

Tratamento da anemia na insuficiência renal crônica felina com eritropoietina recombinante humana: relato de caso

Márcia Cristina Fernandes Messias

RESUMO

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) em gatos geriátricos pode provocar alterações sistêmicas importantes nesses animais, levando desde o agravamento do quadro clínico até a evolução para o óbito, caso não seja diagnosticada e tratada adequadamente. A avaliação clínica e laboratorial da IRC pode auxiliar na melhor indicação de terapia de prevenção e manutenção, com o intuito de diminuir a velocidade de progressão da doença e alcançar uma melhor qualidade de vida. As lesões renais desencadeiam alterações orgânicas importantes, podendo ser manifestadas nas mais diversas formas, como é o caso da anemia. Muitos gatos com lesão renal apresentam uma diminuição significativa nos parâmetros eritrocitários em decorrência da baixa ou parada na produção do hormônio eritropoietina sintetizado pelo rim. Quando uma falha na eritropoese é desencadeada pela doença renal, indica-se a reposição hormonal com eritropoietina recombinante humana para corrigir o processo da anemia. Portanto, o objetivo deste relato é mostrar os resultados obtidos com o uso da eritropoietina sintética na correção do processo de anemia arregenerativa, normocítica e normocrômica em gata geriátrica diagnóstica com IRC. Com o uso da eritropoietina, espera-se uma restauração dos valores normais nos parâmetros hematológicos (eritrócitos, hematócrito e hemoglobina) e conseqüentemente uma melhora no estado geral do animal.

Palavras-chaves: Anemia. Eritropoietina. Gato. Hemograma. Insuficiência renal.

Treatment of anemia in feline chronic kidney failure with recombinant human erythropoietin: Case report

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) in geriatric cats can cause important systemic changes in the animal, leading from worsening of the clinical condition to the evolution to death, if not diagnosed and treated properly. The clinical and laboratory evaluation of CKD can help to better indicate prevention and maintenance therapy, in order to reduce the rate of progression of the disease and achieve a better quality of life. Renal lesions trigger important organic changes, and can be manifested in the most diverse forms, such as anemia. Many cats with renal damage present a significant decrease in erythrocyte parameters due to the low or stopped production of the hormone erythropoietin synthesized by the kidney. When a failure in erythropoiesis is triggered by renal disease, hormone replacement with recombinant human erythropoietin is indicated to correct the anemia process. Therefore, the objective of this report is to show the results obtained with the use of synthetic erythropoietin in the correction of the arregenerative, normocytic and normochromic

Márcia Cristina Fernandes Messias – Doutoranda em Ciências da Saúde na Universidade São Francisco, SP, Brasil.

Veterinária em Foco	Canoas	v.16	n.2	p.37-45	jan./jun. 2019
---------------------	--------	------	-----	---------	----------------

anemia in a geriatric diagnostic cat with CKD. With the use of erythropoietin, normal values are expected to be restored in hematological parameters (erythrocytes, hematocrit and hemoglobin) and consequently an improvement in the general state of the animal.

Keywords: Anemia. Erythropoietin. Cat. Hemogram. Renal failure.

INTRODUÇÃO

Os rins dos gatos, além de funcionarem como uns dos principais órgãos excretores para garantir a manutenção da homeostase, ajudam a regular os volumes de líquidos extracelulares e sanguíneos, controlar a pressão sanguínea, produzir hormônios (renina, eritropoietina e vitamina D3), excretar catabólitos nitrogenados e a manter os equilíbrios de eletrólitos e ácido-básico (GALVÃO *et al.*, 2010).

A doença renal é uma das principais causas de morbimortalidade em gatos geriátricos, sendo que os primeiros sinais clínicos ocorrem por volta dos 10 a 14 anos de vida (PEREIRA, 2015). Ela é caracterizada por lesões renais irreversíveis e que podem evoluir progressivamente para a insuficiência renal e posteriormente, a falência renal com o óbito do animal (POLZIN *et al.*, 2000).

Embora a Insuficiência Renal (IR) seja uma doença amplamente estudada, pouco se sabe sobre ela. Seu diagnóstico tardio e a dificuldade no manejo clínico torna o seu tratamento um verdadeiro desafio para os veterinários (COWGILL *et al.*, 2016).

A IR é caracterizada pela presença de anormalidades funcionais ou estruturais em um ou ambos os rins, levando a retenção e acúmulo de toxinas no sangue como ureia, creatinina e azotos não proteicos, desencadeando a chamada azotemia (CHAKRABARTI *et al.*, 2012). Historicamente, a IR foi amplamente definida em duas categorias de acordo com o seu grau de lesão: Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Insuficiência Renal Crônica (IRC).

Na IRA ocorre uma rápida deterioração da função renal pelo acúmulo de resíduos nitrogenados levando a lesão glomerular, tubular e/ou túbulo-intersticial (LANGSTON, 2010). Já a IRC é caracterizada pela presença de dano renal ou diminuição da função renal durante um período de três meses ou mais, levando a uma perda progressiva e, na maioria das vezes, irreversível da função renal. A IRA está associada à mortalidade de 50-60% dos gatos, enquanto a IRC tem uma prevalência estimada de até 80%, principalmente na população geriátrica (CHEN *et al.*, 2019).

Os sinais clínicos comuns na IRA são inespecíficos (anorexia, fraqueza e vômito) e potencialmente reversíveis (YERRAMILI *et al.*, 2016). Porém, por não ser diagnosticada precocemente e nem tratada da forma correta, acaba progredindo para a IRC que é a forma irreversível da doença (CAMARGO, 2002).

Além dos sinais clínicos, o histórico de vida do gato e os achados laboratoriais são de extrema importância para definir o diagnóstico da IRC. A hiperazotemia, a hiperfosfatemia, a acidose metabólica e a anemia são as principais alterações laboratoriais observadas (LUSTOZA; KOGIKA, 2003). No caso da IRC, a terapêutica clínica visa minimizar as

consequências fisiopatológicas desencadeadas pela redução da função renal. O tratamento deve ser realizado com base em terapia de suporte e sintomática destinada a corrigir anormalidades no equilíbrio hídrico, eletrolítico, ácido-básico, endócrino e nutricional (RUBIN, 1997; ROUDEBUSH *et al.*, 2009).

De uma forma geral, não se pode esperar que este tipo de tratamento interrompa, reverta ou elimine as lesões renais responsáveis pela IRC, mas sim que proporcionem aos gatos uma melhor qualidade de vida e até mesmo uma sobrevida que pode variar de meses a anos.

Dentre os achados laboratoriais, a anemia é considerada uma das principais alterações observadas durante a progressão da IRC. A manifestação de sinais clínicos como letargia, fraqueza muscular, anorexia, perda de peso e mucosas pálidas são uns dos primeiros indícios de uma eritropoiese inadequada (POLZIN, 2007).

O rim é responsável pela produção do hormônio eritropoietina. Quando ocorre uma falha funcional no parênquima renal há uma diminuição na produção da eritropoietina e consequentemente dos de eritrócitos, levando assim ao quadro de anemia (DIBARTOLA, 2015). A investigação de outras possíveis causas da anemia como a má nutrição, alterações na tireoide, infecções recorrentes e deficiência de ferro também se faz necessária (WAKI *et al.*, 2010).

Outros fatores como a diminuição no tempo de vida dos eritrócitos, nutricionais, substâncias inibidoras eritropoieticas no plasma urêmico, perda de sangue e mielofibrose são considerados contribuintes na patogênese da anemia (RUBIN, 1997).

Para corrigir a anemia na IRC, uma terapia efetiva vem sendo aplicada atualmente, a reposição hormonal com eritropoietina recombinante humana (HOUSTON, 2016). O uso da eritropoietina sintética é indicado quando os valores dos hematócritos dos gatos reduzem para menos de 25% e quando os sinais clínicos observados podem ser relacionados a gravidade da anemia (LUSTOZA; KOGIKA, 2003).

Com a aplicação desta terapia, espera-se uma restauração dos valores normais dos hematócritos e a melhora no estado geral dos sinais clínicos do gato num período que compreende de 2 a 8 semanas (RUBIN, 1997).

A dose de eritropoietina recomendada para o tratamento da IRC em gatos é de 50 a 100 UI, administrada via subcutânea, de duas a três vezes por semana. Embora seja um tratamento seguro, ele pode desencadear alguns efeitos colaterais indesejados como hipercalemia, convulsões, hipertensão arterial e produção de anticorpos antieritropoietina (POLZIN, 2008).

Durante a aplicação desta terapia, é importante monitorar os valores dos hematócritos para evitar a policitemia e, se necessário, reduzir a dosagem quando for alcançado o valor de hematócrito desejado (WAKI *et al.*, 2010). De acordo com dados da literatura, com o tempo os gatos tratados com a eritropoietina sintética demonstram resolução no quadro anêmico com ganho de peso, melhora do apetite, melhora na palidez das mucosas, aumento no estado de atenção e aumento da atividade (CHEW, 2013).

Diante do exposto, este relato tem como objetivo descrever a abordagem clínico-terapêutica com eritropoietina recombinante humana no caso de anemia na IRC em uma gata geriátrica.

RELATO DE CASO

Uma felina fêmea, albina, castrada ainda jovem, sem raça definida, com 10 anos de idade, sem acesso à rua, vermifugada, vacinada, alimentava-se exclusivamente de ração para gatos castrados, foi levada a uma clínica veterinária particular pela primeira vez no dia 28 de julho de 2016, devido à hiporexia, perda de peso, êmese casual, polidipsia e poliúria. No momento do exame clínico o animal pesava 3,2 Kg de massa corporal, desidratação corporal leve, pelo eriçado, mucosas normocoradas, halitose urêmica, gengivite, placas de tártaro, sem alterações na palpação abdominal e temperatura retal de 36,7°C.

Foram solicitados hemograma completo e bioquímico (ureia, creatinina, fosfatase alcalina, ALT e AST). No leucograma observou-se uma linfopenia e nenhuma anormalidade no eritrograma. No perfil bioquímico a ureia apresentava valor de 193,0 mg/dL sendo que os valores de referência são 20 até 65 mg/dL e creatinina apresentava valor de 4,4 mg/dL sendo que o normal seria de 0,5 até 1,7 mg/dL.

Deste modo, baseando-se na anamnese clínica e nos exames laboratoriais foi diagnosticada a IRC, já que os parâmetros da função renal estavam alterados. A gata passou por 167 dias de tratamento, até que veio a óbito no dia 10 de janeiro de 2017. Durante a evolução da IRC, foram coletadas amostras de sangue periférico para realização de hemograma completo e bioquímicos num período de 125 dias, com intervalo inicial de coleta a cada 7 dias e posteriormente, com o agravamento da doença, a cada 15 dias.

Amostras de urianálise foram coletadas eventualmente apresentando diminuição da densidade urinária de 1014 para 1008 sendo que os valores de referência são de 1020 a 1040, aumento na concentração de proteínas de 100 para 250mg/dL sendo que os valores de referência são definidos como traços e alteração do padrão de coloração do amarelo palha para incolor. O intuito destas coletas era de avaliar a progressão da IRC e assim poder planejar a terapêutica adequada para os quadros de hiperazotemia, hiperfosfatemia, anemia e infecciosos que se instalaram durante o período. Os tratamentos em domicílio instituídos foram:

Nutrição: somente ração terapêutica para gatos nefropatas (*Royal Canin® Renal Feline – Veterinary Diet*).

Hidratação: indicada a instalação de bebedouro tipo fonte elétrico para estimular a ingestão de água.

Hiperazotemia: administrada via subcutânea solução fisiológica 0,9% (volume total administrado 250 mL), na região abdominal 1x/dia. Três vezes por semana eram adicionados a solução fisiológica 1 mL KCl 10%, 6mg Furosemida e 2 mL Complexo B.

Hiperfosfatemia: administrado via oral Hidróxido de Alumínio (EMS®), 2 mL fracionado em 0,5 mL/4x/dia.

Infecção bacteriana: administrada via oral Ampicilina Anidra (Vetnil®), 25mg/Kg de peso corporal, 2 vezes ao dia, durante 7 dias. Primeiro episódio ocorreu após 18 dias e o segundo após 113 dias do diagnóstico da IRC.

Anemia: administrada via subcutânea (30UI a 50UI) Eritropoetina Recombinante Humana Injetável (Blausiegel®).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As lesões renais promovem alterações orgânicas significativas nos gatos acometidos, manifestadas nas mais diversas formas, entre elas anemia, anorexia, êmese, poliúria e polidipsia. Quando os sinais clínicos se manifestam, grande parte dos néfrons de ambos os rins encontram-se comprometidos, levando a um mau prognóstico e consequentemente dificultando o tratamento (NAVARRI JUNIOR; MADUREIRA, 2010).

Os gatos com lesão renal apresentam uma diminuição da quantidade de eritrócitos circulantes, em decorrência da diminuição ou parada na produção do hormônio eritropoietina sintetizado pelos rins, o que resulta num processo patológico conhecido como anemia. A anemia é desencadeada pela diminuição da quantidade de eritrócitos circulante. Raramente ela é decorrente de um distúrbio primário, aparecendo mais como uma manifestação secundária de uma doença em algum outro órgão ou sistema.

As anemias podem ser classificadas em regenerativas e não regenerativas ou aplásicas, em que não há eritropoiese. Os exames laboratoriais, como a determinação do valor do hematócrito, taxa de hemoglobina e o número de eritrócitos por mm³ de sangue servem como auxílio no diagnóstico desta enfermidade (GARCIA-NAVARRO, 2005).

A IRC é uma das principais afecções causadoras de anemia, pois leva à incapacidade dos rins em sintetizar a eritropoietina (WALLNER *et al.*, 1976). Gatos com essa afecção apresentam falta de produção de eritropoietina, hormônio glicoproteico que é secretado pelos rins e fígado, atuando em células troncos eritroides, estimulando sua diferenciação e proliferação (THRALL *et al.*, 2006). Assim, a administração de eritropoietina recombinante humana serve para estimular a eritropoiese, minimizar a anemia e reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas (GENARO, 2015).

A eritropoietina é um hormônio produzido em resposta à necessidade tecidual de oxigênio e estimula a produção de novos eritrócitos através de sua atividade da medula óssea. A produção deste hormônio ocorre cerca de 90% nos rins e 10% no fígado (NAVARRI JUNIOR; MADUREIRA, 2010; ADAMSON, 1996). Quando o eritrograma apresentar valores inferiores aos de referência e o animal apresentar sinais clínicos que possam ser atribuídos à anemia como a perda do apetite, letargia e fraqueza, o tratamento com eritropoietina pode ser indicado, visando corrigir o quadro.

Após 39 dias do diagnóstico da IRC, os sinais clínicos e os exames laboratoriais da paciente apontaram para um quadro clínico de anemia arregenerativa, normocítica e normocrômica (hematócrito: 19%, hemoglobina: 6,6 g% e eritrócitos: 4,29 milhões/mm³). Demais resultados do hemograma dentro da normalidade para a espécie. Com isso, optou-se por iniciar tratamento com eritropoietina sintética. Foi administrada via subcutânea, na dose de 30UI, duas vezes por semana, durante 7 semanas.

Após 49 dias de uso da medicação (dia 88) e com a progressão da IRC, a paciente apresentou novamente uma resposta negativa da eritropoiese, demonstrando leve anemia (hematócrito: 17%, hemoglobina: 5,4 g% e eritrócitos: 3,28 milhões/mm³). O tratamento com eritropoietina foi mantido, porém com aumento da dosagem para 50UI e após mais um ciclo (dia 125), a paciente apresentou um discreto aumento nos parâmetros do eritrograma (hematócrito: 19,9%, hemoglobina: 5,8 g% e eritrócitos: 3,51 milhões/mm³), porém não houve alteração significativa dos valores.

Estudos sugerem que a administração de eritropoietina sintética por via subcutânea ao invés da endovenosa, a uma dose mais baixa, pode ser suficiente para manter o nível de hematócrito satisfatório (KAUFMAN *et al.*, 1998). Nas Figuras 1, 2 e 3 é possível avaliarmos a evolução dos eritrócitos, hematócrito e hemoglobina da paciente antes, durante e depois do tratamento com eritropoietina recombinante humana.

Os próximos 42 dias que sucederam a data da última coleta de sangue (125 dias), não foram realizados novos exames laboratoriais devido a progressão da doença renal, seguindo somente com a fluidoterapia, dieta e hidratação até seu óbito após 167 dias de tratamento da IRC.

FIGURA 1 – Perfil do Eritrócitos de gata geriátrica com IRC.

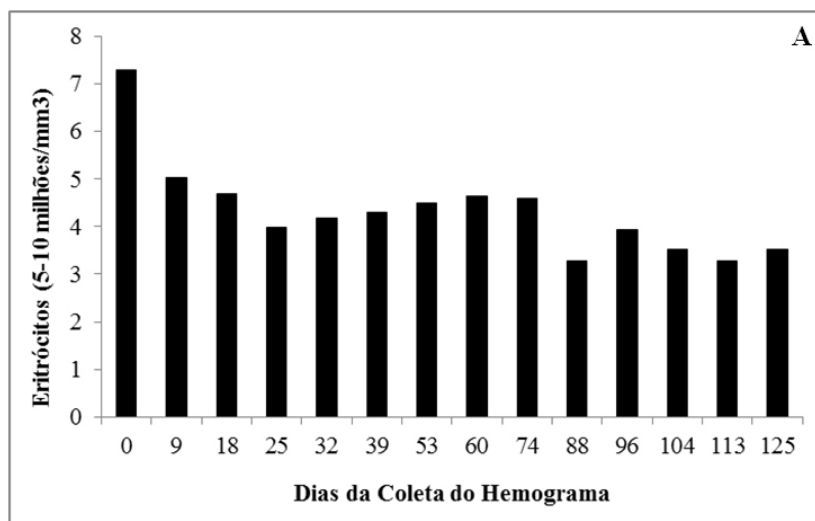


FIGURA 2 – Perfil do hematócrito de gata geriátrica com IRC.

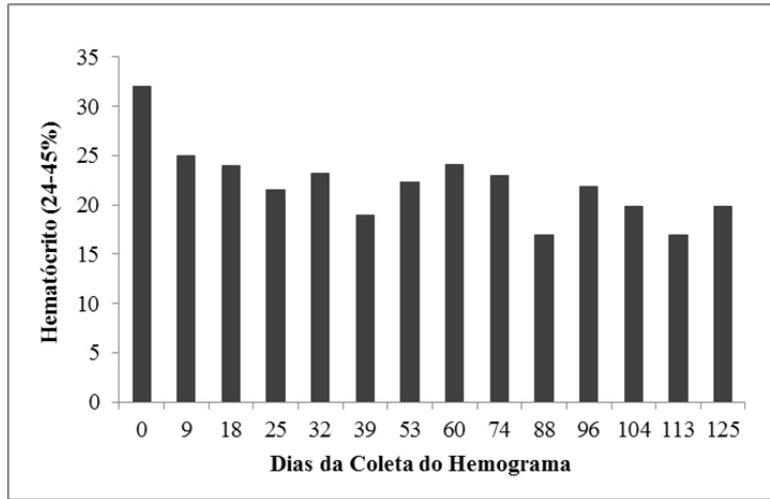
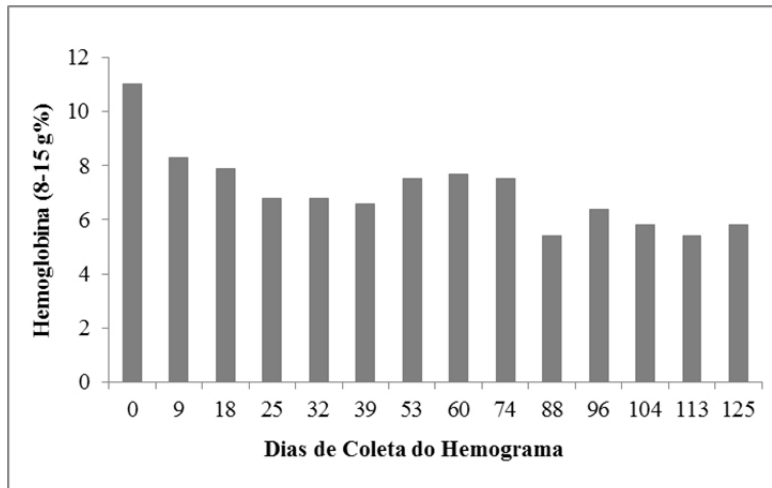


FIGURA 3 – Perfil da hemoglobina de gata geriátrica com IRC.



CONCLUSÃO

Tendo em vista os resultados discutidos neste relato, é possível avaliar um discreto aumento, de acordo com os valores de referências, nos níveis de eritrócitos, hematócrito e hemoglobina no eritrograma após o uso terapêutico da eritropoietina recombinante humana no tratamento da anemia arregenerativa, normocítica e normocrômica em gata geriátrica com IRC, porém não houve alteração significativa nos parâmetros avaliados.

Muitos estudos em gatos nefropatas ainda precisam ser realizados para que esta terapia possa ser padronizada no tratamento da anemia na IRC. A princípio, a eritropoietina sintética não garante a cura da anemia durante o processo da lesão renal, mas impede que haja uma progressão da anemia para formas mais graves e conseqüentemente, uma piora dos sintomas clínicos que poderá interferir diretamente na qualidade de vida do felino.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON, J. W. Regulation of red blood cell production. *Am J Med.* v.101, n.2A, p.4S-6S, 1996.
- CAMARGO, M. H. B. Alterações morfológicas e funcionais dos rins de cães com insuficiência renal crônica. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista. Jaboticabal, p.34. 2002.
- CHAKRABARTI, S.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* v.26, p.275-281, 2012.
- CHEN, H.; AVITAL, Y.; BRUCHIML, Y.; SEGEV, A. G. Urinary heat shock protein-72: A novel marker of acute kidney injury and chronic kidney disease in cats. *Vet J.* v.243, p.77-81, 2019.
- CHEW, D. J. *Chronic kidney disease (CKD) in dogs & cats: Staging and management strategies.* 2013.
- COWGILL, L. D.; POLZIN, D. J.; ELLIOTT, J.; NABITY, M. B.; SEGEV, G.; GRAUER, G. F., BROWN, S.; LANGSTON, C.; VAN DONGEN, A. M. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* v.46, n.6, p.995-1013, 2016.
- DIBARTOLA, S. P. Medical management of chronic kidney disease in cats. *DACVIM.* p.1-5, 2015.
- GALVÃO, A. L. B.; BORGES, J. C.; VIEIRA, M. C.; FERREIRA, G.; LÉGA, E.; PINTO, M. Alterações clínicas e laboratoriais de cães e gatos com doença renal crônica: revisão da literatura. *Nucleus Animalium.* v.2, n.1, p.23-40, 2010.
- GARCIA-NAVARRO, C. E. K. *Manual de Hematologia Veterinária.* São Paulo: Varela, 2005.
- GENARO, R. T. *O uso da eritropoetina no tratamento da anemia em cães com doença renal crônica.* Comunidade Vet Smart, 2015.
- HOUSTON, D. M. *Chronic Kidney Disease (CKD) in dogs & cats: An update 2016.* ACVIM. p.1-17, 2016.
- KAUFMAN, J. S.; REDA, D. J.; FYE, C. L.; GOLDFARB, D. S.; HENDERSON, W. G.; KLEINMAN, J. G.; VAAMONDE, C. A. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* v.339, n.9, p.578-583, 1998.
- LANGSTON, C. E. Acute uremia, In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. (Eds.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 7th ed. WB Saunders, Philadelphia: USA, p.1955-2115, 2010.

- LUSTOZA, M. D.; KOGIKA, M. M. Treatment of Chronic Renal Failure in Dogs and Cats. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação*. v.1, n.1, p.62-69, 2003.
- NAVARRI JUNIOR, P. F.; MADUREIRA, K. M. Verificação de lesão renal em cães com anemia não regenerativa. *Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente* v.13, n.20, p.161-172, 2010.
- PEREIRA, A. R. R. Insuficiência renal felina: estudo do comportamento de parâmetros ecográficos, quantitativos e qualitativos, e sua relação com história clínica, sintomatologia apresentada e análises laboratoriais. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa. Lisboa, p.92. 2015.
- POLZIN, D. J. 11 Guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. *Vet Med*. p.788-799, 2007.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Insuficiência Renal Crônica. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.2, p.2036, 2008.
- POLZIN, D. J.; OSBOURNE, C. A.; ROSS, S.; JACOB, F. Dietary management of feline chronic renal failure: Where are we now? In what direction are we headed? *J Feline Med Surg*. v.2, p.75–82, 2000.
- ROUDEBUSH, P.; POLZIN, D. J.; ROSS, S. J.; TOWELL, T. L. ADAMS, L. G.; DRU FORRESTER, S. Therapies for feline chronic kidney disease, What's the evidence? *J Feline Med Surg*. v.11, p.195-210, 2009.
- RUBIN, S. I. Chronic Renal Failure and Its Management and Nephrolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. v.27, n.6, p.1331–1354, 1997.
- THRAL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo: ROCA, 2006.
- WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R.; MOSKO, P. E.; KOGIKA, M. M. Classification into stages of chronic kidney disease in dogs and cats – clinical, laboratorial and therapeutic approach. *Ciência Rural* v.40, n.10, p.2226-2234, 2010.
- WALLNER, S. F.; KURNICK, J. E.; WARD, H. P.; VAUTRIN, R.; ALFREY, A. C. The anemia of chronic renal failure and chronic diseases: in vitro studies of erythropoiesis. *Blood*. v.47, n.4, p.561-569, 1976.
- YERRAMILI, M.; FARACE, G.; QUINN, J.; YERRAMILI, M. Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. *Vet Clin Small Anim*. v.46, p.961–993, 2016.