

AVALIAÇÃO DOS VALORES PLASMÁTICOS DE AMÔNIA EM CÃES COM INSUFICIÊNCIA RENAL EM SÍNDROME URÊMICA

(EVALUATION OF PLASMA AMMONIA LEVELS IN DOGS WITH RENAL FAILURE IN UREMIC SYNDROME)

(EVALUACIÓN DE LOS VALORES PLASMÁTICOS DE AMONIA EN PERROS CON INSUFICIENCIA RENAL Y SÍNDROME URÉMICO)

P. T. DIAS SILVA¹, M. M. KOGIKA^{2*}, B. M. P. COELHO³, V. A. B. F. WIRTHL³,
P. R. G. MONTEIRO³; M. K. HAGIWARA²

RESUMO

A hiperamonemia em cães é usualmente relacionada a distúrbios vasculares do sistema porta ou à insuficiência hepática; entretanto, a elevação dos níveis plasmáticos de amônia também é relatada em situações em que inexiste hepatopatia. Em humanos, equinos, caninos e em ratos, a hiperamonemia foi descrita em casos de infecções intestinais e urinárias por bactérias produtoras de urease, bem como de insuficiência renal com uremia. O processo urêmico acompanhado de acidose aparentemente inibe a ação de enzimas hepáticas relacionadas à biotransformação da amônia, e o acúmulo sanguíneo dessa substância poderia favorecer a manifestação de gastroenterite, de estomatite e de alterações neurológicas. No presente estudo foram selecionados 26 animais com diagnóstico clínico e laboratorial de insuficiência renal (aguda ou crônica) em síndrome urêmica. As manifestações clínicas mais frequentes observadas foram vômito, melena, anorexia, halitose e prostração. Observou-se tendência à acidose metabólica (valores médios de pH sanguíneo de 7,24 e de bicarbonato e excesso de base de 12,2mEq/L e -13,6, respectivamente). O teor plasmático médio de amônia foi de 2.147mg/dL, com valores máximo de 4.680mg/dL e mínimo de 580mg/dL, sendo todos maiores do que os relatados em cães hígidos. Os resultados obtidos permitiram sugerir que a determinação da concentração plasmática de amônia pôde trazer informações adicionais na avaliação de pacientes com insuficiência renal em síndrome urêmica, fornecendo subsídios para o melhor entendimento da patogenia da hiperamonemia.

PALAVRAS-CHAVE: Cães. Amônia. Uremia. Nefropatia.

SUMMARY

Hyperammonemia in dogs is usually related to abnormalities of portal vascular system or hepatic failure; however, the increase of plasma ammonia levels is also reported in cases where the liver has no pathological processes. In humans, horses, dogs and rats, hyperammonemia has been described in cases of intestinal and urinary infections by urease-producing bacteria and renal failure in uremic syndrome as well. The uremic process and the acidosis seem to inhibit the hepatic enzymes responsible for ammonia biotransformation, whose accumulation could result in gastroenteritis, stomatitis and neurological problems. In this study, 26 uremic dogs with acute or chronic renal failure were studied. The most frequent clinical signs were emesis, melena, anorexia, halitosis and prostration. Means of blood pH, bicarbonate and

¹ Acadêmica. Bolsista de Iniciação Científica da FAPESP (Processo nº 97/11140-3)

² Médico Veterinário. Docente. Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP). Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87; CEP 05508-270; Cidade Universitária; São Paulo - SP; e-mail: mmkogika@usp.br

³ Médico Veterinário do Hospital Veterinário da FMVZ-USP.

base excess were 7.24, 12.2mEq/L and -13.6, respectively, that showed tendency to acidosis. Mean of plasma ammonia levels was 2,147mg/dL, and the minimal and maximal levels observed were 580mg/dL and 4,680mg/dL, respectively. All these values were higher than those reported for healthy dogs. The results suggested that the measurement of ammonia plasma levels might give further information to the laboratory evaluation of patients with renal failure during uremic syndrome, therefore allowing a better understanding of the pathophysiology of hyperammonemia.

KEY-WORDS: Dogs. Ammonia. Uremia. Nephropathy.

RESUMEN

La hiperamonemia en perros es usualmente relacionada a disturbios vasculares del sistema porta o a la insuficiencia hepática. Sin embargo, la elevación de los niveles plasmáticos de amoniaco también es relatada en situaciones en las que no existe hepatopatía. En humanos, equinos, caninos y ratones la hiperamonemia fue descrita en casos de infecciones intestinales y urinarias por bacterias productoras de ureasa, así como de insuficiencia renal con uremia. El proceso urémico, acompañado de acidosis, aparentemente inhibe la acción de enzimas hepáticas relacionadas a la biotransformación del amoniaco y la acumulación de esa sustancia en la sangre podría favorecer la manifestación de gastroenteritis, estomatitis y alteraciones neurológicas. En el presente estudio fueron seleccionados 26 animales con diagnóstico clínico y laboratorio de insuficiencia renal (aguda o crónica) y síndrome urémico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron vómito, melena, anorexia, halitosis y postración. Se observó tendencia a la acidosis metabólica (valores medios de pH sanguíneo de 7,24 y de bicarbonato y exceso de base de 12,2mEq/l y -13,6, respectivamente). La concentración plasmática media de amoniaco fue de 2.147mg/dl, con valores máximos de 4.680mg/dl y mínimos de 580mg/dl, siendo todos más altos que los relatados en perros sanos. Los resultados obtenidos permitieron sugerir que la determinación de la concentración plasmática de amoniaco puede dar informaciones adicionales en la evaluación de pacientes con insuficiencia renal en síndrome urémico, facilitando el entendimiento de la patogenia de la hiperamonemia.

PALABRAS-CLAVE: Perros. Amoniaco. Uremia. Nefropatía.

INTRODUÇÃO

O aumento das concentrações plasmáticas de amônia em cães usualmente encontra-se relacionado aos processos de anomalias vasculares do sistema porta ou à insuficiência hepática; entretanto, a elevação dos níveis de amônia também pode ocorrer em situações em que inexistente hepatopatia. Em humanos, a hiperamonemia foi descrita em pacientes submetidos a altas doses de quimioterápicos - ácido valpróico (COULTER e ALLEN, 1981) -, em casos de abscessos em bexiga urinária e de infecção intestinal por bactérias produtoras de urease - enzima que degrada a uréia em amônia (MITCH e WALSER, 1996) - e, também, em alguns processos patológicos que determinam a falência renal (TIZIANELLO et al., 1980).

No que se refere à insuficiência renal, observa-se a redução da capacidade do órgão para excretar ou secretar a amônia, sugerindo que nefropatia seja a responsável pela retenção de amônia no organismo (HALL et al., 1987). Entretanto, deve-se ressaltar que a amônia secretada pelo rim corresponde àquela de origem renal, principalmente das células do túbulo contornado proximal (ALPERN e RECTOR, 1996), na tentativa de eliminar os radicais ácidos não voláteis, produtos de degradação de proteínas. Assim, o desenvolvimento de hiperamonemia

na insuficiência renal não parece estar relacionado diretamente com a disfunção renal, mas provavelmente devido a outros mecanismos.

O trato gastrointestinal representa a principal fonte de amônia; a uréia, que por ação de enzimas produzidas pelas bactérias, pode ser metabolizada e convertida em amônia (MITCH e WALSER, 1996). Na insuficiência renal, a diminuição da taxa de filtração glomerular acarreta no acúmulo de uréia na circulação sanguínea e, conseqüentemente, ocorre a difusão de altas concentrações de uréia para a luz do trato gastrointestinal. Também, aminoácidos, peptídeos e proteínas presentes no intestino podem ser degradados pelo mesmo processo (CENTER, 1992). Segundo Mitch & Walser (1996), uma pequena quantidade de amônia também pode ser originária da degradação da glutamina presente na mucosa do intestino delgado. Assim, a elevação do nível plasmático de amônia na insuficiência renal decorreria provavelmente do aumento da produção e da intensa absorção intestinal.

Considerando-se que o fígado é o principal órgão de biotransformação da amônia em uréia, no ciclo da ornitina (SWENDSEID et al., 1975), espera-se que todos os pacientes humanos com insuficiência renal sejam capazes de biotransformar toda a amônia presente na circulação (DEFERRARI et al., 1981). Entretanto, Tizianello et al. (1980) descreveram que em humanos com

insuficiência renal crônica (IRC) e função hepática normal apresentaram aumento da concentração arterial de amônia e glutamina, e atribuíram esse achado provavelmente a uma menor captação da amônia e glutamina do sangue proveniente da veia porta, por comprometimento das glutaminases ou do ciclo da ornitina. Em ratos com uremia foi constatada diminuição das atividades das enzimas hepáticas carbamilmfosfato sintetase (CHAN et al., 1974) e ornitina transcarbamilase (SWENDSEID et al., 1975), ambas envolvidas no ciclo da uréia. Em adição a isto, a disfunção renal poderia ter um papel no decréscimo dos níveis de arginina, substrato necessário do ciclo da ornitina, devido a uma redução no seu fornecimento pelo rim, que normalmente sintetiza arginina a partir de citrulina (YOKOYAMA et al., 1996).

A acidose também parece ser um fator importante no metabolismo hepático da amônia. Em um caso de hiperamonemia e acidose relacionada à insuficiência renal crônica, na espécie humana, Nogaki e Sanjo (1993) verificaram que a infusão de bicarbonato aumentou o metabolismo do ciclo da uréia, intensificando a síntese de uréia e diminuindo o nível plasmático de amônia. Em cães, a hiperamonemia foi relatada por Hall et al. (1987) em caso de uremia pós-renal, devido a obstrução uretral e cistite em cadela, causada pela presença de *Staphylococcus intermedius*, uma bactéria produtora de urease. A enzima produzida pela bactéria favorece a degradação da uréia em amônia, e esta, por sua vez, difunde-se facilmente através da membrana epitelial lesada.

Na rotina clínica, raramente se avalia a concentração plasmática de amônia em cães com insuficiência renal, apesar de uma das causas de estomatite, de necrose de língua e de distúrbios gastroentéricos ser frequentemente imputada à hiperamonemia (POLZIN et al., 1995).

Diante da dificuldade de implantação, na rotina clínica, de métodos laboratoriais práticos e de baixo custo para determinação das toxinas urêmicas (compostos de guanidina, ésteres de hipurato, fenóis, proteases séricas, b₂-microglobulinas, aminas alifáticas, aminas aromáticas, etc.), constituiu-se como objetivo do presente estudo avaliar a concentração plasmática de amônia, com a finalidade de obter subsídios que possam auxiliar no melhor entendimento da patogenia da insuficiência renal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais - Foram avaliados 26 cães com diagnóstico de insuficiência renal (aguda ou crônica), em síndrome urêmica, com três meses a oito anos de idade, com e sem raça definida, atendidos nos Serviços de Clínica Médica e de Pronto Atendimento Médico de Pequenos Animais do Departamento de Clínica Médica do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e

Zootecnia da Universidade de São Paulo. A seleção dos animais foi baseada na constatação de azotemia renal determinada após reposição volêmica (uréia > 194mg/dL; creatinina > 3,2mg/dL) e no exame clínico. Ainda com a finalidade de se verificar a existência ou não de comprometimento hepático, todos os animais foram submetidos às determinações das atividades séricas de alanina amino transferase e de fosfatase alcalina e dos teores séricos de proteína total e de albumina, cujos valores situaram-se na faixa de normalidade.

Determinação de amônia - A amônia foi mensurada no plasma em até 30 minutos após a colheita de sangue em tubo heparinizado, sendo o plasma conservado à temperatura de -20°C até o momento da mensuração (KOGIKA et al., 1999). Foi utilizado o método de eletrodo íon-específico, segundo metodologia proposta por Atili et al. (1975).

Determinação de pH sanguíneo e hemogasometria - o pH, as pressões parciais de CO₂ (PCO₂) e de O₂ (PO₂), a concentração de bicarbonato (HCO₃⁻) e o déficit ou excesso de base foram obtidas em sangue venoso, utilizando-se o aparelho de gasometria ABL330, Radiometer®.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As manifestações clínicas mais frequentemente observadas incluíam a presença de distúrbios gastrintéricos (vômitos em 19 casos; anorexia em 18 casos; melena em 11 casos; palidez de mucosas - anemia não regenerativa - em 11 casos; halitose em 9 casos; disorexia em 6 casos e diarreia em 2 casos). O comprometimento do estado geral (prostração) foi observado na maioria dos cães. Estertores pulmonares, polidipsia, poliúria, halitose e úlceras na cavidade oral foram observados em alguns casos, sendo, portanto, todos os sintomas citados compatíveis com a síndrome urêmica (POLZIN et al., 1995).

O valor médio da concentração plasmática de amônia obtido nos animais com insuficiência renal, em síndrome urêmica, foi de 2.147mg/dL, com valores máximo de 4.680mg/dL e mínimo de 580g/dL (Tabela 1); portanto os valores observados foram maiores do que os relatados em cães hígidos, que variaram de 118,2 ± 13,2mg/dL, conforme descrito por Kogika et al. (1999), segundo o mesmo método utilizado no presente estudo. Assim, nos animais avaliados a concentração plasmática de amônia apresentou-se elevada em grande magnitude, na ausência de comprometimento hepático. Considerando-se o fígado como principal órgão de biotransformação da amônia para uréia (SWENDSEID et al., 1975), esperar-se-ia que todos os pacientes com insuficiência renal e com função hepática normal fossem capazes de biotransformar toda a amônia presente na circulação e que, conseqüentemente, não

Tabela 1 - Médias e erro padrão da média (E.P.M.), valores mínimo e máximo de pH, bicarbonato (HCO_3^-), excesso de base, pressão parcial de CO_2 (pCO_2) e de O_2 (pO_2) do sangue venoso, e teor plasmático de amônia de cães com insuficiência renal em síndrome urêmica.

	<i>pH</i>	<i>HCO₃⁻</i> (mEq/L)	Excesso de base	<i>pCO₂</i> (mmHg)	<i>pO₂</i> (mmHg)	<i>Amônia</i> ($\mu\text{g/dL}$)
Média	7,24	12,2	- 13,6	29,7	53,6	2.147,0
E.P.M.	0,02	0,7	- 1,1	1,16	3,63	193,5
Mínimo	6,96	5,0	- 3,3	17,7	17,8	580,0
Máximo	7,41	20,6	- 26,7	38,3	90,0	4.640,0
Valores normais (sangue venoso)	7,35 a 7,46*	18 a 24*	-1 a -8*	32 a 42*	35 a 46*	118,2 \pm 13,2 ** (média \pm E.P.M.)

*COTARD et al. (1999).

** KOGIKA et al. (1999).

apresentassem níveis plasmáticos elevados de amônia (TIZIANELLO et al., 1980; DEFERRARI et al., 1981).

A presente pesquisa corrobora (1) as hipóteses aventadas por Tizianello et al. (1980), que descreveram em pacientes humanos com insuficiência renal crônica (IRC) e função hepática normal a possibilidade da existência de disfunção primária na utilização da glutamina - como também de inibição das glutaminases -, de defeito primário no ciclo da ornitina, e de redução na utilização hepática dos precursores da uréia, e (2) os relatos de Chan et al. (1974) e Swendseid et al. (1975) que constataram, em ratos com uremia, diminuição das atividades das enzimas hepáticas carbamilfosfato sintetase e ornitina transcarbamilase. Em adição a isto, a disfunção renal poderia ter um papel no decréscimo dos níveis de arginina, substrato do ciclo da ornitina, devido à redução no seu fornecimento pelo rim, que normalmente sintetiza arginina a partir de citrulina (YOKOYAMA et al., 1996).

Ainda, a acidose metabólica observada na maioria dos animais (87,5% apresentaram acidemia) - o valor médio do pH sangüíneo foi 7,24, com valor mínimo de 6,96 e máximo de 7,41, e as médias de bicarbonato e do excesso de base foram de 12,2mEq/L e -13,6, respectivamente - (Tabela 1) sugere, segundo Nogaki & Sanjo (1993), que esta disfunção também seja um fator importante no comprometimento da biotransformação da amônia pelo fígado, pois a infusão de bicarbonato (HCO_3^-) em paciente humano acidótico aumentava o metabolismo do ciclo da uréia, intensificando a síntese de uréia e diminuindo o teor plasmático de amônia. Assim, poder-se-ia incriminar, no presente estudo, a acidose como sendo um fator coadjuvante no desenvolvimento de hiperamonemia.

Os resultados obtidos parecem corroborar a hipótese da existência de importante comprometimento do mecanismo de biotransformação da amônia, no

parênquima hepático, em condições de uremia, e estudos futuros, por exemplo, aqueles relacionados com a atividade de enzimas hepáticas específicas, poderiam trazer informações adicionais.

Observou-se, também, que as concentrações plasmáticas mais elevadas de amônia foram obtidas nos 11 cães que apresentaram melena, sendo 4.680mg/dL o maior valor constatado, e 1.920mg/dL o menor, corroborando a hipótese suscitada por Nancer et al. (1974), que sugeriram que o sangue proveniente de hemorragia da mucosa gastrointestinal possa ser considerado como uma das principais fontes de produção de amônia.

A alteração neurológica relevante observada nos cães com insuficiência renal foi prostração e a hiperamonemia, segundo Deferrari et al. (1981), poderia ter contribuído para esta manifestação clínica pelo desenvolvimento da encefalopatia.

CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou a constatação de hiperamonemia em cães com insuficiência renal em síndrome urêmica, sugerindo que a avaliação da concentração plasmática de amônia permitiu informações adicionais para o melhor entendimento de sua patogenia.

ARTIGO RECEBIDO: Setembro/2003
APROVADO: Junho/2005

REFERÊNCIAS

ALPERN, R.J., RECTOR, F.C. Renal acidification mechanism. In: BREENER, B.M., Breener & rector's the kidney. 5 ed., 1996. p.408.

- ATTILI, A.F., AUTIZI, D., CAPOCACCIA, L. Determinação rápida de amônia em plasma utilizando eletrodo íon específico. **Biochemical Medicine**, v.14, p. 109-116, 1975.
- CENTER, S. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das moléstias hepáticas In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária** . 3. ed., v. 4, p. 1487-1547, 1992.
- CHAN, W., WANG, M., KOPLE, J.D., SWENDSEID, M.E. Citruline levels and urea cycle enzymes in uremic rats. **Journal of Nutrition** ,v. 104, p. 678-683, 1974.
- COTARD, J.P. Desequilíbrio ácido-básico. In: GROULADE, P. **Encyclopédie Veterinaire**. v.1, n.1900, p.8-12, 1999.
- COULTER, D.L., ALLEN, R.J. Hyperammonemia with valproic acid therapy. **Journal Pediatrics**, v. 99, p. 317-319, 1981.
- DEFERRARI, G., GARIBOTTO, G., ROBAUDO, C., GHIGGERI, G. M.; TIZIANELLO, A. Brain metabolism of amino acids and ammonia in patients with chronic renal insufficiency. **Kidney International**, v.20, p.505-510, 1981.
- HALL, J.A., ALLEN, T.A., FELTMAN, M.J. Hiperammonemia associated with uretral obstruction in a dog . **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 191, n. 9, p. 1116-1118, 1987.
- KOGIKA, M.M., MATSUURA, S., HAGIWARA, M.K., MIRANDOLA, R.M.S, ORTOLANI, E.L. Evaluation of preprandial and postprandial serum bile acids and plasma ammonia concentrations in healthy dogs, and the effects of frozen storage on plasma ammonia concentrations. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 36, n. 1/3, p.28-33 1999.
- MITCH, W.E., WALSER, M. Nutritional Therapy for the uremic patient. In: BREENER, B.M. **Breener & Rector's The Kidney**. 5. ed., v.2, p.2382-2423, 1996.
- NANCER, F.C. Role of urea in the hyperammonemia in germ free Eck's fistula dogs. **Gastroenterology**, v.66, p.106, 1974.
- NOGAKI, H., SANJO, K. A case of hyperammonemia in chronic renal failure successfully treated with the infusion of NaHCO₃. **Nippon Jinzo Gakkai Shi**, v. 35, n. 7, p.881-886, 1993.
- POLZIN, D.J., OSBORNE, C.A., BARTGES, J.W., JAMES, K.M., CHURCHILL, J.A. Chronic renal failure. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 4.ed., v.2, p.1734-1759, 1995.
- SWENDSEID, M.E., WANG, M., CHAN, W., KOPLE, J.D. The urea cycle in uremia. **Kidney International** ,v. 7, p. 280-284, 1975.
- TIZIANELLO, A., DeFERRARI, G., GARIBOTTO, G., ROBAUDO, C. Amino acid metabolism and the liver in renal failure. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.33, p.1354-1362, 1980.
- YOKOYAMA, K., YOKOSUKE, O., KAWABATA, M., SUZUKI, Y., HARA, S., YAMADA, A., MIMURA, N., NAKAYAMA, M., KAVAGUCHI, Y., SAKAI, O. Hyperammonemia in patient with short bowel syndrome and chronic renal failure. **Nephron**, v. 72, p. 693-695, 1996.