e administração de medicamentos. Pode ser o único método eficaz de manter nutrição adequada em pacientes com DRC, além de melhorar a qualidade de vida desses animais (CHEW et al., 2011).

3.4.6 ESTIMULANTES DE APETITE

A mirtazapina, um antagonista de receptor de serotonina, (1,88 mg/gato/VO/a cada 48 horas; 3,75 a 30 mg/cão/VO/SID aumenta o apetite, atividade e ganho de peso em gatos com DRC enquanto reduz o vômito. Doses maiores podem causar hiperexcitabilidade, tremores e vocalização (CHEW et al., 2011). Efeitos adversos não foram observados, exceto um aumento na atividade da enzima alanina aminotransferase em um felino tratado, que resolveu com a descontinuação do tratamento. Assim sendo, o vômito no felino deve ser mediado centralmente e mirtazapina pode ser útil no manejo (DIBARTOLA, 2005).

3.5.1 DISCUSSÃO

É considerável a quantidade de trabalhos na literatura referentes à doença renal crônica em cães e gatos. Entretanto, há poucos estudos sobre alterações gastrointestinais decorrentes de uremia.

É importante ressaltar que são poucos os estudos clínicos randomizados duplo-cegos e estudo coorte. A maior parte dos estudos refere-se a relato de casos

ou série de casos, sendo principalmente retrospectivos, além de apresentarem um número relativamente pequeno de animais avaliados.

Não existem muitas discordâncias em relação à etiologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento da doença. No entanto, a patogenia das lesões gastrintestinais ainda é controversa.

São necessários mais estudos nas espécies canina e felina, principalmente aqueles que elucidem a causa das lesões gastrintestinais decorrentes de uremia, o que contribuiria para avanços na busca de um tratamento mais eficaz, melhorando assim, a qualidade de vida desses doentes renais. Além disso, são necessários mais estudos relacionados ao tratamento desses animais, já que muito do que é feito é leva em consideração trabalhos em humanos, e sabe-se que a biodisponibilidade e farmacocinética em cães e gatos são diferentes nessas espécies.

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, gatos com doença renal crônica parecem mais propensos à fibrose e mineralização gástrica, ao contrário das lesões de gastropatia urêmica descritas anteriormente em cães e humanos. Portanto, a administração de protetores gástricos, como o sucralfato, podem não ser justificados, a menos que evidência clínica óbvia de hemorragia gastrintestinal como melena ou hematêmese é identificado. A notável frequência de mineralização gástrica, presumivelmente como consequência de metástase mineralização, pode destacar a necessidade de mais controle agressivo da hiperfosfatemia e renal hiperparatireoidismo secundário em gatos com doença renal crônica. As consequências clínicas da mineralização gástrica são desconhecidas, mas um efeito sobre o apetite deve ser considerado. Os sinais gastrintestinais nestes animais podem não necessariamente ser o resultado de lesões gástricas, como ulceração gástrica e inflamação, mas talvez a consequência de toxinas urêmicas circulantes interagindo com a zona de gatilho do quimiorreceptor no cérebro. O tratamento de sinais gastrintestinais com drogas antieméticas e antináusea podem, portanto, ser mais apropriado. Por fim, o papel exato da hipergastrinemia contribuindo para a hiperacidez gástrica e lesões gástricas em gatos com doença renal ainda não são claras. Estudos adicionais são

necessários para melhorar nossa compreensão da etiopatogenia da hipergastrinemia em gatos urêmicos.

Em cães, também pode haver mineralização, entretanto pode-se desenvolver gastrite urêmica com ulceração, justificando assim, a terapia com antiácidos, gastroprotetores e antiêméticos se necessário. Os medicamentos mais recomendados para redução da acidez gástrica incluem omeprazol e famotidina, ao invés da ranitidina. Para o controle de náusea, o citrato de maropitant tem se mostrado mais eficaz do que a ondansetrona.

Como a etiologia das lesões gastrointestinais em pacientes urêmicos não está completamente elucidada deve-se recorrer às alterações clínicas e avaliar a resposta ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- BARBER PJ, ELLIOTT J. Feline chronic renal failure: Calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **J Small Anim Pract**, v. 39, p. 108–116; 1998.
- BERSENAS, A. M. et al. Effects of ranitidine, famotidine, pantoprazole, and omeprazole on intragastric pH in dogs. **Am J Vet Res**, v. 66, n. 3, p. 425-31, 2005.
- CHEVILLE, N. F. Uremic gastropathy in the dog. **Vet Pathol**, v. 16, n. 3, p. 292-309, 1979.
- CHEW, Dennis J.; DIBARTOLA, Stephen P.; SCHENCK, Patricia. **Canine and Feline Nephrology and urology**. 2. ed. United States Of America: Elsevier Saunders, 2011. 526 p.
- COOK, E. K. et al. Pharmacokinetics of esomeprazole following intravenous and oral administration in healthy dogs. **Vet Med (Auckl)**, v. 7, p. 123-131, 2016.
- GOLDSTEIN R. E., et al. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. **J Am Vet Med Assoc**, v. 213, p. 826–828; 1998.
- HENDERSON, A, K; WEBSTER, C, R, L. The use of gastroprotectants in treating gastric ulceration in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 28, p. 358-370; 2006.
- KENWARD, H. et al. Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study. **BMC Vet Res**, v. 13, n. 1, p. 244, 2017.
- KRAWIEC, D. R. Managing gastrointestinal complications of uremia. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 26, n. 6, p. 1287-92, 1996.
- KOGIKA, M M; WAKI, M. F; MARTORELLI, C. R. . Donça Renal Cônica. In: JERICÓ, M M.; A. NETO, J P.; KOGIKA, M M.. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 159 . p. 4194 -4244.

KOGIKA, M M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R. . Doença Renal Crônica. In: JERICÓ, M M.; A. NETO, J P.; KOGIKA, M M.. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 159 . p. 4194 -4244.

MCLELAND, S. M. et al. Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. **J Vet Intern Med**, v. 28, n. 3, p. 827-37, 2014.

MIGNON M, et al. Ranitidine upon meal-induced gastric secretion: oral pharmacokinetics and plasma concentration effect relationships. **Br J Clin Pharmacol**, v. 14, n. 14, p. 187–193; 1982.

N. MAY, S.; E. LANGSTON, C. **Managing chronic renal failure**. Emergency Medicine. v. 24, n. 12, p. 853-864; 2006.

PETERS, R. M. et al. Histopathologic features of canine uremic gastropathy: a retrospective study. **J Vet Intern Med**, v. 19, n. 3, p. 315-20, 2005.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 41, n. 1, p. 15-30, 2011.

POLZIN, D. J. Doença Renal Crônica. In: ETTINGER, J. S.; FELDMAN, E. C.. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap. 324 p. 4693-4732.

QUIMBY, J. M. et al. Oral, subcutaneous, and intravenous pharmacokinetics of ondansetron in healthy cats. **J Vet Pharmacol Ther**, v. 37, n. 4, p. 348-53, 2014.

ROUDEBUSH, P. et al. Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? **J Feline Med Surg**, v. 11, n. 3, p. 195-210, 2009.

SULLIVAN, M.; YOOL, D. A. Gastric disease in the dog and cat. **The Veterinary Journal**, v. 156, n. 2, p. 91-106, 1998. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023305800358> >.

THORNHILL JA. Control of vomiting in the uremic patient. **Current Veterinary Therapy VIII Small Animal Practice**. Philadelphia, PA: WB Saunders, p. 1022–1025, 1983.

TOLBERT, M. K. et al. Evaluation of Gastric pH and Serum Gastrin Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease. **J Vet Intern Med**, v. 31, n. 5, p. 1414-1419; 2017.