



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

SÍNDROME DE FANCONI EM CÃES

MARTA CRISTINA DE CALDAS PASSOS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

ORIENTADORA

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

2009

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

SÍNDROME DE FANCONI EM CÃES

MARTA CRISTINA DE CALDAS PASSOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

ORIENTADORA

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia
Espada Niza

2009

LISBOA

AGRADECIMENTOS

- À Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza pela oportunidade concedida. Pela grandiosa, e proporcionalmente enriquecedora, aplicação e partilha de conhecimentos científicos. Pela disponibilidade de orientação e convívio diários durante o estágio.
- À Dra. Helena Guerreiro, pela boa disposição constante, pelos conselhos dados e que permitem reflectir e julgar vários assuntos relacionados com a medicina veterinária, ajudando a aprender ainda mais sobre esta bela ciência, e a evoluir na mesma.
- À Dra. Ivana Coimbra, pela rapidez de execução do raciocínio médico, que nos obriga a esforçar-nos para o acompanhar e que nos permite, assim, aprender muito e em pouco tempo. Pelo grande sentido prático de aplicação do conhecimento teórico e, sobretudo, pela acessibilidade de interacção pessoal e facilidade de comunicação.
- Ao Dr. Rui Lemos Ferreira, pelo constante empenho na aprendizagem e ensino das matérias da medicina veterinária. Pelo enorme conhecimento que possui e, mais importante, que procura partilhar com os que o rodeiam.
- À equipa de auxiliares da “Azevet”, Paula, Rita e Sílvia, que com bom humor nos ajudam a enfrentar as dificuldades inerentes ao exercício da clínica de pequenos animais, e dessa forma tornam qualquer tarefa mais fácil de executar, aumentando as possibilidades de sucesso médico no cumprimento das mesmas. E, claro, pelo enorme companheirismo expresso que torna o ambiente profissional bem mais caseiro.
- A todos os meus colegas de curso mais próximos, pela amizade, carinho e preocupação demonstrados e que foram para mim uma enorme fonte de força.
- Aos meus pais, pela orientação que me dão e sempre me deram. Pelo amor demonstrado e por mim sentido. Pela liberdade disponibilizada para que eu escolhesse o meu caminho e pudesse, efectivamente, chamá-lo de “meu caminho”.
- À minha mana, por ser o meu escudo que não só me protege como também me dá força. Um elemento fundamental em todas as minhas batalhas, nas quais o meu curso universitário se inclui.
- À minha avó, que não pôde ver-me a chegar até aqui. Uma pessoa que também me esculpiu, e me ajudou a tomar forma. Esteve na construção da base da minha pirâmide pessoal, e ajudou a tornar-me na pessoa que sou hoje.
- Ao meu tio António, pela alegria e orgulho demonstrados durante todo o meu percurso académico e por todo o apoio dado ao longo desse mesmo percurso.
- À minha cadelinha Estrela, por ter aparecido quando eu a mais desejava. Por tornar todos os meus dias mais felizes.
- Aos meus amigos de infância, Rita, Luísa e Pimenta, e ainda a todos os outros amigos mais próximos, sabendo eles quem são, pela alegria que me proporcionam pelo simples facto de estarmos juntos. Pela força de carácter que cada um tem e que, por isso, me dão também.

SÍNDROME DE FANCONI EM CÃES

RESUMO

A síndrome de Fanconi é uma doença renal caracterizada por uma disfunção generalizada dos túbulos renais proximais da qual resultam perdas urinárias excessivas de solutos. Estas perdas vão ser responsáveis pelo desenvolvimento de alterações metabólicas e manifestações clínicas que, no seu conjunto, constituem a síndrome. A gravidade das perdas urinárias dos vários solutos é variável entre os animais afectados, bem como a sua expressão sintomatológica. Trata-se de uma doença rara que foi descrita inicialmente em humanos por Guido Fanconi, em 1936, que também tem sido descrita noutros mamíferos incluindo os cães. Nestes, a doença está melhor caracterizada na raça Basenji na qual parece haver uma predisposição hereditária. A síndrome também pode ser adquirida, resultando de qualquer substância ou situação que altere o metabolismo tubular renal e condicione os mecanismos de transporte a este nível. O processo de diagnóstico desta doença é complexo e muito diferente do geralmente utilizado para a maioria das doenças renais que afectam os cães. O tratamento é apenas de suporte e o objectivo é o de corrigir as deficiências orgânicas tentando restabelecer a homeostase sanguínea de acordo com as perdas urinárias existentes. Assim, o tratamento deve ser individualizado, uma vez que as perdas urinárias dos vários solutos variam entre os animais doentes. A evolução para insuficiência renal parece ser a principal responsável pela morte ou eutanásia, sendo uma importante causa de complicação do quadro clínico dos cães com síndrome de Fanconi. É esta complicação geralmente associada ao desenvolvimento de acidose metabólica crónica, que agrava o prognóstico. No entanto, a aplicação do protocolo padronizado, o protocolo de Gonto, parece atrasar efectivamente a progressão da doença e melhorar a qualidade e a esperança média de vida dos animais afectados.

O objectivo deste trabalho é o de fornecer uma descrição detalhada sobre a síndrome de Fanconi em cães, sobre o seu diagnóstico, tratamento, evolução e prognóstico e, dessa forma, contribuir para um conhecimento mais completo sobre esta doença rara.

Palavras-chave: Síndrome de Fanconi; Túbulos renais proximais; Perdas urinárias; Doença rara; Cães.

FANCONI'S SYNDROME IN DOGS

ABSTRACT

Fanconi's syndrome is a renal disease characterized by a generalized dysfunction of the proximal renal tubules from which results an excessive urinary loss of solutes. These losses will be responsible for the development of metabolic alterations and clinical manifestations that, in its whole, constitute the syndrome. The severity of the urinary losses of the several solutes is variable among the affected animals, as well as their symptomatological expression. It is a rare disease that was initially described in humans by Guido Fanconi, in 1936, and has also been described in other mammals including dogs. In these cases, the disease is better described in the Basenji breed in which it seems to have a hereditary predisposition. The syndrome can also be acquired, resulting from any substance or situation that alters the renal tubular metabolism and affects the transport mechanisms at this level. The diagnostic plan of this disease is complex and very different from the generally used for the majority of the renal diseases affecting the dogs. The treatment is only supportive and the goal will be to correct the organic deficiencies and try to reestablish de blood homeostasis according to the existing urinary losses. Therefore, the treatment must be individualized, as the urinary losses of solutes are variable amongst sick animals. In Fanconi's syndrome cases, the evolution to renal insufficiency seems to be the main responsible factor for death and euthanasia, as it is an important cause of complication of the clinical status of these animals. It is this complication, usually associated to the development of chronic metabolic acidosis, that worsens the prognosis. The use of disease controlling treatments based on a standardized protocol, Gontos's protocol, seems to effectively delay the progression of the disease and allow the existence of relatively identical qualities of life and lifespan between sick dogs and healthy dogs.

The purpose of this work is to provide a detailed description about the Fanconi's syndrome in dogs, it's diagnosis, treatment, evolution and prognosis and, in this way, contribute to a better knowledge about this rare disease.

Key words: Fanconi's syndrome; Proximal renal tubules; Urinary losses; Rare disease; Dogs.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice de figuras	vii
Índice de tabelas	vii
Lista de abreviaturas e símbolos	viii
Introdução	1
Noções básicas de fisiologia renal e equilíbrio ácido-base	1
Etiologia	18
Fisiopatologia	19
Sintomas e sinais clínicos	31
Diagnóstico	35
Tratamento	46
Evolução	52
Seguimento	54
Prognóstico	55
Conclusão	56
Bibliografia	59
Anexo 1: Casos clínicos de síndrome de Fanconi na Azevet - Clínica Veterinária de Brejos de Azeitão (apresentação e discussão)	63
Anexo 2: Relatório das actividades desenvolvidas durante o estágio curricular	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura nº 1: Principais processos fisiológicos renais tubulares	7
Figura nº 2: Cães de raça Basenji	19
Figura nº 3: Ilustração da teoria de falha no mecanismo de geração do gradiente de concentração de sódio por deficiência na função das bombas de Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral	20
Figura nº 4: Aparelho de gasimetria	41

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela nº 1: Causas de acidose metabólica	16
Tabela nº 2: Causas de síndrome de Fanconi	19
Tabela nº 3: Diferenças na reabsorção tubular de alguns solutos entre cães saudáveis e cães com síndrome de Fanconi	21
Tabela nº 4: Interpretação do rácio UPC	38
Tabela nº 5: Fracções de excreção de sódio, potássio, cloro e fósforo em cães normais	40
Tabela nº 6: Valores normais para os gases venosos, e valores esperados num cão com síndrome de Fanconi	42
Tabela nº 6 (continuação)	43
Tabela nº 7: Doses diárias iniciais de bicarbonato de sódio (g) para cães com peso entre 10 a 12,5kg	48
Tabela nº 7 (continuação)	49
Tabela nº 8: Doses de suplementação de potássio recomendadas para cães com pesos entre os 10 e 12,5 kg de acordo com os níveis séricos	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADH - Anti-diuretic hormone
ADN - Acido desoxirribonucleico
ART - Acidose Renal Tubular
ARTD - Acidose Renal Tubular Distal
ARTP - Acidose Renal Tubular Proximal
ATP - Adenina trifosfato
BID - A cada doze horas
Ca²⁺ - Ião cálcio
Cl⁻ - Ião cloro
CO₂ - Dióxido de carbono
dl - Decilitro
EF - Fração de ejeção
EPSS - Máxima abertura da válvula mitral
ex - exemplo
FE_{HCO₃⁻} - Fração de Excreção de bicarbonato
FS - Fração de encurtamento
g - Grama
H⁺ - Ião hidrogénio
H₂CO₃ - Acido carbónico
HCO₃⁻ - Ião bicarbonato
H₂O - Água
HPO₄²⁻ - Hidrogenofosfato
H₂PO₄⁻ - Dihidrogenofosfato
ITU - Infecção do Tracto Urinário
K⁺ - Ião potássio
kg - Quilograma
L - Litro
log - Logaritmo
mEq - Miliequivalentes
Mg²⁺ - Ião magnésio
mg - Miligrama
ml - Mililitro
mm - Milímetro
mmHg - Milímetros de mercúrio
Na⁺ - Ião sódio
NaCl - Cloreto de sódio
NH₃ - Amoníaco
NH₄⁺ - Ião amónia
NIA - Nefrite Intersticial Aguda
nm - Nanómetro
nmol - Nanomole
NTA - Necrose Tubular Aguda
paCO₂ - Pressão parcial arterial de CO₂
pCO₂ - Pressão parcial de CO₂
pH - Potencial de hidrogénio
pK - Constante de dissociação
PNA - Peptido Natriurético Atrial

PO₄ - Fósforo
PO - *per os*
pO₂ - Pressão parcial de oxigênio
PTH – Parathyroid hormone
Rácio UPC - Rácio proteína:creatinina urinárias
® - Marca registada
T₄ - Tiroxina
TAC - Tomografia Axial Computorizada
Tm - Máximo de transporte
TSA - Teste de Sensibilidade a Antibióticos
α - Alfa
≈ - Aproximadamente
β - Beta
= - Igual
< - Inferior a
+/- - Mais ou menos
½ - Meio
% - Percentagem
> - Superior a
≥ - Superior ou igual a

INTRODUÇÃO

A síndrome de Fanconi refere-se a um conjunto de alterações metabólicas causadas por uma disfunção generalizada dos túbulos renais proximais, que resulta numa perda urinária excessiva de água, aminoácidos, glicose, sódio, fosfato, cálcio, bicarbonato e outros solutos como vitaminas e proteínas (Kirk, 1989; Leib & Monroe, 1997; Gonto, 2003; DiBartola, 2006). Esta síndrome foi descrita inicialmente em humanos em 1936, por Guido Fanconi, professor de pediatria na Universidade de Zurique, e é caracterizada por raquitismo ou osteomalácia (dependendo da idade de início dos sintomas clínicos), aminoacidúria, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e hipofosfatemia. Uma síndrome semelhante à dos humanos tem sido descrita, embora raramente, na literatura veterinária em várias raças de cães (Thoresen & Bredal, 1999).

É uma doença rara, tanto em humanos como em cães, estando, contudo, melhor caracterizada na raça de cães Basenji na qual é mais prevalente. No entanto, aparece também noutras raças e mesmo noutros mamíferos (Kirk, 1989; Gonto, 2003). Parece haver uma predisposição hereditária na raça Basenji, Norwegian elkhound e, em menor grau, nos Shetland sheepdogs e Schnauzers. Como o diagnóstico desta doença é feito frequentemente na idade adulta, alguns destes animais ter-se-ão reproduzido antes de serem diagnosticados permitindo, assim, a herança da doença genética em gerações seguintes (Meyer, Coles & Rich, 1992; Leib & Monroe, 1997; Davis, Bain, Latimer & LeRoy, 2004; Gough & Thomas, 2004).

A doença pode ser também adquirida, o que acontece nalgumas situações de intoxicação, utilização de alguns fármacos e secundariamente a outras doenças que o animal apresente. Embora possa ser transitória em cães com síndrome de Fanconi secundária a uma causa inicial tratável, na maioria dos cães afectados a doença é crónica e persistente (Yerley, Hancock, & Mealey, 2004).

A gravidade desta síndrome é bastante variável, estando referida a ocorrência de casos assintomáticos, até casos de acidose renal tubular, insuficiência renal aguda e necrose papilar fatais (Bovee, 2003).

O diagnóstico e o tratamento desta entidade são, geralmente, difíceis e com planos de diagnóstico e tratamento muito diferentes dos aplicados na maioria das outras formas mais comuns de patologia renal em cães (Bovee, 2003).

NOÇÕES BÁSICAS DE FISIOLOGIA RENAL E EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

Os rins têm uma vasta responsabilidade na homeostase, contribuindo para a manutenção do equilíbrio ácido-base, hídrico e electrolítico do organismo. Nos mamíferos, os dois rins recebem

aproximadamente 25% do débito cardíaco, filtram esse sangue de forma a excretar metabolitos e a reabsorver alguns materiais filtrados, como proteínas de baixo peso molecular, água e uma grande variedade de electrólitos (Cunningham, 2002).

A unidade funcional dos rins é o nefrónio. Este é composto pelo glomérulo, onde o sangue é filtrado, e vários segmentos distintos que formam os túbulos renais onde as substâncias filtradas são reabsorvidas e outros componentes plasmáticos são excretados para o fluido tubular. Os segmentos são os seguintes: túbulo proximal, seguindo-se a ansa de Henle, depois o túbulo distal e, finalmente, o túbulo colector (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

Num animal saudável a principal função de um nefrónio é a de excretar ureia, creatinina, potássio (K^+), prótons de hidrogénio (H^+), amónia (NH_4^+) e fósforo (PO_4) e conservar, reabsorvendo, sódio (Na^+), cloro (Cl^-), bicarbonato (HCO_3^-), cálcio (Ca^{2+}), magnésio (Mg^{2+}), glicose, aminoácidos e água (H_2O) (Stockham & Scott, 2002).

A filtração do sangue é o primeiro passo na série de processos que ocorrem no rim. Esta filtração tem lugar ao nível dos glomérulos, na sua rede de capilares que possuem uma estrutura especificamente preparada para reter alguns componentes sanguíneos, como as proteínas de peso molecular médio/alto, na circulação vascular, permitindo, contudo, a passagem de outros componentes. O fluido resultante desta filtração constitui o filtrado glomerular ou ultrafiltrado, e o processo é a filtração glomerular. As características da parede dos capilares glomerulares estabelecem uma permeabilidade selectiva (Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002; Latimer, Mahaffey & Prasse, 2003; DiBartola, 2006). A capacidade de uma substância de passar a barreira de filtração glomerular, isto é, do plasma para o filtrado, depende de dois factores principais, o tamanho e a carga eléctrica da molécula (Stockham & Scott, 2002; Latimer et al., 2003). Em condições normais, todos os componentes celulares e proteínas plasmáticas do tamanho da albumina ($\approx 3,5$ nm de raio) ou maiores, são retidas na corrente sanguínea, ao passo que a água e os solutos são filtrados (Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002).

As moléculas carregadas positivamente são filtradas facilmente, as neutras têm menor facilidade, e as negativas têm alguma dificuldade em serem filtradas. Esta situação deve-se à presença de moléculas carregadas negativamente na membrana basal dos capilares glomerulares. A forma e a capacidade de deformação das moléculas também contribuem para a capacidade de filtração daquelas (Bonagura & Kirk, 1995; Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002; Latimer et al., 2003).

Na maioria das espécies a albumina encontra-se no limite de tamanho para a passagem na barreira. Acresce ainda que ao ter carga negativa não é filtrada. No entanto, uma pequena

quantidade de albumina pode ser encontrada na urina de cães saudáveis (Stockham & Scott, 2002; Latimer et al., 2003).

Os túbulos renais reabsorvem certas substâncias que foram filtradas, mas também excretam certas substâncias para o lúmen tubular. No final da formação da urina, 99% da água e sódio filtrados terão sido reabsorvidos (Cunningham, 2002). A percentagem de uma substância filtrada que é excretada na urina designa-se por fracção de excreção (Stockham & Scott, 2002; Latimer et al., 2003). As fracções de reabsorção e excreção das substâncias variam ao longo dos vários segmentos tubulares. Em termos gerais, o túbulo proximal é responsável pela reabsorção de substâncias a partir do ultrafiltrado, em maior extensão que os restantes segmentos do nefrónio. Pelo menos 60% de todas as substâncias filtradas vão ser reabsorvidas, mesmo antes de saírem do túbulo proximal para os segmentos seguintes. As substâncias podem ser reabsorvidas a partir do fluido tubular por duas vias: via paracelular e via transcelular. As substâncias que seguem a via transcelular, atravessam a célula epitelial tubular a partir da membrana apical, sobretudo através de transportadores específicos, e são depois transferidas para o fluido intersticial através da membrana basolateral, onde ficam disponíveis para entrar na circulação sanguínea dos capilares peritubulares. A área de superfície disponível para a reabsorção a partir da membrana apical está muito aumentada devido à existência de microvilosidades que, em conjunto, formam a bordadura em escova (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

As substâncias que são reabsorvidas pela via paracelular nos túbulos renais, chegam ao fluido intersticial atravessando a *zonula ocludens* e entrando no espaço intercelular lateral que se acredita que comunica livremente com o fluido intersticial. As substâncias que seguem esta via são transportadas principalmente por difusão passiva. Em termos gerais, as substâncias podem ser reabsorvidas a partir do fluido intraluminal por vários mecanismos de transporte, incluindo a difusão passiva, transporte activo primário e secundário (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

Por ser de maior interesse para o presente trabalho, em seguida serão apenas referidos os aspectos da fisiologia renal relativa aos segmentos tubulares proximais, distais e túbulos colectores.

No túbulo proximal, a maioria do transporte de substâncias é dependente do transporte activo de sódio levado a cabo pela bomba de Na^+/K^+ -ATPase localizada na membrana basolateral das células tubulares. Esta bomba, em condições ideais, transporta 3 iões Na^+ para o fluido intersticial e 2 iões de potássio para o interior da célula tubular. Desta forma a concentração de Na^+ dentro da célula é reduzida enquanto que a concentração de K^+ é aumentada, portanto, o K^+ vai ter tendência para sair através de canais de K^+ presentes na membrana apical, tornando o interior da célula carregado negativamente quando comparado com o fluido intraluminal. Deste modo é

estabelecido um gradiente electroquímico para entrada de sódio pela membrana apical a partir do fluido tubular (Rose, 1994; Cunningham, 2002; DiBartola, 2006). A reabsorção de sódio vai estar também aumentada devido ao estabelecimento de um gradiente eléctrico a partir da reabsorção de aniões HCO_3^- . Este movimento de sódio através da membrana apical é facilitado por vários transportadores específicos aí localizados, sendo que a maioria dos transportes de sódio através destes transportadores está associada ao movimento em conjunto com outros solutos na mesma direcção (co-transporte) ou em direcções opostas (anti-transporte). As substâncias que são transportadas desta forma a partir do fluido tubular para o interior das células tubulares (co-transporte com o sódio) são a glicose, aminoácidos, fosfato, sulfato e aniões orgânicos. A entrada destes componentes no interior das células aumenta a sua concentração nesse compartimento permitindo-lhes passarem por difusão passiva ou facilitada para o fluido intersticial através da membrana basolateral (Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002).

Cerca de 75% do sódio filtrado é reabsorvido no túbulo renal proximal. Em relação ao bicarbonato filtrado, cerca de 60 a 85% é reabsorvido indirectamente no túbulo proximal, durante o processo de excreção de H^+ . A excreção de H^+ é levada a cabo pelo anti-transportador de Na^+/H^+ na membrana apical sendo, portanto, dependente da reabsorção de sódio e do gradiente electroquímico estabelecido pelas bombas de Na^+/K^+ -ATPase nas membranas basolaterais. À medida que o sódio é reabsorvido, o H^+ excretado combina-se com o bicarbonato no fluido tubular formando-se ácido carbónico (H_2CO_3) que se converte depois em CO_2 (dióxido de carbono) e água, sob a acção da anidrase carbónica presente no lúmen e na bordadura em escova das células tubulares. O CO_2 difunde-se rapidamente para o interior das células tubulares, e a água é também reabsorvida. No interior da célula o CO_2 sofre hidroxilação, com grupos hidroxilo fornecidos a partir das moléculas de água, e volta a formar-se H^+ , que fica de novo disponível para ser excretado para o fluido tubular pelo transportador Na^+/H^+ , e HCO_3^- , igualmente sob a acção da anidrase carbónica que também se encontra no interior das células tubulares. O HCO_3^- é transportado, juntamente com sódio, num co-transportador de $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, ou por um anti-transportador $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, para o fluido peritubular sendo conservado desta forma (Rose, 1994; Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002; DiBartola, 2006).

A reabsorção de Cl^- no túbulo proximal é também indirectamente dependente da bomba de Na^+/K^+ -ATPase, que permite a difusão passiva deste anião seguindo o gradiente eléctrico que se estabelece uma vez que, à medida que sódio, bicarbonato, aminoácidos e outros solutos vão sendo reabsorvidos, bem como a água que segue os solutos, a concentração de Cl^- no lúmen tubular aumenta. A *zonula occludens* é muito permeável ao Cl^- , pelo que a difusão passiva

paracelular ocorre, e desta forma o Cl^- chega ao fluido intersticial. Aproximadamente, 75% do Cl^- filtrado é reabsorvido neste segmento do nefrónio (Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002).

Acredita-se que a maioria da reabsorção do potássio e do cálcio nos túbulos proximais é feita por difusão passiva seguindo o gradiente eléctrico existente nas porções mais distais deste segmento. Cerca de 65 % do cálcio é reabsorvido por via paracelular. Ao reabsorver a maioria do cálcio filtrado, o rim contribui de forma significativa para o equilíbrio sistémico em cálcio (Cunningham, 2002).

Nos túbulos renais proximais, ocorre também reabsorção de quase todos os péptidos e proteínas de baixo peso molecular que foram filtrados. Os aminoácidos são reabsorvidos através de transportadores específicos. Uma grande proporção dos péptidos filtrados é degradada em aminoácidos por peptidases existentes na bordadura em escova da membrana apical e reabsorvidos por co-transporte com o Na^+ . As proteínas de baixo peso molecular, incluindo a albumina, são reabsorvidas por outro mecanismo, nomeadamente, por endocitose na membrana apical. Já no interior das células são degradadas em aminoácidos, que são depois transportados para o fluido intersticial. Em cães saudáveis, parte da albumina filtrada não é reabsorvida e aparece na urina em concentrações baixas (Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002).

Aproximadamente, 85 a 90% do fósforo filtrado é reabsorvido no túbulo proximal através de co-transporte com o Na^+ (co-transportador Na^+/PO_4) (Stockham & Scott, 2002). Em condições fisiológicas, 100% da glicose filtrada é rapidamente reabsorvida pelo túbulo proximal. Normalmente, a glicose passa livremente pela barreira de filtração glomerular sendo depois reabsorvida juntamente com o sódio, por um sistema de co-transporte de $\text{Na}^+/\text{glicose}$ (Dunn, 1999; Cunningham, 2002; Latimer et al., 2003). Cerca de 60% de toda a água filtrada pelo glomérulo é reabsorvida, no túbulo proximal, sendo o epitélio das células tubulares bastante permeável à água. O gradiente de concentração que se forma com a reabsorção intensa de solutos neste local, facilita o transporte da água para o fluido intersticial (Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002). Também 60 a 65% da ureia filtrada é reabsorvida nos túbulos proximais, seguindo o gradiente de concentração formado pela reabsorção de H_2O para as células (Stockham & Scott, 2002).

Uma quantidade limitada de H^+ é excretada nos túbulos proximais onde acaba por ser tamponado com HCO_3^- , amoníaco (NH_3) ou PO_4 (Stockham & Scott, 2002).

Outro papel do túbulo proximal é o de excretar aniões orgânicos. Como estes não são facilmente filtrados no glomérulo, a remoção a partir do sangue para o interior das células tubulares com a

posterior excreção mediada por transportadores específicos para o lúmen, é fundamental (Stockham & Scott, 2002; Latimer et al., 2003).

Já no túbulo distal existem canais de Na^+ e co-transportadores de NaCl (cloreto de sódio) que transportam estes solutos de acordo com o gradiente químico gerado pelas bombas da Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral. O Cl^- que entra nas células é depois transportado para o fluido intersticial por canais de Cl^- presentes na membrana basolateral. Outro mecanismo de reabsorção de Cl^- neste segmento é a difusão passiva (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

O túbulo distal reabsorve cerca de 10% do cálcio filtrado, principalmente por transporte activo através da via transcelular (Cunningham, 2002; Stockham & Scott, 2002).

Tanto o túbulo distal, como a ansa de Henle, mais especificamente a sua porção ascendente, são impermeáveis à água. A intensa reabsorção de solutos nestes dois segmentos, sem ser acompanhada de reabsorção de água, torna o fluido tubular hipotónico, pelo que o fluido que chega ao túbulo colector, que é o segmento que se segue ao túbulo distal, se encontra sempre diluído independentemente do estado fisiológico do animal (Bainbridge & Elliott, 1996; Cunningham, 2002).

Nos túbulos colectores existem dois tipos de células: as células principais e as células intercaladas tipo A e B. As células principais são sobretudo responsáveis pela reabsorção de Na^+ e Cl^- , encontrando-se também na dependência do gradiente que é formado pela acção da bomba de Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral. O Na^+ entra na célula através dos canais de sódio e o cloro segue a via paracelular até chegar ao fluido intersticial. O potássio, que entra na célula através da membrana basolateral, vai sair, seguindo o gradiente de concentração, na membrana apical através dos canais de potássio. No entanto, os túbulos colectores parecem ser capazes de reabsorver K^+ pelas células intercaladas, através de um anti-transportador de H^+/K^+ , ocorrendo simultaneamente excreção de H^+ (Cunningham, 2002). O H^+ é também excretado pelas células intercaladas de tipo A, através de uma bomba de H^+ -ATPase que pode funcionar contra um gradiente de concentração muito desfavorável (Stockham & Scott, 2002).

Ainda nos túbulos colectores, o bicarbonato que é produzido nas células intercaladas de tipo A, entra no fluido peritubular através de um anti-transportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ na membrana basolateral. O processo contrário, de excreção de bicarbonato para o lúmen tubular pela membrana apical, ocorre nas células intercaladas de tipo B, quando há excesso de bicarbonato no organismo (Stockham & Scott, 2002).

Os túbulos colectores são permeáveis à água na presença de hormona antidiurética (ADH) (Bainbridge & Elliott, 1996; Dunn, 1999). Neste segmento apenas 1 a 2% do cálcio filtrado nos glomérulos é reabsorvido (Stockham & Scott, 2002).

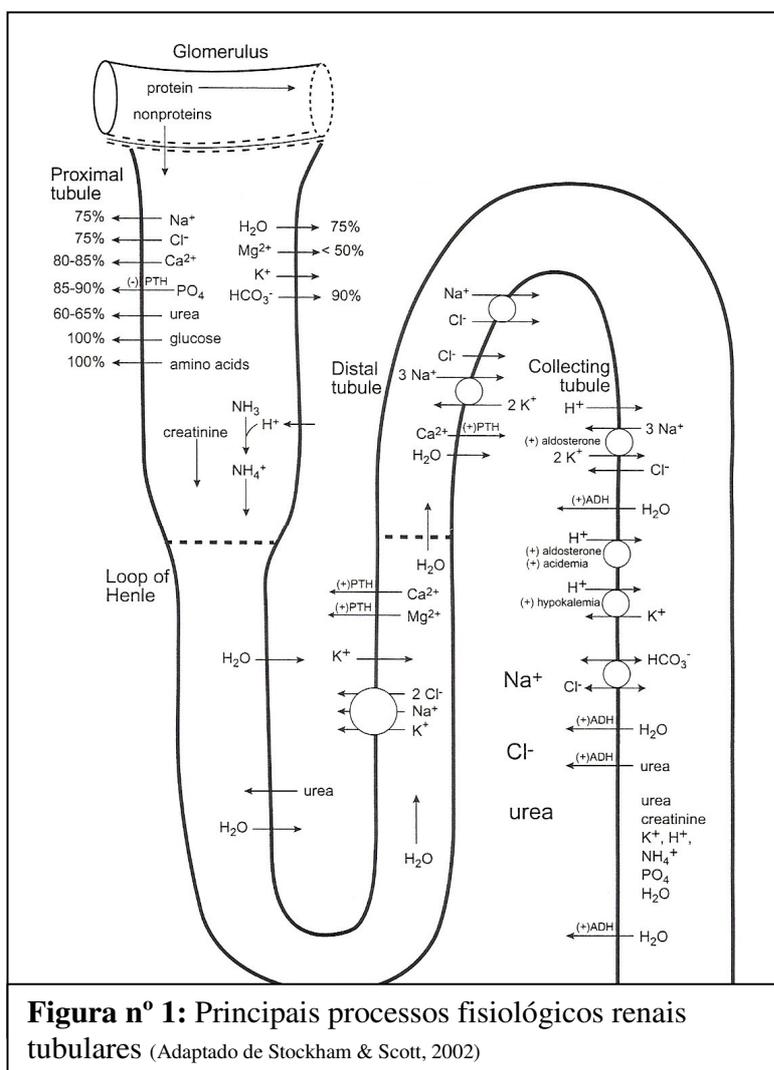
Nos túbulos proximais, os solutos filtrados e a água são reabsorvidos, em termos gerais, independentemente do estado fisiológico do animal. Ao contrário, os túbulos distais e os túbulos colectores controlam a taxa de excreção de electrólitos e água de forma a manter a homeostase. A resposta específica destes segmentos de modo a alterar as suas taxas de reabsorção e excreção resulta, em grande parte, da acção de várias hormonas, nas quais se incluem a aldosterona, a ADH, o péptido natriurético atrial (PNA), a vitamina D₃ e a calcitonina (Dunn, 1999; Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

Os rins são capazes de produzir urina mais diluída ou mais concentrada de acordo com as necessidades do organismo. Os factores envolvidos na concentração final da urina são: 1) a existência de um interstício medular hipertónico, que permite a formação de urina concentrada, 2) a diluição do fluido tubular na porção espessa ascendente da ansa de Henle e no túbulo distal, permitindo a formação de urina diluída, 3) a variação da permeabilidade exibida pelos túbulos colectores em resposta à ADH (Cunningham, 2002).

O pH normal do sangue é de aproximadamente 7,4 (Cunningham, 2002; Villier & Blackwood, 2005).

São vários os mecanismos que

mantêm o pH sanguíneo dentro dos valores estreitos. Estes incluem o transporte de ácidos e bases pelo rim, pulmão e tracto gastrointestinal, e ainda vários sistemas tampão extra e intracelulares (Laski & Kurtzman, 1996; Latimer et al., 2003; DiBartola, 2006). Os sistemas tampão e o sistema



respiratório são responsáveis pela correcção rápida de alterações no pH, enquanto que os rins são responsáveis pela homeostase ácido-básica a longo prazo (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006). O hidrogénio é um dos iões que determina a acidez dos fluidos corporais. O potencial químico dos iões hidrogénio é conhecido como acidez e é expresso em unidades de pH (potencial de hidrogénio). O pH é o logaritmo negativo da concentração de iões hidrogénio. Uma queda no pH indica aumento na acidez. Desvios acentuados do pH para além de limites considerados normais podem alterar drasticamente o metabolismo celular e, portanto, as funções orgânicas. O intervalo de valores de pH compatíveis com a vida é de 6,85 a 7,8, mas estes extremos raramente são atingidos (Cunningham, 2002).

Os ácidos são compostos que podem servir como dadores de protões H^+ , enquanto que as bases podem funcionar como receptores de protões H^+ (Laski & Kurtzman, 1996). As bases não têm de ser iões. O NH_3 é uma base porque pode receber um protão H^+ e tornar-se no ião NH_4^+ . Esta reacção tem pouca importância no sangue, mas é muito importante nos túbulos renais (Cunningham, 2002).

Os tampões “absorvem” os iões H^+ livres e impedem, assim, a sua acumulação nos fluidos corporais. De um modo geral, os tampões são constituídos por ácidos fracos com os seus sais (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006). O valor de pH para o qual um determinado tampão está igualmente distribuído entre a sua forma dissociada e não-dissociada é designado de pK (constante de dissociação) desse tampão. Os tampões são mais eficazes quando se encontram numa solução cujo valor de pH se aproxima do seu valor de pK (Laski & Kurtzman, 1996). Um tampão eficaz deve ter a sua constante de dissociação num intervalo de valores de +/- 1 unidade de pH da solução em que actua. Portanto, os tampões sanguíneos ideais vão ser aqueles que têm um pK entre 6,4 e 8,4. Além deste factor, os tampões devem ser suficientemente abundantes para ter eficácia (Rose, 1994; Cunningham, 2002).

Vários tampões intra e extracelulares fazem o tamponamento dos protões H^+ para manter o pH dentro de valores fisiológicos. Estes incluem a hemoglobina e outras proteínas, o carbonato dos ossos, o fosfato e o bicarbonato. Estes tampões rapidamente normalizam o pH após uma alteração aguda nas concentrações de ácido no organismo, a não ser que a capacidade de tamponamento seja excedida. Durante uma acidose metabólica crónica, os ossos servem de reservatório de mais tampões que podem ser utilizados para a manutenção do pH sistémico. Nestes casos, o excesso de H^+ e a concentração baixa de HCO_3^- no fluido extracelular promovem a desmineralização do osso, com libertação de carbonato que vai fazer o tamponamento dos iões H^+ (Rose, 1994; Cunningham, 2002; Latimer et al., 2003; DiBartola, 2006).

A hemoglobina e o bicarbonato são os tampões sanguíneos mais importantes. A hemoglobina é um tampão importante por ser abundante e porque os resíduos imidazólicos da histidina da globina têm um pK próximo do pH sanguíneo. De facto, a pK da hemoglobina altera-se com o grau de oxigenação do sangue. Como a desoxiemoglobina tem um pK (7,93) mais próximo do pH sanguíneo do que a oxiemoglobina (pK = 6,68), a desoxiemoglobina confere maior capacidade de tamponamento. O outro tampão com pK ideal é o sistema $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ com pK de 6,8. A concentração sanguínea de fosfato normalmente baixa, torna este sistema de tamponamento pouco importante do ponto de vista quantitativo, contudo, ele é importante ao nível dos túbulos renais onde o fosfato se concentra (Cunningham, 2002).

Embora um pK de 6,1 faça parecer o sistema tampão $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ pouco importante para o tamponamento sanguíneo, isto não é verdade por dois motivos. Em primeiro lugar, há grande quantidade de HCO_3^- no sangue ($\approx 24\text{mEq/L}$) e, em segundo lugar, a concentração de HCO_3^- pode ser regulada pelos rins (de acordo com as taxas de excreção e reabsorção), enquanto a concentração de H_2CO_3 pode ser regulada pelos pulmões (de acordo com a taxa de ventilação). Como a concentração de sal (HCO_3^-) e ácido (H_2CO_3) pode ser regulada, diz-se que o sistema $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ é um sistema aberto (Cunningham, 2002). Dois factores adicionais multiplicam a capacidade funcional do sistema tampão de bicarbonato. Primeiro, o bicarbonato é gerado nos rins à medida que os túbulos distais acidificam a urina. Segundo, o organismo possui um grande armazenamento de tampão bicarbonato na forma de bicarbonato e carbonato no esqueleto (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006).

O sistema tampão $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ também tem grande valor para os clínicos, pois os seus componentes podem ser facilmente medidos no laboratório e utilizados para diagnosticar alterações no equilíbrio ácido-base. Não é necessário medir todos os componentes de todos os sistemas tampão para fazer tais diagnósticos (Cunningham, 2002; Latimer et al., 2003). A equação de Henderson-Hasselbach para o sistema $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ é a seguinte:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0,03 \times \text{pCO}_2]} \right)$$

Um pH sanguíneo normal requer uma razão $[\text{HCO}_3^-] / [0,03 \times \text{pCO}_2]$ de 20:1. Um aumento ou diminuição desta proporção, aumenta ou diminui o pH, respectivamente (Cunningham, 2002; Latimer et al., 2003).

Outros sistemas tampão importantes são as proteínas plasmáticas, sobretudo a hemoglobina como foi dito atrás. As proteínas plasmáticas também actuam como tampões em virtude dos seus grupos terminais de amino e carboxilo, que pode receber e fornecer protões, respectivamente (Cunningham, 2002).

Enquanto que a hemoglobina e o bicarbonato constituem a fonte mais imediatamente disponível de tampões para evitar alterações drásticas no pH sanguíneo, tampões intracelulares em tecidos corporais, exceptuando o sangue, constituem outra grande reserva de capacidade de tamponamento. Para entrar nas células, o ião hidrogénio deve ser trocado com outros catiões, como o sódio ou potássio. Uma vez no interior da célula, o ião hidrogénio é tamponado por aminoácidos, péptidos e proteínas, e por fosfatos orgânicos (Rose, 1994; Cunningham, 2002).

Quando o pH corporal é ameaçado por uma alteração na produção ou eliminação de iões H^+ , a primeira linha de defesa é feita pelos tampões no sangue e nos tecidos (tampões extra e intracelulares). Entretanto, os tampões estão apenas a prevenir alterações graves no pH, uma vez que eles não podem corrigir o problema aumentando ou diminuindo a eliminação dos iões H^+ , ou substituindo a capacidade tampão perdida. São os pulmões e os rins que, por fim, devem corrigir a carga de iões hidrogénio. O pH deve, então, ser corrigido por ajustes na ventilação e/ou por alterações na função renal (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

As alterações na ventilação podem ajustar rapidamente a pCO_2 (pressão parcial de CO_2 sanguínea) e, conseqüentemente, alterar o pH (Latimer et al., 2003; DiBartola, 2006). Nos pulmões, o CO_2 deixa o sangue e o pH sobe. Por estes motivos o sangue venoso é mais ácido que o sangue arterial. Normalmente, os pulmões eliminam o CO_2 com a mesma rapidez com que ele é produzido pelos tecidos, de tal forma que a pressão parcial arterial de CO_2 ($paCO_2$) e o pH do sangue arterial permanecem relativamente constantes. Os pulmões podem produzir alterações rápidas no pH sanguíneo aumentado ou diminuído a rapidez de eliminação do CO_2 (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006). Quando a ventilação aumenta em relação à produção de CO_2 (hiperventilação), a $paCO_2$ diminui, a proporção $[HCO_3^-] / [0,03 \times pCO_2]$ aumenta e o pH aumenta. Ao contrário, quando a ventilação diminui em relação à produção de CO_2 (hipoventilação), a $paCO_2$ aumenta, a proporção $[HCO_3^-] / [0,03 \times pCO_2]$ diminui e o pH diminui (Cunningham, 2002; Latimer et al., 2003).

Se a concentração de iões H^+ sanguíneos aumentar, com conseqüente diminuição do pH, a frequência de ventilação aumenta de forma reflexa, e a tensão de dióxido de carbono e a concentração de ácido carbónico reduzem, corrigindo parcialmente o pH (Laski & Kurtzman, 1996).

O equilíbrio ácido-base requer que o ácido em excesso seja excretado e que novo bicarbonato seja adicionado para repôr a concentração plasmática de bicarbonato e os tampões de reserva do organismo. Embora os tampões e o sistema respiratório possam estabilizar o pH sanguíneo, são,

no entanto, os rins os responsáveis pela excreção efectiva dos protões H^+ em excesso (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

As duas tarefas principais do rim no que diz respeito ao equilíbrio ácido-base são a de reabsorver praticamente todo o bicarbonato filtrado no glomérulo a nível do túbulo proximal, e a de regenerar o bicarbonato através da excreção de ácido nos túbulos distais e túbulos colectores (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006). Os rins são capazes de eliminar ácido através da excreção tubular de H^+ , sobretudo ao nível dos túbulos proximais e túbulos colectores. Estes dois segmentos actuam de forma diferente para excretar o excesso de ácido. Esta é conseguida através da actividade de enzimas e transportadores que promovem especificamente o transporte de H^+ a partir das células epiteliais para o fluido tubular, combinada com a presença de tampões que minimizem o aumento da concentração de H^+ nesse fluido (Cunningham, 2002).

Os principais transportadores responsáveis pela excreção de H^+ na membrana apical são o anti-transportador Na^+/H^+ , a bomba H^+ -ATPase e a bomba H^+/K^+ -ATPase. O anti-transportador Na^+/H^+ é o principal mecanismo de excreção de H^+ no túbulo proximal. Este segmento tem uma capacidade muito grande de excreção de protões H^+ e de reabsorção de bicarbonato, no entanto, essa capacidade não é significativamente influenciada pelo estado fisiológico do animal, uma vez que o túbulo proximal reabsorve HCO_3^- e excreta H^+ independentemente das concentrações plasmáticas de HCO_3^- e do pH sanguíneo. De facto, a quantidade de H^+ excretado e a quantidade de HCO_3^- reabsorvido parecem ser, de um modo geral, determinados pela concentração intraluminal de tampões e não propriamente pela necessidade de conservar, ou excretar, ácido e base do organismo. A bomba H^+ -ATPase e a bomba H^+/K^+ -ATPase, actuam sobretudo nos túbulos distais e nos túbulos colectores (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

O bicarbonato é livremente filtrado nos glomérulos, e o túbulo renal proximal deve reabsorver a maioria desse bicarbonato para que possa haver manutenção do equilíbrio ácido-base (DiBartola, 2006). Se quantidades elevadas de bicarbonato forem filtradas no glomérulo, maior será a quantidade de bicarbonato a chegar às porções mais distais do túbulo proximal, onde continuará a ocorrer reabsorção. À saída do túbulo proximal já cerca de 85% do bicarbonato filtrado terá sido reabsorvido. Alguns factores interferem com as funções do túbulo proximal no equilíbrio ácido-base como a angiotensina II, que estimula a excreção de H^+ pelos túbulos proximais, a hormona paratiróide (PTH) que diminui a reabsorção tubular de fluido e bicarbonato, a hipocalémia, que estimula a reabsorção de bicarbonato, os próprios níveis plasmáticos de bicarbonato que, estando aumentados, criam um gradiente de concentração que se opõe à saída do bicarbonato intracelular para o fluido intersticial, o excesso de dióxido de carbono sanguíneo que diminui o pH das

células tubulares e estimula a excreção de H^+ e a reabsorção de bicarbonato, e ainda, a diminuição do CO_2 sanguíneo que conduz à diminuição da excreção de H^+ (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006).

Os túbulos distais e os túbulos colectores têm um papel muito importante no equilíbrio ácido-base. É a taxa de excreção de ácido pelos túbulos colectores que determina o pH final da urina. O pH normal da urina dos carnívoros varia, geralmente, entre 5,5 e 7,5. O túbulo colector é o responsável pela capacidade de excreção de urina com um pH marcadamente diferente daquele verificado no plasma (Cunningham, 2002).

Os túbulos colectores tanto podem reabsorver como excretar bicarbonato. Em condições normais os túbulos distais reabsorvem todo o bicarbonato que aí chega (< 25% do bicarbonato filtrado), e ainda excretam ácido que vai interagir com tampões urinários. Os túbulos colectores reabsorvem o bicarbonato pelo mesmo processo que os túbulos proximais, no entanto, não existe anidrase carbónica no lúmen dos segmentos distais dos nefrónios, pelo que a desidratação do ácido carbónico ocorre lentamente, acabando por dar origem a CO_2 que vai aparecer na urina. Deste modo, a capacidade de reabsorção de bicarbonato neste segmento dos nefrónios é menor que a verificada nos segmentos proximais, sobretudo nos casos em que a quantidade de bicarbonato que chega aos túbulos distais se encontra aumentada (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006). Animais com excesso de bases conseguem excretar bicarbonato pelas células intercaladas de tipo B, através das membranas apicais por meio de anti-transportadores de Cl^-/HCO_3^- . Assim, a excreção de bicarbonato também depende dos níveis de Cl^- que chegam aos segmentos distais dos nefrónios (Laski & Kurtzman, 1996). A principal função da bomba de H^+/K^+ -ATPase presente nas células dos túbulos colectores, é provavelmente a reabsorção de K^+ em situações de baixos níveis de potássio no organismo, e não a manutenção do equilíbrio ácido-base (Rose, 1994). A actividade desta bomba está, portanto, aumentada nas situações de hipocalcemia, e a sua contribuição para a acidificação urinária aumenta nesta situação (Cunningham, 2002).

Como já foi dito, a excreção de ácido nos túbulos colectores é da responsabilidade das células intercaladas de tipo A. Nestas, a H_2O intracelular combina-se com o CO_2 , formando H_2CO_3 e depois H^+ e HCO_3^- , sob a acção da anidrase carbónica intracelular. O H^+ é excretado para o fluido tubular pelas bombas de H^+ -ATPase e de H^+/K^+ -ATPase, localizadas na membrana apical (Cunningham, 2002). Como o ácido excretado nos túbulos distais é gerado a partir de reacções que envolvem o ácido carbónico, a excreção de ácido resulta na produção de bicarbonato adicional que vai para o fluido intersticial e depois para a circulação sanguínea, podendo, assim ser conservado no organismo (Laski & Kurtzman, 1996).

Assim, nas células dos túbulos renais, quando a $p\text{CO}_2$ está alta (pH sanguíneo diminuído), a reacção $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$, está orientada para a direita, produzindo mais iões H^+ para excreção no lúmen tubular, e HCO_3^- para retorno ao sangue. Quando a $p\text{CO}_2$ está baixa (pH sanguíneo aumentado), a eliminação de ião hidrogénio e, conseqüentemente, a reabsorção de HCO_3^- , diminuem (Cunningham, 2002). Desta forma os rins conseguem contribuir para a manutenção do equilíbrio ácido-base. No entanto, os rins não contribuem para essa manutenção apenas pela excreção de protões H^+ no fluido tubular e pela reabsorção de bicarbonato. Contribuem também através da produção e excreção de ião NH_4^+ (Bonagura & Kirk, 1995; Cunningham, 2002). O metabolismo da amónia é crítico para a adaptação renal à acidose e para a excreção diária de ácidos. As células do túbulo renal proximal reabsorvem o aminoácido glutamina e geram iões amónia através de uma reacção de desaminação por acção da glutaminase. Os produtos finais da reacção são a amónia e o ácido carboxílico, que pode entrar no “ciclo de Krebs” e eventualmente tornar-se fonte de novos iões bicarbonato. Portanto, a amoniogénese gera bicarbonato. A amónia produzida é excretada para o fluido tubular, saindo das células através do anti-transportador de Na^+/H^+ na membrana apical, substituindo o protão H^+ nessa troca. Mais tarde, aquela volta a ser reabsorvida a partir do lúmen tubular e, já no fluido intersticial medular, forma-se amoníaco que se difunde pela membrana apical de volta ao lúmen tubular onde vai funcionar como tampão de iões H^+ (Laski & Kurtzman, 1996; Cunningham, 2002; DiBartola, 2006). Na acidose, a actividade da glutaminase aumenta, resultando num aumento da produção de amónia, aumentando a capacidade de tamponamento do fluido tubular renal e portanto a um aumento da capacidade renal de eliminar iões H^+ (Bonagura & Kirk, 1995; Cunningham, 2002; DiBartola, 2006).

As funções ácido-básicas do tracto gastrointestinal incluem a excreção de ácido pelo estômago, a excreção de bicarbonato pelo duodeno, a reabsorção de bicarbonato pelo jejuno, e a excreção de bicarbonato pelo íleo e cólon. O bicarbonato também é excretado na bÍlis e pelo pâncreas. As excreções e reabsorções totais são reguladas por uma variedade de factores, mas o equilíbrio ácido-base tem poucos efeitos sobre os transportes a nível gastrointestinal. Devido à constante excreção de ácidos e de bases em vários pontos do tracto gastrointestinal, as doenças gastrointestinais resultam frequentemente em alterações ácido-básicas (Laski & Kurtzman, 1996). As quatro principais alterações ácido-básicas primárias são a acidose e alcalose respiratórias e a acidose e alcalose metabólicas. Estas quatro alterações podem ocorrer isoladamente, formando uma alteração ácido-básica simples, ou em combinação, originando alterações ácido-básicas mistas (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006).

A acidose corresponde ao aumento do total de ácidos ou à diminuição do total de bases corporais. A alcalose expressa-se pela diminuição no total de ácidos corporais ou pelo aumento do total de bases (Laski & Kurtzman, 1996). Os termos acidemia e alcalemia comparam o pH sanguíneo de um animal com o pH considerado normal, de aproximadamente 7,4. Um pH abaixo de 7,4 corresponde a acidemia, e um pH acima de 7,4 corresponde a alcalemia (Cunningham, 2002; Latimer et al., 2003). Portanto, é necessário ter em atenção que a acidemia refere-se apenas à presença de um pH sanguíneo anormalmente baixo, enquanto que a acidose diz respeito ao aumento de ácidos totais ou à diminuição de bases totais. Já a alcalemia diz respeito apenas à presença de um pH sanguíneo anormalmente alto, enquanto que a alcalose diz respeito ao aumento de bases totais ou à diminuição de ácidos totais (Laski & Kurtzman, 1996; Latimer et al., 2003). Portanto, a acidose e alcalose podem co-existir num mesmo indivíduo, mas a alcalemia e acidemia são mutuamente exclusivas. No entanto, um paciente com alcalemia pode ter uma acidose concorrente, e um paciente com acidemia pode ter uma alcalose concorrente, isto devido aos mecanismos compensatórios (Laski & Kurtzman, 1996).

O termo “compensação” descreve um processo pelo qual o organismo reage a uma alteração ácido-básica primária (Laski & Kurtzman, 1996; Latimer et al., 2003; DiBartola, 2006). A compensação passa sempre por dois sistemas: as alterações metabólicas que são compensadas por respostas respiratórias, e alterações respiratórias que são compensadas por respostas metabólicas (Laski & Kurtzman, 1996).

Ao se diagnosticar e tratar alterações ácido-básicas, é importante lembrar que existe uma entidade primária que provocou a alteração no pH sanguíneo que é seguida de alterações compensatórias por parte do organismo. O clínico terá de perceber quais são as alterações devidas a mecanismos compensatórios, e as que são devidas à doença primária. As entidades primárias são a acumulação excessiva ou eliminação excessiva de dióxido de carbono (alterações respiratórias) ou acumulação excessiva ou eliminação de ácidos fixos (alterações metabólicas) (Cunningham, 2002).

A acidose e a alcalose prejudicam a fisiologia cardiovascular, o metabolismo ósseo e muscular, e ainda a oxigenação dos tecidos (Laski & Kurtzman, 1996).

Visto que a acidose metabólica é a alteração ácido-básica de maior interesse para o âmbito deste trabalho, será seguidamente feita uma revisão apenas sobre este tema, e não sobre as restantes possíveis alterações do equilíbrio ácido-base (alcalose metabólica, acidose respiratória e alcalose respiratória).

A acidose metabólica é a alteração ácido-básica mais comum e é causada por acumulação de ácidos fixos ou perda de base tampão, o que diminui o pH sanguíneo (Cunningham, 2002; DiBartola, 2006). A perda de base tampão dá origem a um déficit de base e a depleção de HCO_3^- diminui a proporção $[\text{HCO}_3^-] / [0,03 \times \text{pCO}_2]$, diminuindo o pH (Cunningham, 2002).

O termo “acidose metabólica” não implica necessariamente a presença ou ausência de uma alteração no pH sanguíneo, uma vez que a presença de compensação respiratória ou a presença de uma segunda alteração ácido-básica primária pode resultar num pH normal ou próximo do normal (Laski & Kurtzman, 1996).

A não ser que haja uma doença pulmonar coexistente, a acidose metabólica é parcialmente compensada por um aumento da ventilação, que vai levar ao decréscimo do pCO_2 sanguíneo, por eliminação de CO_2 , restituindo a proporção $[\text{HCO}_3^-] / [0,03 \times \text{pCO}_2]$ e aumentando o pH para níveis normais (Laski & Kurtzman, 1996; Cunningham, 2002; Latimer et al., 2003). Em cães, por cada decréscimo de 1 mEq/L na concentração plasmática de bicarbonato, ocorre um decréscimo de aproximadamente 0,7 mmHg na pCO_2 (Tilley & Smith, 2003; DiBartola, 2006).

A compensação respiratória da acidose metabólica é, necessariamente, incompleta e existe um limite para ela. O pCO_2 raramente desce abaixo de 12 mmHg nas situações de compensação (Laski & Kurtzman, 1996). A diminuição no pH que acompanha a acidose metabólica é um estímulo para a ventilação. A diminuição do pH estimula tanto os quimiorreceptores centrais como os periféricos que controlam a respiração, resultando num aumento da ventilação alveolar. Esta caracteriza-se principalmente por um aumento do volume tidal, e não tanto por um aumento da frequência respiratória. A diminuição das concentrações de CO_2 resultante do aumento da ventilação, induz um aumento no pH intracelular das células tubulares renais, o que leva à diminuição da excreção de H^+ pelos túbulos, acabando por se obter uma resposta oposta à desejada aquando de acidose metabólica (Rose, 1994). O mecanismo compensatório é, então, interrompido.

Geralmente, os valores dos gases sanguíneos na acidose metabólica compensada incluem um decréscimo do bicarbonato sanguíneo, uma pCO_2 baixa e algum grau de decréscimo do pH (Laski & Kurtzman, 1996; Latimer et al., 2003).

A restituição final do equilíbrio ácido-base requer a recuperação da base esgotada, pelo rim ou por fluidoterapia intravenosa contendo tampões, como o bicarbonato.

Para se fazer o diagnóstico diferencial das causas de acidose metabólica (tabela nº 1) é necessário fazer a medição dos gases sanguíneos (gasimetria) e a determinação do “anion gap” (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006).

O “anion gap” corresponde à diferença entre a soma dos aniões séricos mensuráveis e a soma dos catiões séricos mensuráveis. A equação é a seguinte:

$$\text{“anion gap”} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

O cálculo do “anion gap” é importante uma vez que a acidose metabólica pode ser dividida em acidose metabólica hiperclorémica (com “anion gap” normal) e acidose metabólica com “anion gap” aumentado. Para cada uma delas existem diversas causas possíveis (Laski & Kurtzman, 1996; Latimer et al., 2003; DiBartola, 2006).

Para diagnosticar uma acidose é crítico demonstrar não apenas o decréscimo no bicarbonato, mas também a presença de um pH baixo (Laski & Kurtzman, 1996), pois concentrações plasmáticas baixas de HCO_3^- não são diagnósticas de acidose metabólica, uma vez que aquelas também podem resultar da compensação renal de uma alcalose respiratória crônica. Estas alterações podem ser facilmente distinguidas pela medição do pH sanguíneo, que será maior na situação de alcalose respiratória e menor na acidose metabólica (Rose, 1994).

Tabela nº 1: Causas de acidose metabólica (adaptado de Rose, 1994; Laski & Kurtzman, 1996; Villier & Blackwood, 2005 e DiBartola, 2006)

<u>Com aumento do “anion gap”</u>	Azotemia ou uremia; acidose láctica; cetoacidose; toxicidade (metanol, etilenoglicol, salicilatos)
<u>Com “anion gap” normal</u>	Diarreia grave; fístula pancreática; divertículo urinário; ingestão de ácido; insuficiência renal em fase inicial; acidose renal tubular (proximal e distal); inibidores da anidrase carbónica; agentes acidificantes; alimentação parenteral em excesso; re-hidratação endovenosa muito rápida; diabetes mellitus não-cetoacidótica

A acidose metabólica hiperclorémica, ou com “anion gap” normal, ocorre em qualquer situação clínica onde o rim é capaz de excretar o ácido acumulado, ou onde a diminuição do HCO_3^- é equilibrada pelo aumento do cloro (Villier & Blackwood, 2005). O consumo de bicarbonato nos processos de tamponamento reduz a concentração de bicarbonato, enquanto a concentração de cloro aumenta (Laski & Kurtzman, 1996). Portanto, não ocorre alteração do “anion gap”, uma vez que a substituição de HCO_3^- extracelular por Cl^- intracelular permite que a soma dos aniões ($[\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]$) séricos se mantenha constante. Esta alteração do equilíbrio ácido-base é

designada de hiperclorémica precisamente devido ao aumento das concentrações plasmáticas de Cl^- que dela resultam (Rose, 1994).

A diarreia é a causa mais comum de acidose metabólica hiperclorémica. Outra causa de acidose hiperclorémica é a acidose renal. As falhas na acidificação urinária ou nos mecanismos de reabsorção de bicarbonato a nível renal, resultam em acidose metabólica hiperclorémica. A grande variedade de formas como os rins podem falhar nestas funções são colectivamente conhecidas como acidose renal. Esta pode ser verdadeira, resultante de insuficiência renal, ou devida a disfunções tubulares, designando-se de acidose renal tubular (ART), que pode ser proximal (ARTP) ou distal (ARTD) (Laski & Kurtzman, 1996).

A forma mais comum de acidose como resultado de defeito renal na excreção de ácidos é a acidose presente em animais com insuficiência renal grave, que não resulta de disfunção tubular propriamente dita. O principal problema nestes casos de insuficiência renal é a ocorrência de um decréscimo tanto no total de tampões na urina como no volume urinário, o que conduz a que menos ácido seja excretado. Como resultado, os ácidos são retidos no organismo e a acidose e acidemia surgem. A falha no metabolismo da amónia também é causa de acidose devida a insuficiência renal (Bonagura & Kirk, 1995; Laski & Kurtzman, 1996).

A ARTP, ou ART de tipo II, em humanos pode ocorrer de forma isolada, ou associada à síndrome de Fanconi (Soriano, 1996; Laski & Kurtzman, 1996). Mas no caso dos cães tem sido apenas descrita como fazendo parte daquela síndrome, e não está descrita a forma isolada de ARTP nesta espécie (Laski & Kurtzman, 1996; Tilley & Smith, 2003). A ARTP resulta da incapacidade dos túbulos proximais em reabsorver o bicarbonato a partir do filtrado glomerular, ocorrendo por isso perdas excessivas deste ião pela urina (Rose, 1994; Laski & Kurtzman, 1996; Ettinger & Feldman, 2005; DiBartola, 2006).

Na ARTD, ou ART clássica ou de tipo I, existe acidose metabólica hiperclorémica e hipocalémica. Duas alterações são clinicamente aparentes nestes casos; primeiro, a incapacidade de excretar ácidos na presença de acidemia, e segundo, a incapacidade de reter o potássio. Existe ainda um outro tipo de ARTD, que se caracteriza por ser uma acidose metabólica hiperclorémica e hipercalémica (Rose, 1994; Laski & Kurtzman, 1996; Ettinger & Feldman, 2005; DiBartola, 2006).

As alterações ácido-básicas afectam os níveis plasmáticos de cálcio, fósforo e potássio. A acidemia aumenta a dissociação de fosfato de cálcio, aumentando o cálcio ionizado presente no sangue, permitindo também uma maior dissociação do cálcio a partir de proteínas plasmáticas. Os

efeitos da acidose na dissociação dos sais de cálcio estendem-se aos ossos (Laski & Kurtzman, 1996).

Quando o organismo é incapaz de excretar o excesso de ácido, um decréscimo mais acentuado das concentrações de HCO_3^- plasmática é prevenido através do tamponamento do excesso de ácido, principalmente através de tampões ósseos, isto é, do bicarbonato, do carbonato e do fosfato. A contribuição de bicarbonato e carbonato a partir do esqueleto é significativa. Neste processo ocorre libertação de cálcio do osso e conseqüente excreção urinária deste. Este balanço negativo de cálcio nestas situações pode ser revertido recorrendo à terapia com base, mas se não for tratado, a perda de cálcio durante um longo período de tempo pode dar origem a osteomalácia (Rose, 1994). Os tampões ósseos são utilizados na acidose aguda e crónica. Os riscos a longo prazo desta utilização são a desmineralização óssea. A curto prazo ocorre hipercalciúria uma vez que a excreção de cálcio urinário aumenta rapidamente em situação de excesso de ácido do metabolismo, devido à mobilização daqueles tampões ósseos (Laski & Kurtzman, 1996).

ETIOLOGIA

A síndrome de Fanconi é hereditária (primária) na maioria dos casos, particularmente em Basenjis (figura nº 2) ocorrendo em cerca de 10 a 30% dos animais desta raça (Ettinger & Feldman, 2005). A síndrome de Fanconi hereditária ocorre mais raramente noutras raças, como os Norwegian elkhounds, Shetland sheepdogs e Schnauzers (Kirk, 1989; Meyer et al., 1992; Leib & Monroe, 1997; Gough & Thomas, 2004; DiBartola, 2006), tendo também já sido descrita ocasionalmente em Labradores Retrievers (Ettinger & Feldman, 2005; Villier & Blackwood, 2005).

De um modo geral, a sua incidência parece ser ligeiramente superior nas fêmeas com cerca de 56% de indivíduos afectados (Bovee, 2003). Nos Basenjis, as fêmeas são mais afectadas numa proporção de cerca de 3 para 1 (Dunn, 1999).

O padrão de transmissão genético não é totalmente conhecido mas, no entanto, parece ser consistente com um padrão autossómico recessivo (Kirk, 1989; Bovee, 2003; Ettinger & Feldman, 2005) e já estão identificados marcadores de ADN para o gene mutante responsável pela ocorrência da doença. Os marcadores de ADN são segmentos de ADN facilmente detectáveis, que estão estritamente ligados a genes específicos. A situação mais desejável é aquela em que os genótipos dos animais podem ser determinados no próprio sítio da mutação que causa a doença, isto é, no gene mutante. No entanto, se o gene em si não é conhecido, o melhor que se pode conseguir é detectar e identificar marcadores ligados a esse gene (Nicholas, 1999).

O termo “autossômico” significa que a mutação que causa a doença se localiza num cromossoma somático, e não num cromossoma sexual. O termo “recessivo” indica que um animal afectado é homozogótico para o gene mutante. A maioria das doenças genéticas descritas em cães é



Figura nº 2: Cães de raça Basenji

(Fonte: <http://www.breederretriever.com/photopost/data/556/medium/Basenji-131.JPG>)

autossômica recessiva (Layssol, Queau & Lefebvre, 2007).

A síndrome pode também ser adquirida. Esta forma adquirida da doença pode ser resultante de qualquer substância ou situação que altere o metabolismo tubular renal e condicione os mecanismos de transporte. As principais causas são os efeitos tóxicos de metais pesados; fármacos; químicos como o lisol e o ácido maleico. As doenças concorrentes, como o rim poliquístico e as neoplasias, incluindo o mieloma

múltiplo, também podem causar aquela síndrome (Davis et al., 2004).

Também já foi descrita a ocorrência de síndrome de Fanconi secundário a hipoparatiroidismo primário e a intoxicação por etilenoglicol (Tilley & Smith, 2003; Ettinger & Feldman, 2005; DiBartola, 2006).

Tabela nº 2: Causas de síndrome de Fanconi (adaptado de Kirk, 1989)

Hereditárias: Basenji; Norwegian elkhound; Shetland sheepdog; Schnauzer

Adquiridas:

Intoxicação por metais pesados – chumbo; mercúrio; cádmio; urânio

Fármacos – gentamicina; cefalosporinas; cisplatina; salicilatos

Químicos – lisol; ácido maleico; etilenoglicol

Neoplasias – mieloma múltiplo

Rim poliquístico

FISIOPATOLOGIA

A síndrome de Fanconi é uma patologia que afecta os túbulos renais proximais, causando deficiências na reabsorção de sódio, potássio, fosfato, glicose, cálcio, bicarbonato, aminoácidos, algumas proteínas e vitaminas (Leib & Monroe, 1997; Davis et al., 2004). Esta síndrome pode levar a alterações no equilíbrio ácido-base que podem ser fatais (Davis et al., 2004). Tem sido documentado uma grande variação no tipo e gravidade dos defeitos de reabsorção tubular entre

os cães doentes, não tendo todos o mesmo grau de deficiências nessa reabsorção (Lees, 1996; Yerley et al., 2004). Alguns destes são capazes de manter os perfis bioquímicos séricos normais, enquanto outros acabam por desenvolver alterações como a hipocalemia, hipofosfatemia e hipocalcemia, que podem ocorrer isoladamente ou em combinação, e mesmo acidose metabólica (Yerley et al., 2004).

O mecanismo do defeito tubular proximal é desconhecido na maioria dos casos, e pode mesmo variar entre as formas hereditária e adquirida da doença (Davis et al., 2004). A deficiência pode ser causada por falha na geração do gradiente de concentração de sódio nas células tubulares proximais resultante de deficiências nas bombas de Na^+/K^+ -ATPase presentes nas membranas basolaterais, um defeito generalizado da membrana celular, ou um defeito metabólico (Kirk, 1989; Davis et al., 2004). Portanto, existem três mecanismos propostos para a falha na reabsorção normal dos vários solutos na síndrome de Fanconi. O primeiro corresponde a um defeito em todos os sistemas de transporte (co-transporte, anti-transporte e difusão passiva), resultante de uma falha na geração do gradiente de concentração de sódio, da qual são dependentes para funcionar correctamente, por deficiência nas bombas de Na^+/K^+ - ATPase (figura nº 3) (Soriano, 1996; Davis et al., 2004; DiBartola, 2006).

O segundo mecanismo proposto é o de um defeito no metabolismo das células dos túbulos renais proximais que diminui a quantidade de ATP disponível para utilizar nos sistemas de transporte. Como consequência, ocorre um aumento dos níveis intracelulares de sódio, impedindo a formação de um gradiente de concentração essencial para os transportes normais (Soriano, 1996; Davis et al., 2004).

Finalmente, um terceiro mecanismo proposto é o de um defeito na

própria estrutura física da membrana apical das células epiteliais dos túbulos renais proximais, alterando o processo normal de reabsorção dos solutos a partir do lúmen (Davis et al., 2004).

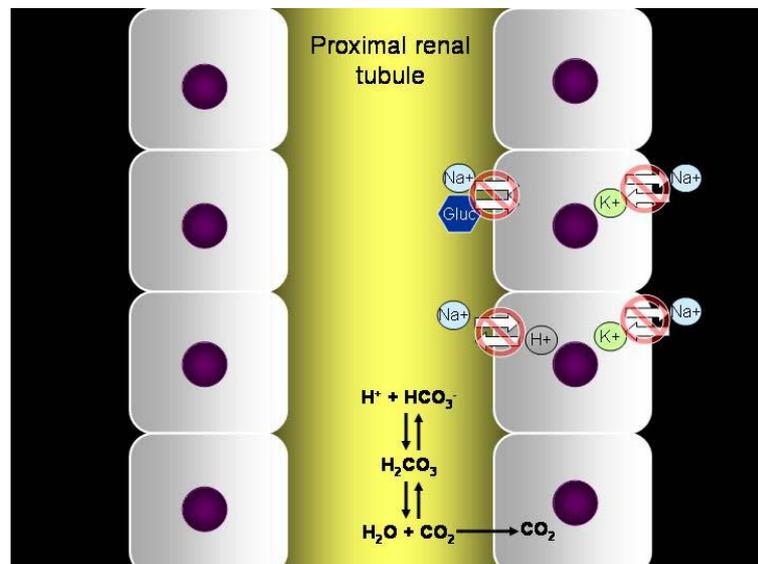


Figura nº 3: Ilustração da teoria de falha no mecanismo de geração do gradiente de concentração de sódio por deficiência na função das bombas de Na^+/K^+ -ATPase na membrana basolateral

(Fonte: http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/davis/davis_figures_gallery/pages/fig.%203.htm)

Seja qual for o mecanismo envolvido, ocorre uma retenção de sódio e outros solutos no lúmen tubular, que vão ser perdidos na urina. É preciso, contudo, ter em atenção que os defeitos não impedem completamente o funcionamento dos sistemas de transporte, mas que apenas diminuem a sua eficácia (Davis et al., 2004).

Para todos os sistemas de transporte (co-transporte e anti-transporte) existe um nível máximo de solutos, até ao qual os transportadores conseguem funcionar de forma apropriada, e que é designado de “máximo de transporte” (Tm). Uma vez ultrapassado este Tm, o excesso de soluto não é reabsorvido e perde-se na urina. Na síndrome de Fanconi, o Tm está diminuído para os vários solutos. O grau em que este Tm se encontra diminuído, varia entre os indivíduos doentes, e mesmo nas diferentes fases em que a doença se encontra (Tabela nº 3) (Davis et al., 2004).

Tabela nº 3: Diferenças na reabsorção tubular de alguns solutos entre cães saudáveis e cães com síndrome de Fanconi (adaptado de Davis et al., 2004)

Soluto	Cães saudáveis (% de reabsorção tubular)	Cães com síndrome de Fanconi (% de reabsorção tubular)
Glicose	100%	39-65%
Aminoácidos	97-100%	50-99%
Fosfato	90%	47-79%

O HCO_3^- é reabsorvido nos túbulos renais proximais na dependência da capacidade de reabsorção de sódio neste local, uma vez que associada à entrada de sódio na célula tubular encontra-se a saída de protões H^+ para o lúmen (antitransporte Na^+/H^+) que irão unir-se com os aniões HCO_3^- para formar H_2CO_3 de modo a permitir a conservação de bicarbonato. Logo, estando esta reabsorção de sódio comprometida nos cães com síndrome de Fanconi, seja por que mecanismo for, a reabsorção de bicarbonato está também comprometida. A não-reabsorção de bicarbonato vai fazer com que se estabeleça um ambiente de electronegatividade intraluminal que vai dificultar ainda mais a reabsorção normal de sódio, uma vez que este tende a ficar no lúmen para contrariar a negatividade aí existente (Rose, 1994; DiBartola, 2006).

A deficiência na reabsorção tubular proximal de bicarbonato que se verifica nesta doença, pode resultar em ARTP, devido às conseqüentes perdas excessivas deste anião na urina (Kirk, 1989; DiBartola, 2006). Contudo, a acidificação que ocorre nos segmentos mais distais dos nefrónios encontra-se intacta. Infusões de bicarbonato suficientes para restabelecer os níveis plasmáticos normais deste anião, demonstraram que o defeito está no decréscimo na taxa de reabsorção

máxima de bicarbonato pelos túbulos (Laski & Kurtzman, 1996). As consequências destas perdas a partir dos túbulos proximais são a acidose e acidemia, e ainda, porque o bicarbonato chega em grandes quantidades aos túbulos distais, perda de potássio pela urina devido à carga negativa gerada no interior do lúmen, que facilita a saída do K^+ das células para o fluido tubular (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006). Portanto, a presença de um defeito significativo na reabsorção de bicarbonato pode também levar à ocorrência de hipocalemia, pois a bicarbonatúria vai aumentar a excreção tubular distal de potássio (Kirk, 1989; Soriano, 1996; DiBartola, 2006).

O facto de a acidemia não se agravar demasiado na ARTP deve-se, provavelmente, ao facto de se manter uma capacidade de reabsorção intacta nos segmentos distais dos nefrónios. Em algumas experiências efectuadas, utilizando um inibidor da anidrase carbónica, verificou-se que a reabsorção de bicarbonato era bloqueada em cerca de 80% nos túbulos proximais, mas apenas 30% do HCO_3^- filtrado aparecia na urina, devido a um aumento na reabsorção nos segmentos distais (Rose, 1994).

Os tipos I e II de ART, isto é, a ART distal e proximal, respectivamente, podem ser diferenciados avaliando a resposta ao aumento das concentrações plasmáticas de HCO_3^- , recorrendo a infusões de bicarbonato de sódio. O pH urinário e a fracção de excreção de HCO_3^- vão manter-se constantes na ART tipo I, pelo contrário, vão aumentar bastante na ART tipo II, uma vez que o limite máximo de reabsorção de HCO_3^- nos túbulos proximais é excedido. Na ART tipo II, a reabsorção de HCO_3^- nos túbulos proximais está diminuída, pois a capacidade de reabsorção máxima dos túbulos está diminuída. Se, por exemplo, apenas 17 mEq/L de bicarbonato do filtrado glomerular pode ser reabsorvido, então, o HCO_3^- vai perder-se na urina, até que a concentração plasmática de HCO_3^- atinja 17 mEq/L. Nesta altura, todo o bicarbonato filtrado pode ser reabsorvido e atinge-se um estado de equilíbrio (Rose, 1994).

Nas situações em que ocorre ARTP, a acidose metabólica é hiperclorémica (“anion gap” normal) e o pH urinário atinge valores que podem ser bastante baixos ($< 5,5$) à medida que as concentrações de bicarbonato plasmático diminuem e a acidose se agrava.

Num cão saudável, em equilíbrio ácido-base, a maior parte dos iões bicarbonato na urina são convertidos, nos túbulos proximais, em ácido carbónico ($HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$) que é depois convertido em H_2O e CO_2 pela anidrase carbónica presente na bordadura em escova da membrana apical das células epiteliais tubulares. O CO_2 formado difunde-se rapidamente para o interior das células tubulares e é desta forma que o organismo conserva o bicarbonato. O ião hidrogénio necessário para formar o ácido carbónico no lúmen tubular é fornecido pelo anti-transportador Na^+/H^+ que, num animal normal, tem um T_m suficientemente elevado para permitir

a conservação de bicarbonato necessário ao organismo (Davis et al., 2004; DiBartola, 2006). No entanto, num cão com síndrome de Fanconi, o Tm do anti-transportador Na^+/H^+ está diminuído, uma vez que a reabsorção de sódio está diminuída nesta síndrome, como resultado, menos iões H^+ são excretados para o lúmen e, assim, menos bicarbonato é conservado. Ocorre, então, bicarbonatúria com produção de urina alcalina (Davis et al., 2004).

A perda de bicarbonato na urina, vai fazer com que os níveis de bicarbonato plasmáticos diminuam até atingir um nível suficientemente baixo que permita a reabsorção completa por parte dos sistemas de transporte, deixando, assim, de se formar urina alcalina uma vez que não ocorre bicarbonatúria. A urina vai tornar-se ácida, devido à capacidade de excreção de protões H^+ inalterada ao nível dos segmentos distais dos nefrónios dos cães com esta doença (Davis et al., 2004).

A capacidade de produzir urina ácida é uma característica importante da síndrome de Fanconi. A bicarbonatúria normalmente causa alcalinúria, no entanto, a baixa concentração plasmática de bicarbonato, que se verifica devido às perdas renais, faz com que haja menor quantidade de bicarbonato no filtrado glomerular e, conseqüentemente, a reabsorção tubular proximal torna-se quase completa. Como a excreção de iões de hidrogénio no túbulo distal está intacta nos animais com a síndrome, a acidúria vai surgir nestes cães (Kirk, 1989).

Os cães afectados que apresentem acidose metabólica conseqüente às deficiências de reabsorção nos túbulos proximais de bicarbonato, que levam a perdas urinárias excessivas deste anião, podem desenvolver um mecanismo compensatório respiratório. Como foi referido anteriormente, a resposta normal do organismo à perda de bicarbonato, com conseqüente diminuição da proporção $[\text{HCO}_3^-] / [0,03 \times \text{pCO}_2]$ e diminuição do pH sanguíneo, consiste no aumento da ventilação alveolar para eliminar o CO_2 , com o objectivo de restabelecer os valores normais para a proporção $[\text{HCO}_3^-] / [0,03 \times \text{pCO}_2]$. Assim, ocorre diminuição dos níveis sanguíneos de CO_2 (Laski & Kurtzman, 1996; Gonto, 2003; DiBartola, 2006). Este mecanismo de compensação é, no entanto, insuficiente para normalizar o pH na síndrome de Fanconi, uma vez que as perdas de bicarbonato são constantes, havendo sempre decréscimo do pH por perda de base. Como já foi dito, o mecanismo de compensação respiratório das acidoses metabólicas é obrigatoriamente incompleto, isto é, ele acaba por ser interrompido. Não só porque existe um limite para o decréscimo da pCO_2 mas também porque se passa a obter uma resposta, a nível renal, contrária à desejada, uma vez que as concentrações baixas de pCO_2 que resultam do aumento da ventilação alveolar, induzem um aumento no pH nas células tubulares renais, havendo, assim, diminuição da

excreção de prótons H^+ por parte destas com consequente conservação de ácido no organismo (Laski & Kurtzman, 1996).

Embora possa ser quase imperceptível, a compensação respiratória da acidose metabólica é um mecanismo que pode funcionar durante muitos meses antes de começar a falhar. Nesta fase, em que o mecanismo compensatório respiratório falha, o CO_2 volta a aumentar para níveis normais e o pH, que já se encontrava baixo, diminui ainda mais. Esta situação resulta numa acidose aguda e de elevada gravidade, que leva à insuficiência renal, falha multissistémica e, finalmente, morte. Portanto, é preciso ter em atenção que num animal que esteja num estado de compensação respiratória, os níveis de CO_2 podem baixar bastante, mesmo sem evidências visuais de taquipneia ou hiperventilação, sendo a medição do CO_2 num painel de gases sanguíneos uma ferramenta muito importante para definir a gravidade da doença, pois em fases mais avançadas o mecanismo de compensação respiratório já terá falhado e os níveis de CO_2 terão tendência a subir para níveis normais, enquanto que o pH diminui, podendo colocar o cão num estado potencialmente fatal de crise acidótica (Gonto, 2003).

Os sintomas resultantes do estado de acidose metabólica expressam-se por alterações nas funções pulmonares, cardiovasculares, neurológicas e musculoesqueléticas. Uma diminuição do pH arterial para valores abaixo de 7 a 7,1 pode predispor a arritmias ventriculares fatais e reduzir tanto a contractilidade cardíaca, como a resposta a catecolaminas. Os sintomas neurológicos descritos na acidose metabólica variam desde a letargia ao coma, contudo, estes sintomas parecem estar mais relacionados com o decréscimo no pH do fluido cerebrospinal do que propriamente com o do pH plasmático (Rose, 1994; DiBartola, 2006).

Outro mecanismo compensatório da acidose metabólica que o organismo dos cães com síndrome de Fanconi procura estabelecer, é o mecanismo compensatório renal. Este consiste na excreção de H^+ nos túbulos renais na tentativa de conservar HCO_3^- , formando H_2CO_3 , e de diminuir os níveis orgânicos de ácido. Contudo, este mecanismo apenas funciona por diminuir os prótons H^+ mas não por conservar bicarbonato, uma vez que a reabsorção deste no túbulo proximal está inerentemente comprometida, e no túbulo distal a sua reabsorção também não ocorre adequadamente devido à indisponibilidade de iões Cl^- para troca, uma vez que estes são reabsorvidos juntamente com o Na^+ através da bomba $Na^+/K^+/2Cl^-$ na membrana basolateral, ou por difusão passiva devido ao gradiente eléctrico estabelecido com a reabsorção de catiões Na^+ e pela presença de aniões HCO_3^- no fluido tubular, e ainda por não existir anidrase carbónica no lumen dos túbulos distais, ocorrendo consequentemente desidratação tardia do H_2CO_3 , e não havendo difusão de CO_2 para dentro da células tubulares por forma a se conservar HCO_3^- .

Portanto, a grande quantidade de bicarbonato que chega ao túbulo distal de animais com síndrome de Fanconi permite a conversão deste em ácido carbónico, a partir da união com prótons H^+ excretados nos túbulos. No entanto, a inexistência de anidrase carbónica intraluminal nesta porção do nefrónio, torna a desidratação rápida do H_2CO_3 impossível, logo, não ocorre difusão do CO_2 para o interior das células tubulares não havendo, assim, conservação de bicarbonato. Nesta situação, a desidratação lenta do H_2CO_3 leva à formação tardia de grandes quantidades de CO_2 que se detectam na urina (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006).

Uma vez que a capacidade de acidificação da urina está mantida nos segmentos distais dos nefrónios destes cães, o tamponamento dos prótons H^+ excretados é fundamental para evitar um declínio exagerado dos valores do pH urinário. Os iões bicarbonato, que chegam aos túbulos distais, fazem algum tamponamento dos ácidos no fluido tubular, ao se combinarem com os prótons H^+ e formando ácido carbónico. No entanto, outro mecanismo de tamponamento importante encontra-se alterado, nomeadamente, a amoniogénese. A não-reabsorção completa do aminoácido glutamina no túbulo renal proximal, resulta num decréscimo de produção de ácido carboxílico, que poderia entrar no “ciclo de Krebs” e dar origem a novos iões bicarbonato. Do defeito na reabsorção daquele aminoácido resulta também um decréscimo da excreção de amónia na urina, que faz o tamponamento de prótons H^+ no lúmen tubular (Bonagura & Kirk, 1995; Laski & Kurtzman, 1996).

A hipocalémia pode ocorrer nos cães com esta síndrome como consequência de vários factores. O K^+ perde-se logo no túbulo proximal por falha dos mecanismos de reabsorção na doença, no entanto, também não há reabsorção adequada no túbulo distal que compense a não-reabsorção nos túbulos proximais, uma vez que o fluido intraluminal tem carga negativa resultante da presença de iões HCO_3^- que não foram também reabsorvidos no túbulo proximal (Laski & Kurtzman, 1996; Soriano, 1996; DiBartola, 2006). Outro factor que contribui para a possibilidade de existência de hipocalémia nestes animais é a não-reabsorção adequada de Na^+ no túbulo proximal. Isto leva a que os níveis de aldosterona aumentem de forma a estimular a reabsorção de Na^+ no túbulo distal e, conseqüentemente, vai haver maior excreção de K^+ associada aos processos de reabsorção de Na^+ (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006).

Em condições normais, o estado de hipocalémia estimula a ocorrência de processos que permitem combater a acidose metabólica. A hipocalémia estimula o antitransportador H^+/K^+ -ATPase no nefrónio distal, aumentando a excreção de H^+ e contribuindo para a acidificação da urina e diminuição dos níveis orgânicos de ácido. Outro fenómeno associado à presença de hipocalémia, e que favorece a recuperação do animal em estado de acidose, corresponde ao aumento da

produção de amónia que permite maior tamponamento da urina e, portanto, maior capacidade de excreção urinária de H^+ , e ainda o aumento da produção de bicarbonato a partir de um dos subprodutos do processo, o ácido carboxílico. No entanto, e como já foi referido, devido à deficiência na reabsorção de glutamina, que pode ocorrer nos cães com síndrome de Fanconi, a amoniagénesse pode encontrar-se afectada e, conseqüentemente, prejudicar o fenómeno de tamponamento e de produção de mais bicarbonato (Laski & Kurtzman, 1996).

A hipocalémia promove, também, a reabsorção de bicarbonato ao estimular a vasoconstrição glomerular, diminuindo a taxa de filtração glomerular e permitindo a reabsorção mais completa de bicarbonato, devido ao menor volume de ultrafiltrado e menor velocidade de deslocação desse fluido no lúmen do túbulo. No entanto, em cães com síndrome de Fanconi, a resposta a essa estimulação está deprimida, uma vez que a capacidade de reabsorção de bicarbonato encontra-se comprometida (Laski & Kurtzman, 1996).

Tal como foi referido atrás, a acidose metabólica que se verifica nos animais com síndrome de Fanconi é hiperclorémica. Os animais estão hiperclorémicos porque ocorre aumento da reabsorção de Cl^- ao nível do túbulo distal juntamente com Na^+ , uma vez que a baixa reabsorção de sódio, água e bicarbonato nos túbulos proximais estimulam os processos de reabsorção de sódio e cloro nos túbulos distais. Este fenómeno agrava o estado hipocalémico em que estes animais se podem encontrar, uma vez que o potássio tende a passar, através de canais de K^+ localizados na membrana apical, para o lúmen tubular seguindo o gradiente eléctrico que se estabelece com a negatividade do lúmen resultante da reabsorção de catiões sódio e da presença de grandes quantidades de aniões HCO_3^- intraluminais, como também já foi referido. O cloro é reabsorvido também por difusão passiva de acordo com o mesmo gradiente eléctrico, isto é, negatividade do lúmen e reabsorção de catiões de sódio. Todos estes processos contribuem para o fenómeno de hiperclorémia que se pode verificar nestes cães (Laski & Kurtzman, 1996; DiBartola, 2006).

Quando a concentração de bicarbonato plasmático está já demasiado baixa, uma maior redução dessa concentração é evitada através de tamponamento do excesso de ácido a partir de tampões de origem óssea, o bicarbonato e o carbonato. Se não for feito tratamento com recurso a bases, como por exemplo o bicarbonato de sódio, a perda de cálcio e fosfato a partir dos ossos, durante um longo período de tempo, pode dar origem a osteomalácia (Laski & Kurtzman, 1996). O raquitismo em crianças e a osteomalácia em pessoas adultas é relativamente comum, mas pouco frequente em cães (Rose, 1994; DiBartola, 2006).

Nos processos de obtenção dos tampões ósseos ocorre libertação de cálcio do osso seguida da sua excreção urinária (Rose, 1994). A utilização a longo prazo de tampões ósseos conduz à desmineralização óssea. A curto prazo, provoca hiper calciúria (Laski & Kurtzman, 1996). Este processo pode levar à ocorrência de hipocalcemia nestes animais. Também a fosfatúria observada pode resultar em hipofosfatemia, embora não seja frequente. As alterações ósseas na síndrome de Fanconi podem dever-se, em parte, à perda de fosfato na urina e conseqüente hipofosfatemia, mas também à deficiência adquirida em vitamina D, uma vez que os túbulos proximais são o local de formação do calcitriol, a forma mais activa da vitamina D, podendo essa produção estar deficiente em animais com esta síndrome (Rose, 1994; DiBartola, 2006). Um decréscimo na concentração da forma activa da vitamina D diminui a absorção intestinal de cálcio, que, em conjunto com uma reabsorção de cálcio deficiente a nível dos túbulos renais, leva a uma diminuição das suas concentrações plasmáticas. Os baixos níveis plasmáticos de cálcio e vitamina D, fazem com que haja um aumento na produção e libertação de PTH, que estimula a reabsorção renal e intestinal de cálcio, mas também a reabsorção óssea de cálcio e fósforo (Nelson & Couto, 2003; DiBartola, 2006).

Devido à perda de cálcio e de fosfato na urina dos canídeos com síndrome de Fanconi, existe a possibilidade de ocorrer precipitação de fosfato de cálcio com a conseqüente nefrolitíase, contudo, a urina ácida que se forma impede a precipitação de fosfato de cálcio, prevenindo assim a sua ocorrência. Também a presença de aminoácidos não reabsorvidos no filtrado tubular a previne, visto que estes se unem ao cálcio não reabsorvido, formando complexos solúveis e, assim, reduzindo a quantidade de cálcio livre disponível para precipitar com o fosfato. Assim, o pH ácido e a presença de aminoácidos não reabsorvidos no lúmen tubular são dois factores que se combinam nos animais com síndrome de Fanconi para proteger os rins da nefrolitíase (Rose, 1994).

A síndrome de Fanconi é uma das causas não-endócrinas de poliúria e polidipsia (Dunn, 1999). A grande quantidade de solutos presente na urina, causa uma diurese osmótica e uma incapacidade de concentrar urina (Dunn, 1999; Davis et al., 2004). No entanto, numa situação de privação de água, os cães afectados conseguem concentrá-la, uma vez que a perda de solutos deixa de ser acompanhada por perda de água (Yerley et al., 2004). Devido à poliúria primária, ocorre uma situação de polidipsia compensatória, na tentativa de se manter o equilíbrio hídrico no organismo (Villier & Blackwood, 2005; Schoeman, 2008).

Nestes cães, a glicosúria ocorre na ausência de hiperglicemia, reflectindo o defeito na reabsorção tubular de glicose a partir do filtrado glomerular, e não um excesso de glicose sanguínea. A

síndrome de Fanconi e a glicosúria renal primária são exemplos de defeitos tubulares da reabsorção de glicose que podem ocorrer em cães (Latimer et al., 2003; Villier & Blackwood, 2005). A glicosúria renal primária ocorre sem que existam lesões morfológicas renais, sendo considerada o resultado de deficiências na função dos túbulos renais. Os cães com glicosúria renal primária geralmente apresentam-se clinicamente normais (Thoresen & Bredal, 1999), ou apenas com poliúria/polidipsia moderada (Ettinger & Feldman, 2005).

A proteinúria é também uma das características da síndrome de Fanconi, sendo classificada como de origem renal por defeito tubular na reabsorção, isto é, proteinúria tubular primária (Bainbridge & Elliott, 1996).

A proteinúria tubular primária é caracterizada pela reabsorção incompleta de proteínas, na presença de uma permeabilidade glomerular normal. Este tipo de proteinúria é constituída por proteínas de baixo peso molecular que normalmente atravessam a barreira de filtração (Bainbridge & Elliott, 1996; Villier & Blackwood, 2005). Nestas estão incluídas as enzimas, como a lizozima, a ribonuclease e a alanina aminopeptidase, hormonas polipeptídicas, como a calcitonina, o glucagon, a insulina, a prolactina e a hormona paratióide, e ainda fragmentos de imunoglobulinas, fibrina, produtos da degradação da fibrina, proteína de ligação ao retinol, α_1 microglobulina, β_2 microglobulina e aminoácidos. A proteinúria de origem tubular é relativamente rara e normalmente moderada. Pode ocorrer em casos de necrose tubular aguda, insuficiência renal aguda ou crónica, rim poliquístico e síndrome de Fanconi (Bainbridge & Elliott, 1996). Neste último caso a proteinúria é persistente (Lees, Brown, Elliott, Grauer & Vaden, 2005).

Também a aminoacidúria presente em cães com síndrome de Fanconi resulta da filtração glomerular dos aminoácidos, que são moléculas de baixo peso molecular e que atravessam facilmente a barreira glomerular, sem que ocorra a sua posterior reabsorção ao nível dos túbulos renais proximais, como seria normal. Portanto, os aminoácidos são excretados na urina em altas concentrações devido ao defeito de reabsorção tubular, e não porque haja concentração anormalmente alta no sangue desses aminoácidos (Bush, 2004). Comparados com cães não afectados pela doença, os cães com síndrome de Fanconi podem mesmo chegar a reabsorver menos de 50% dos aminoácidos filtrados (Fascetti, 2006).

As lesões renais resultantes da acção de fármacos, metais pesados e químicos, envolvem, geralmente, os túbulos e o interstício. Menos frequentemente, podem ocorrer lesões nos vasos sanguíneos ou lesões a nível glomerular. Os mecanismos de lesão tubulointersticial são geralmente de dois tipos. No primeiro tipo, a doença pode ser mediada por inflamação do

interstício e dos tubulos, e designa-se geralmente por nefrite intersticial aguda (NIA). A NIA caracteriza-se por inflamação intersticial e tubular, e edema. O segundo tipo de mecanismo encontra-se associado a necrose tubular aguda (NTA), e as lesões são causadas directamente por fármacos, químicos e metais pesados (Markowitz & Perazella, 2005).

Devido ao papel que os túbulos proximais têm na concentração e reabsorção de diversas substâncias, tornam-se bastante vulneráveis a lesões tóxicas que resultam em NTA. Esta pode ser causada por uma grande variedade de substâncias que provocam a morte das células tubulares (Nelson & Couto, 2003; Markowitz & Perazella, 2005). As acções a nível celular dos agentes nefrotóxicos podem ser bastante variáveis, podendo estar relacionados com diminuição da função normal das mitocôndrias, destruição das membranas lisossomais e celulares, alterações dos gradientes de concentração ou mesmo com a formação de radicais livres (Kraje, 2002; Markowitz & Perazella, 2005). No caso dos anti-inflamatórios não esteróides, como os salicilatos, o principal factor de lesão tubular é a isquémia renal devida a hipoperfusão que provoca hipoxia celular, com depleção das reservas de ATP e consequente morte celular. As células epiteliais dos túbulos renais proximais e da porção espessa ascendente da ansa de Henle são as mais frequentemente afectadas pela isquémia, devido às suas funções de transporte e metabólicas (Nelson & Couto, 2003).

As lesões e disfunções tubulares causadas por agentes tóxicos podem ser reversíveis, desde que a membrana basal das células tubulares esteja intacta e haja células epiteliais tubulares viáveis. A maioria dos casos recupera quando termina o contacto com o agente responsável ou quando se aplicam medidas de suporte, como a fluidoterapia. No entanto, a NIA e a NTA podem levar ao desenvolvimento de lesões fibrosas crónicas e irreversíveis nos túbulos renais, e, consequentemente, estarem na origem das deficiências permanentes nos transportes tubulares característicos da síndrome de Fanconi. Por esta razão, alguns autores defendem que ambas as situações podem dar origem à síndrome (Nelson & Couto, 2003; Markowitz & Perazella, 2005).

A síndrome de Fanconi, tanto a adquirida como a hereditária, pode progredir para insuficiência renal aguda ou crónica. O facto de haver uma diminuição na reabsorção tubular de solutos, leva a que haja uma maior chegada destes às zonas distais do nefrónio, estimulando o mecanismo compensatório renal de constrição da arteríola aferente do glomérulo. Este mecanismo contribui para o desenvolvimento de insuficiência renal nos animais afectados (Nelson & Couto, 2003). Também é possível que a proteinúria crónica contribua para o desenvolvimento de insuficiência renal, uma vez que a proteinúria pode, por si só, causar lesão tubular (Norden, Lapsley, Lee, Pusey, Scheinman, Tam, Thakker, Unwin & Wrong, 2001; Bush, 2004; Yerley et al., 2004;

Polzin, 2008). De acordo com Lees et al. (2005), alguns estudos sugerem que em humanos, cães e gatos, a proteinúria persistente encontra-se frequentemente associada a alterações renais, e que o seu risco de desenvolvimento é proporcional à magnitude da proteinúria. Assim, uma magnitude maior da proteinúria está associada a uma progressão da doença renal mais rápida, e intervenções que reduzam a proteinúria parecem ser renoprotectoras. O papel da proteinúria na progressão da doença renal ainda não é totalmente conhecido, principalmente em cães e gatos. No entanto, aquela pode ser um importante marcador do aumento do risco de alterações renais, bem como da resposta dos pacientes a intervenções renoprotectoras (Lees et al., 2005).

Alguns cães que desenvolvem insuficiência renal podem apresentar um decréscimo na magnitude da proteinúria à medida que a nefropatia evolui, pois passa a haver cada vez menos nefrónios através dos quais a perda proteica pode ocorrer. Portanto, a diminuição da quantidade de proteínas perdidas na urina à medida que a insuficiência renal progride, não significa que haja uma melhoria na função de reabsorção das proteínas por parte dos túbulos. Os restantes nefrónios vão estar sujeitos a um maior potencial lesivo por parte das proteínas, que agora são filtradas nesses glomérulos em maiores quantidades, visto que os restantes se encontram afuncionais (Lees et al., 2005).

O aumento na produção de amónia, que ocorre nas situações de acidose metabólica como um dos mecanismos compensatórios renais, pode contribuir para o desenvolvimento de insuficiência renal nos cães com síndrome de Fanconi, uma vez que este fenómeno pode levar à activação local do complemento, tendo efeitos tóxicos e inflamatórios no rim que vão causar lesões tubulointersticiais e destruição de nefrónios (Rose, 1994; Bonagura & Kirk, 1995; Nelson & Couto, 2003).

Se a síndrome progredir para insuficiência renal crónica, as lesões tornam-se irreversíveis e são, geralmente, progressivas. Neste caso, ocorre substituição dos nefrónios lesados por tecido fibroso. A hipertensão que pode resultar da insuficiência renal crónica, pode contribuir para as perdas progressivas de nefrónios, ao causar lesões glomerulares associadas à hipertensão intraglomerular. Também a hiperfiltração compensatória que vai ocorrer em nefrónios ainda funcionais, à medida que aumentam as perdas de nefrónios lesados, vai contribuir para a ocorrência de lesões naqueles com conseqüente agravamento da insuficiência renal (Nelson & Couto, 2003).

Devido à grande diluição urinária, bem como à presença de glicosúria, os animais com síndrome de Fanconi estão mais predispostos a sofrerem infecções do tracto urinário (ITU) (Bush, 2004).

A combinação de pH baixo e grandes concentrações de ureia e ácidos orgânicos fracos numa urina concentrada inibe o crescimento bacteriano. Portanto, a urina diluída produzida por animais com doenças que provoquem poliúria/polidipsia, tal como acontece nos cães com síndrome de Fanconi, terá menores propriedades anti-bacterianas do que uma urina hiperestenúrica (Nelson & Couto, 2003). Ao diminuir a osmolaridade da urina, a diurese diminui, conseqüentemente, as propriedades anti-bacterianas daquela; assim, a diluição urinária vai aumentar a predisposição de desenvolvimento de ITU em cães com síndrome de Fanconi (Giguère, Prescott, Baggot, Walker & Dowling, 2006)

As grandes quantidades de glicose na urina vão inibir a função de fagocitose das células e podem predispor à colonização bacteriana do urotélio (Giguère et al., 2006). As ITU geralmente envolvem bactérias, no entanto, os fungos e os vírus também podem infectar o tracto urinário (Bartges, 2004). A via de infecção mais comum em cães é a ascendente, por microrganismos que se encontram na uretra. Tanto em cães como humanos, a população bacteriana normal nas áreas genital, rectal e perineal, são o principal reservatório de infecção. Os principais agentes bacterianos isolados em cães com ITU são a *E. coli*, seguida de *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp., e *Pseudomonas* spp. (Dunn, 1999; Giguère et al., 2006). A maioria das ITU em cães envolve inflamação bacteriana do tracto urinário inferior. Ocasionalmente a ascensão das bactérias para os ureteres e rins é uma sequela da infecção do tracto urinário inferior (Nelson & Couto, 2003).

O fluxo mecânico, que ocorre durante a micção completa, é responsável pela remoção de mais de 95% das bactérias não aderentes que entram na bexiga. A acção do fluxo encontram-se aumentada quando há aumento da produção de urina e da frequência de micção (Nelson & Couto, 2003), como é o caso dos cães com síndrome de Fanconi. Portanto, este acaba por se tornar um mecanismo protector nestes cães, prevenindo o desenvolvimento de uma ITU.

SINTOMAS E SINAIS CLÍNICOS

A sintomatologia é variável de acordo com a gravidade da doença que depende da extensão da deficiência da reabsorção tubular. Os cães gravemente afectados geralmente apresentam poliúria e polidipsia intensas, desidratação, perda de peso, mau estado do pêlo, letargia, redução no apetite e fraqueza (Mainka, S. A., 1985; Bovee, 2003; Tilley & Smith, 2003; Ettinger & Feldman, 2005). Já os cães moderadamente afectados apresentam poliúria moderada e a perda de peso é gradual ao longo de vários anos. Alguns cães podem apresentar apenas ligeira poliúria ou mesmo ser completamente assintomáticos, sendo por isso, dificilmente diagnosticados (Bovee, 2003).

Contudo, em animais sem insuficiência renal os sintomas mais evidentes são, geralmente, a poliúria/polidipsia causada pela diurese osmótica resultante da deficiente reabsorção tubular renal (Kirk, 1989; Dunn, 1999; Ettinger & Feldman, 2005). Existe poliúria quando ocorre uma excreção diária de urina superior a 50 ml/kg, e polidipsia quando a ingestão diária de água é superior a 100 ml/kg (Schoeman, 2008).

Outros sintomas que podem ocorrer são a má condição corporal e crescimento reduzido ou anormal (raquitismo) em animais jovens (Tilley & Smith, 2003). A ocorrência de alterações no metabolismo ósseo que levam a osteomalácia é comumente observada em humanos, no entanto, não é frequente observar-se este fenómeno em cães (Yerley et al., 2004; DiBartola, 2006). Em canídeos de raça Labrador Retriever tem sido descrita a ocorrência de rigidez e dor articular cuja associação com a síndrome não é totalmente compreendida, mas que podem estar associadas à reabsorção crónica de minerais a partir dos ossos, sobretudo cálcio e fósforo, como consequência das perdas renais excessivas destes minerais (Villier & Blackwood, 2005).

Muitos são os casos em que o estímulo iatrogénico é apenas a presença de poliúria e polidipsia, ou apenas a presença de sintomas resultantes de infecção do tracto urinário (Gonto, 2003), uma vez que os cães com esta síndrome estão predispostos a este tipo de infecção. Alguns pacientes podem apresentar incontinência ligeira secundária à poliúria/polidipsia, devida ao grande volume urinário produzido, ou como resultado da ITU (Mainka, S. A., 1985; Gonto, 2003).

Os cães com ITU podem ou não apresentar sintomas de doença no tracto urinário, como polaquiúria, estrangúria, disúria e incontinência (Bartges, 2004; Giguère et al., 2006). O exame físico destes animais pode não revelar qualquer alteração. Contudo, a infecção pode estar associada a uma bexiga pequena, firme, espessada e dolorosa à palpação. A ITU superior pode causar febre, dor abdominal na zona renal, rins aumentados de tamanho ou de tamanho normal, e hematuria (Dunn, 1999; Bartges, 2004; Giguère et al., 2006).

A infecção, quando confinada ao tracto inferior, não causa sinais sistémicos de doença. Assim, as ITU inferior não alteram os resultados das análises laboratoriais de rotina (hemograma e perfil bioquímico) a não ser quando outro processo se encontra presente. Já no que respeita às ITU superior, as análises bioquímicas podem estar normais ou indicar insuficiência renal, e caso esteja presente septicémia o hemograma pode revelar leucocitose com desvio à esquerda (Bartges, 2004; Giguère et al., 2006).

No caso da síndrome primária, a idade média ao diagnóstico é muito variável, e pode ir desde as 10 semanas aos 11 anos de idade (Gonto, 2003). Os primeiros sintomas podem surgir precocemente em cães jovens, ou ocorrerem cerca dos 9 anos de idade. A idade média no caso

das fêmeas é de 7 anos, e 4,2 anos no caso dos machos (Bovee, 2003). Os Basenji afectados pela doença encontram-se assintomáticos até ao início da poliúria, polidipsia e glicosúria, que surgem aproximadamente entre os 2 e os 4 anos de idade (Kirk, 1989; Lees, 1996). É portanto uma doença cujo início clínico ocorre sobretudo na idade adulta, sendo raramente diagnosticada em cães muito jovens. Este facto contrasta com a maioria das doenças genéticas cujos sinais clínicos surgem geralmente numa fase precoce da vida dos animais (Sewell, Haskins & Giger, 2007).

Os sinais laboratoriais também variam, dependendo da gravidade dos defeitos tubulares e das perdas de solutos, bem como do possível desenvolvimento de insuficiência renal (Kirk, 1989; Tilley & Smith, 2003). Alguns animais são capazes de manter os perfis bioquímicos séricos normais, enquanto que outros desenvolvem alterações como a hipocalemia (em cerca de 1/3 dos animais), hipofosfatemia, hipocalcemia e ARTP. O hemograma de cães afectados é geralmente normal (Latimer et al., 2003; Tilley & Smith, 2003; Yerley et al., 2004).

A hipocalemia devida a perda urinária de potássio, pode contribuir para os sinais clínicos de fraqueza. A fosfatúria pode resultar em osteomalácia nos animais adultos e em raquitismo nos animais jovens, sobretudo se houver concomitantemente perda urinária de cálcio, embora esta situação seja rara (Kirk, 1989). No entanto, existe a possibilidade de se desenvolver hipofosfatemia, dependendo da gravidade da deficiência na reabsorção tubular e consequentes perdas urinárias (Yerley et al., 2004).

A glicosúria, com níveis normais de glicemia, é encontrada em quase todos os cães afectados pela doença (Yerley et al., 2004). A glicosúria na ausência de hiperglicemia, encontrado frequentemente nos casos de síndrome de Fanconi, muitas vezes é a primeira sugestão da existência da síndrome no paciente (Tilley & Smith, 2003).

Os cães com síndrome de Fanconi apresentam caracteristicamente proteinúria moderada, podendo desenvolver hipoproteinemia ligeira a moderada, resultante da incapacidade de reabsorção normal de proteínas e aminoácidos pelos túbulos renais proximais (Bonagura & Kirk, 1995; Yerley et al., 2004). A aminoacidúria é, portanto, juntamente com a proteinúria, um achado consistente (Yerley et al., 2004). A existência de glicosúria associada a aminoacidúria é sugestiva de síndrome de Fanconi (Bovee, 2003). A aminoacidúria e glicosúria são normalmente consideradas benignas, visto que raramente afectam as concentrações plasmáticas desses solutos (Kirk, 1989), não estando normalmente associadas a outros sinais clínicos para além da poliúria e polidipsia (Tilley & Smith, 2003). A hipoglicemia é raramente observada nos casos de síndrome de Fanconi, embora seja uma hipótese teórica possível devido à ocorrência de glicosúria (Kirk, 1989). Como foi anteriormente dito, as alterações na reabsorção tubular de aminoácidos varia de

indivíduo para indivíduo, no entanto, estas quase sempre incluem uma insuficiência na reabsorção de cistina (Ettinger & Feldman, 2005). Este é o aminoácido que mais consistentemente aparece em quantidades aumentadas na urina de cães com síndrome de Fanconi. Outros aminoácidos como a alanina, a glicina, a lisina e a metionina podem também encontrar-se na urina destes cães em quantidades aumentadas.

Todos os cães vão ter numa fase inicial uma urina diluída e alcalina, devido ao grande volume de água ingerida e à perda de bicarbonato pela urina (Gonto, 2003). A densidade urinária varia normalmente entre 1000 e 1018 (Dunn, 1999; Ettinger & Feldman, 2005). É comum a ocorrência de isostenúria ou de hipostenúria, contudo, a maioria dos cães doentes parece ser capaz de concentrar a urina quando são privados de água, uma vez que a perda de água não vai acompanhar a contínua perda de solutos nessas situações de privação hídrica (Mainka, S. A., 1985; Yerley et al., 2004).

Quando se estabelece a acidemia, devido à bicarbonatúria (ARTP), a urina passa a ser ácida, devido aos baixos níveis plasmáticos de bicarbonato que permitem a reabsorção completa deste no túbulo renal proximal, e à contínua excreção de iões H^+ nos túbulos renais distais. Portanto, inicialmente estes cães têm uma urina alcalina resultante da bicarbonatúria, mas que mais tarde se torna ácida. Na fase de diagnóstico é mais provável que o cão já apresente urina ácida.

Quando a ARTP ocorre como resultado das perdas excessivas de HCO_3^- na urina destes cães, verifica-se um pH sanguíneo baixo e os níveis plasmáticos de bicarbonato encontram-se diminuídos (Bovee, 2003). A hiperclóremia está associada a este tipo de acidose metabólica resultante da disfunção renal tubular proximal (Yerley et al., 2004). Portanto, níveis elevados de Cl^- podem também ser observados no ionograma destes animais.

A insuficiência renal pode ocorrer. É frequente na forma hereditária da síndrome de Fanconi em Basenjis e Norwegian elkhounds e na doença renal aguda adquirida associada à administração de gentamicina, e outros agentes nefrotóxicos. Nestes casos os defeitos na reabsorção tubular proximal existentes vão exacerbar os sinais de insuficiência renal (Kirk, 1989). Os cães com síndrome de Fanconi que desenvolvem insuficiência renal aguda, podem apresentar sintomas inespecíficos como letargia, anorexia, vômito, diarreia e desidratação. Ocasionalmente pode estar presente hálito urémico e úlceras na cavidade oral (Thoresen & Bredal, 1999; Nelson & Couto, 2003). Já nos casos de insuficiência renal crónica, os sintomas incluem geralmente perda de peso, poliúria/polidipsia, também característica da síndrome de Fanconi, má condição corporal e membranas mucosas pálidas (Thoresen & Bredal, 1999; Nelson & Couto, 2003). É também possível a ocorrência de úlceras orais e estomatite (Nelson & Couto, 2003).

DIAGNÓSTICO

Deverá sempre suspeitar-se de síndrome de Fanconi quando ocorrer poliúria/polidipsia e glicosúria com euglicemia, ou glicosúria com aminoacidúria, ou glicosúria com acidose metabólica persistente sem outra causa provável.

Nas situações em que se verifique glicosúria com euglicemia deve ser feito o diagnóstico diferencial com outras causas de glicosúria sem hiperglicemia, principalmente com a glicosúria renal primária. No entanto, a identificação de aminoacidúria, proteinúria moderada ou acidose metabólica com “anion gap” normal, é sugestiva de síndrome de Fanconi (Tilley & Smith, 2003).

A identificação da glicosúria pode ser feita com recurso a tiras urinárias, ou por meio de urianálise. Em animais com glicosúria, é muito importante interpretar correctamente os níveis de glicose sanguíneos, uma vez que a glicosúria é característica de doenças renais com disfunção tubular, mas também de diabetes mellitus. Há portanto a necessidade de distinguir entre a glicosúria com, ou sem, hiperglicemia persistente. A forma tradicional de determinar a concentração persistente de glicose no sangue, é realizando várias medições dos níveis séricos de glicose. No entanto, este método consome bastante tempo, é dispendioso, e acresce ainda que as medições realizadas podem ser afectadas negativamente por uma grande variedade de factores extrínsecos, como o stress, a dieta, o apetite no momento da colheita do sangue, fármacos e doenças intercorrentes (Thoresen & Bredal, 1999).

Outro método utilizado para a determinação dos níveis persistentes de glicose no sangue é a medição da fructosamina sérica (1-amino-1-desoxifruktose). Os níveis de fructosamina indicam as concentrações a longo-prazo de glicose sanguínea, substituindo, assim, as medições seriadas de glicose e tornando-se um método fácil, rápido e fiável (Thoresen & Bredal, 1999). Os níveis aumentados das proteínas glicosiladas séricas são considerados indicadores fiáveis de hiperglicemia persistente, em humanos, cães e gatos. A medição das fructosaminas séricas é um parâmetro útil não só para os pacientes diabéticos, mas também para diferenciar certas condições que afectam os cães e que se caracterizam por glicosúria sem hiperglicemia, tal como a glicosúria renal primária e a síndrome de Fanconi (Dunn, 1999; Thoresen & Bredal, 1999).

As fructosaminas são proteínas glicosiladas que resultam de uma ligação irreversível, independente da insulina, da glicose a proteínas séricas, sobretudo a albumina. A concentração destas proteínas glicosiladas constitui um marcador das concentrações médias de glicose sanguínea, durante o tempo de semi-vida em circulação dessas proteínas, e que varia de 1 a 3 semanas (Mooney & Peterson, 2004).

A extensão da glicosilação das proteínas séricas é directamente proporcional à concentração de glicose sanguínea, e quando esta aumenta, ocorre uma elevação na concentração de proteínas glicosiladas. Uma outra vantagem da avaliação da concentração de fructosamina é o facto de não ser afectada por aumentos agudos de glicose sanguínea, como acontece nas situações de hiperglicemia relacionada com o stress ou com a excitação. A concentração de fructosamina pode estar diminuída nas situações de hipoglicemia persistente pelo que a sua medição pode ser importante para o diagnóstico destas afecções, como é o caso por exemplo dos insulinomas (Thoresen & Bredal, 1999; Mooney & Peterson, 2004; Villier & Blackwood, 2005).

Cada laboratório deve determinar os valores de referência da fructosmina para cães saudáveis (Mooney & Peterson, 2004).

Para o diagnóstico da síndrome de Fanconi, após a medição dos níveis de fructosamina, deve ser repetida a análise de urina para confirmação da persistência de glicosúria em estado de euglicemia. Deverão também ser realizados outros testes laboratoriais, nomeadamente, análise dos gases sanguíneos, que podem revelar acidose metabólica com “anion gap” normal, que se desenvolve à custa da perda de bicarbonato na urina (ARTP), e análise dos aminoácidos urinários bem como a quantificação das perdas urinárias de proteínas.

A quantificação de proteínas na urina pode ser feita recorrendo à utilização das tiras urinárias, ou realizando uma urianálise (Bush, 2004). As tiras detectam principalmente a albumina e são insensíveis às globulinas e proteínas de Bence Jones que correspondem a fragmentos de imunoglobulinas de baixo peso molecular que podem estar presentes em animais com mieloma múltiplo. Este método pode também frequentemente dar origem a reacções falso-positivas, em amostras de urina de cães muito concentradas ou muito alcalinas, com $\text{pH} > 7,4$ (Bonagura & Kirk, 1995; Latimer et al., 2003; Lees et al., 2005; Reine & Langston, 2005; Villier & Blackwood, 2005). Assim, devido à sua baixa especificidade, não é recomendável realizar a avaliação da proteinúria apenas com este teste (Latimer et al., 2003; Lees et al., 2005). A urianálise para detecção de proteinúria deve ser realizada sempre que se realiza o hemograma e as análises bioquímicas séricas, e em intervalos regulares, isto é, < 6 meses, para os casos em que os pacientes apresentam uma afecção crónica que possa originar doença renal proteinúrica (Lees et al., 2005).

O melhor método de avaliação quantitativa da proteinúria é a medição da perda proteica na urina de 24 horas, determinando os miligramas de proteínas perdidos por dia e por quilograma de peso. Para isso é necessário colher toda a urina produzida durante o dia (Bonagura & Kirk, 1995; Stockham & Scott, 2002; Bush, 2004). Em cães normais, as concentrações de proteína urinária

até 50 mg/dl, não têm significado patológico e as perdas proteicas diárias normais são, em média, de 15 mg/kg de peso, tanto nos machos como nas fêmeas (Bush, 2004). Os cães afectados pela síndrome de Fanconi, têm uma média de perdas proteicas pela urina de aproximadamente 300 a 750 mg diários (Kirk, 1989).

Os resultados obtidos a partir das tiras urinárias e da urianálise devem ser interpretados tendo em atenção a densidade urinária, uma vez que o significado da proteinúria está relacionado com a concentração da urina. Por exemplo, o valor de 3+, numa tira urinária, não tem o mesmo valor diagnóstico numa amostra de urina hipostenúrica quando comparado com uma amostra hiperestenúrica, uma vez que nesta última situação, a elevada concentração urinária pode justificar os valores aumentados de proteína (Latimer et al., 2003; Villier & Blackwood, 2005). A avaliação do sedimento urinário também é importante para a avaliação da proteinúria, uma vez que as situações de hemorragia marcada, inflamação e infecção do tracto urinário, podem dar origem a valores de proteína urinária significativos (Villier & Blackwood, 2005).

Quando há evidência de uma quantidade excessiva de proteína na urina, é necessário tentar identificar a sua localização e a sua etiologia. Na averiguação da localização e do mecanismo responsável pela proteinúria, deve-se excluir as causas pós-renais, avaliando a urina colhida por cistocentese procurando evidências de inflamação ou hemorragia no sedimento urinário. Deve-se também excluir as causas pré-renais avaliando a concentração plasmática de proteínas, e ainda excluir a possibilidade de doença intersticial renal avaliando a presença de sinais clínicos de nefrite activa, como febre, renomegália, dor e insuficiência renal. Finalmente, resta avaliar se a proteinúria se encontra associada a alterações na função renal glomerular, ou na função renal tubular. Para isso, o método de determinação do rácio proteína:creatinina urinárias (rácio UPC) constitui o teste ideal (Lees et al., 2005; Senior, 2006).

O rácio UPC, realizado numa única amostra de urina, relaciona as perdas proteicas com as perdas de creatinina na urina, pelo que deverá estar aumentado num animal com proteinúria, seja de origem pré-renal, renal ou pós-renal (Stockham & Scott, 2002; Latimer et al., 2003; Villier & Blackwood, 2005).

A determinação deste rácio apenas é útil quando não existe evidência de inflamação ou hematuria na amostra. A hematuria microscópica não tem impacto no rácio UPC, mas a hematuria intensa que seja macroscopicamente detectável, vai levar a alterações significativas deste rácio (Villier & Blackwood, 2005). A comparação da concentração das proteínas urinárias com a concentração da creatinina na urina, reduz a variabilidade associada à quantidade de água excretada pelos rins,

uma vez que a conservação de água pelos rins causará um aumento proporcional nas concentrações urinárias de proteína e creatinina (Stockham & Scott, 2002).

O rácio UPC depende da fracção de excreção constante de creatinina e, portanto, a sua utilização pode não ser adequada em animais com insuficiência renal (Villier & Blackwood, 2005). Os níveis de proteína e creatinina na urina são obtidos através de métodos químicos automatizados, sendo depois colocados nas mesmas unidades e obtido o rácio de acordo com a fórmula:

$$\text{Rácio UPC} = \text{proteína urinária (mg/dL)} / \text{creatinina urinária (mg/dL)}$$

A interpretação dos valores do rácio UPC baseia-se na seguinte tabela (tabela nº 4):

Tabela nº 4: Interpretação do rácio UPC (adaptado de Lees et al., 2005; Villier & Blackwood, 2005)

Rácio UPC	Significado
< 0,5	Normal
0,5-1,0	Significado dúbio
> 1,0	Proteinúria significativa
> 2,0-5,0	Indicativo de doença glomerular (raramente tubular)
> 5,0-12,0	Frequentemente associado a amiloidose

Após se ter excluído as causas pré-renais, pós-renais e renais associadas a alterações intersticiais, os resultados do rácio UPC vão permitir compreender melhor a magnitude da proteinúria e assim, auxiliar na determinação da sua origem, isto é, glomerular ou tubular. Um resultado consistente com a existência de uma doença glomerular é o valor de $\geq 2,0$. Valores desta magnitude raramente se observam em casos de processos tubulares, permitindo concluir com algum grau de certeza, que a doença responsável pela proteinúria se encontra localizada a nível glomerular (Latimer et al., 2003; Lees et al., 2005).

Valores entre 0,5 e 2,0 não permitem distinguir entre a doença glomerular e tubular, uma vez que em fases iniciais, a patologia glomerular pode originar valores tão baixos quanto estes. No entanto, à patologia tubular está também associada a perda de outros solutos em cães com síndrome de Fanconi, o que permite demonstrar a presença de alterações múltiplas na reabsorção tubular, o que ajuda a identificar a proteinúria como tendo essa origem (Latimer et al., 2003; Lees et al., 2005).

O rácio UPC pode ser utilizado não só como auxiliar de diagnóstico, mas também como método para monitorizar as respostas a tratamentos e intervenções terapêuticas direccionadas à proteinúria. A intervenção e monitorização terapêuticas adequadas são recomendáveis nas situações em que o rácio UPC é $\geq 2,0$, em cães não azotémicos ou azotémicos com valores $\geq 0,5$ (Lees et al., 2005).

A persistência da proteinúria é uma característica da síndrome de Fanconi. Para determinar se esta é persistente é necessário fazer nova avaliação pelo menos por mais 3 vezes, com 2 ou mais semanas de intervalo (Lees et al., 2005).

Para diagnosticar a aminoacidúria, a cromatografia em papel parece ser o método mais útil (Kirk, 1989; Bovee, 2003). Um dos problemas que se coloca em relação a esta análise, é o facto de não existir até ao momento valores de referência para os aminoácidos urinários em cães, o que dificulta a interpretação destes parâmetros, quando se procura identificar um aumento da sua excreção. Os valores publicados, num dos poucos estudos existentes em que se quantificaram os aminoácidos excretados na urina de cães saudáveis (Blazer-Yost & Jezyk, 1979), podem ser utilizados para comparação com os valores obtidos quando se realiza esta análise em cães suspeitos de síndrome de Fanconi.

Os principais aminoácidos identificados na urina de cães com síndrome de Fanconi são a cistina, a lisina, a glicina, a alanina e a metionina. A cistina é geralmente o primeiro aminoácido a aparecer na urina e o mais consistentemente encontrado (Bovee, 2003).

Estudos sobre fracções de excreção renais com o objectivo de quantificar a aminoacidúria, realizados numa população de Basenjis, revelaram que alguns cães que apresentavam aminoacidúria moderada, não desenvolveram síndrome de Fanconi (Bovee, 2003). Este facto sugere que a existência de aminoacidúria em cães, não serve por si só como parâmetro de diagnóstico, mas apenas como um dado importante no diagnóstico da síndrome de Fanconi associado a outros exames laboratoriais.

A análise dos aminoácidos plasmáticos não é praticamente utilizada em medicina veterinária. No entanto, se fosse efectuada em cães com síndrome de Fanconi, poderia revelar, dependendo da gravidade dos defeitos na reabsorção tubular proximal destes elementos, níveis plasmáticos de aminoácidos abaixo do normal (Fascetti, 2006).

Testes de fracções de excreção urinárias para avaliar a excreção de aminoácidos, creatinina, glicose, sódio, potássio, cloro, fósforo inorgânico e cálcio, podem ser necessários para confirmação do diagnóstico e determinação da extensão dos defeitos tubulares, uma vez que estes testes são a melhor forma de investigar a presença de deficiências na função tubular (Dunn, 1999;

Bovee, 2003; Layssol et al., 2007). Contudo, os testes das fracções de excreção não são frequentemente utilizados em medicina veterinária, e os intervalos de referência são difíceis de estabelecer para as diferentes espécies (Stockham & Scott, 2002). A tabela nº 5 indica os valores normais das fracções de excreção de sódio, potássio, cloro e fósforo em cães.

Tabela nº 5: Fracções de excreção de sódio, potássio, cloro e fósforo em cães normais (adaptado de Reine & Langston, 2005)

Soluto	Fracção de excreção (%)
Sódio	<1
Potássio	<20
Cloro	<1
Fósforo	<39

As fracções de excreção comparam a taxa de excreção de uma determinada substância com a de creatinina. Para solutos que são livremente filtrados na barreira glomerular, a fracção de excreção corresponde à fracção dos solutos que entraram para o fluido tubular e que são excretados na urina. Estas fracções podem ser determinadas para electrólitos, enzimas ou outros solutos (Stockham & Scott, 2002; Latimer et al., 2003). A determinação da fracção de excreção de bicarbonato ($FE_{HCO_3^-}$) é útil em medicina humana para a classificação das ART, sendo a $FE_{HCO_3^-} > 15\%$ na ART tipo II (Latimer et al., 2003).

Quando as fracções de excreção se encontram aumentadas, diversas razões podem estar na sua origem. Podem reflectir um aumento da excreção renal de uma determinada substância, porque as suas concentrações plasmáticas estão aumentadas e a quantidade filtrada é superior ao normal, pelo que os rins tentam compensar o excesso a nível sanguíneo aumentando a sua excreção. Pode também haver um aumento da excreção tubular daquela substância, ou ocorrer uma diminuição na reabsorção tubular. As fracções também se encontram aumentadas quando a excreção de creatinina se encontra diminuída (Stockham & Scott, 2002).

Aumentos nas fracções de excreção de sódio, potássio, cálcio, fósforo, glicose e aminoácidos são consistentes com a síndrome de Fanconi (Stockham & Scott, 2002; Villier & Blackwood, 2005). Estas medições requerem recolhas de urina periódicas e procedimentos específicos pelo que são normalmente realizadas em instituições de referência (Kirk, 1989).

Em alguns estudos realizados, verificou-se que a reabsorção fraccional de glicose, fosfato, sódio e potássio se encontrava bastante reduzida nos casos de cães gravemente afectados e estava

apenas ligeiramente reduzida nos casos de cães moderadamente doentes (Bovee, 2003). Estes estudos também demonstraram que as perdas urinárias de potássio eram superiores aos níveis de potássio presentes no filtrado glomerular o que indica a ocorrência de excreção deste soluto a nível tubular. Quanto ao cálcio e cloro raramente apresentavam fracções de excreção renais alteradas porque existe reabsorção activa destes solutos em segmentos distais dos nefrónios. A aminoacidúria era generalizada nos casos dos pacientes gravemente doentes, sendo apenas ligeira nos casos de doença moderada. Estes estudos confirmaram a conclusão de estudos realizados com a cromatografia em papel, indicando que os casos mais precoces e graves de aminoacidúria estavam relacionados com a cistina (Medow, Reynolds, Bovee & Segal, 1981; Bovee, 2003).

A gasimetria venosa tem como objectivo a pesquisa de acidose, baixa pressão parcial de CO_2 , níveis baixos de bicarbonato e “anion gap” normal. A avaliação de todos estes parâmetros é essencial, não sendo suficiente a medição do CO_2 num painel bioquímico porque os níveis de CO_2 total e bicarbonato nos painéis bioquímicos não permitem estabelecer o pH (Gonto, 2003; Latimer et al., 2003).

É preciso ter em conta que um animal que esteja num estado de compensação respiratória, os níveis de CO_2 podem baixar de forma acentuada, sem que ocorra taquipneia ou hiperventilação (Gonto, 2003). Valores baixos de CO_2 total são consistentes com acidose metabólica compensada (Latimer et al., 2003; Villier & Blackwood, 2005). É por esta razão que a medição do CO_2 num painel de gases sanguíneos é uma ferramenta tão importante para definir a gravidade da doença, pois em fases mais avançadas, o mecanismo de compensação respiratório já terá falhado e os níveis de CO_2 têm tendência a subir para níveis normais, enquanto que o pH diminui, podendo evoluir para um estado de acidose potencialmente fatal (Gonto, 2003).

Para realizar a medição de gases venosos é necessário recorrer a um laboratório humano ou a um centro veterinário de referência.

A obtenção de uma amostra de qualidade para medição dos gases venosos sanguíneos é essencial. Deve utilizar-se uma seringa de 3 ml revestida com heparina e recolher 2,5ml de sangue venoso. É indispensável remover todo o ar que esteja presente no interior da seringa e agitá-la suavemente



Figura nº 4: Aparelho de gasimetria
(Fotografia original)

para misturar bem o sangue com o anticoagulante. A seringa deve ser mantida selada com uma agulha e com a respectiva tampa e colocada num saco de plástico selável. De imediato deve colocar-se a seringa no interior de um recipiente com cubos de gelo e água, de forma a manter o sangue uniformemente refrigerado. A análise deve ser realizada num espaço de 30 a 45 minutos, no máximo 2 horas, sendo idealmente efectuada até 15 minutos após a recolha (Gonto, 2003; DiBartola, 2006). É preciso ter em atenção que um excesso de heparina nas amostras provoca decréscimos nas medições das concentrações plasmáticas de bicarbonato, e que amostras conservadas à temperatura ambiente durante mais de 20 minutos vão apresentar valores de pH diminuídos, uma vez que ocorrem aumentos da $p\text{CO}_2$ (Tilley & Smith, 2003).

Os parâmetros obtidos na medição dos gases venosos são o pH, a $p\text{CO}_2$ e o excesso de base, uma medida do tamponamento do bicarbonato (Gonto, 2003; DiBartola, 2006). Alguns equipamentos fornecem ainda o HCO_3^- , a saturação de oxigénio da hemoglobina entre outros (Gonto, 2003). A maioria dos aparelhos mede a $p\text{CO}_2$, a $p\text{O}_2$ (pressão parcial de oxigénio), o pH, o HCO_3^- , o excesso de Base (“Base excess”) e a saturação de oxigénio. Alguns ainda medem concentrações plasmáticas de sódio, potássio, cálcio e cloro.

Mesmo nas situações em que o pH se encontre normal, deve ter-se em consideração a $p\text{CO}_2$, visto que a resposta normal do organismo à perda de bicarbonato consiste em aumentar a frequência respiratória para eliminar o CO_2 do organismo (Gonto, 2003; Latimer et al., 2003). Assim, um animal com um pH sanguíneo normal pode estar sob o efeito do mecanismo compensatório respiratório, e conseqüentemente estar a eliminar o CO_2 prevenindo um declínio maior do pH. Ao verificar-se a existência de níveis baixos de $p\text{CO}_2$ pode concluir-se que o animal necessita de receber bicarbonato para repôr o equilíbrio ácido-base, o que leva a que a acção compensatória diminua ou pare, e, conseqüentemente, que os níveis de CO_2 se elevem aos valores normais (Gonto, 2003). A tabela nº 6 mostra os valores, numa gasimetria de sangue venoso, que se espera obter num cão saudável, e os esperados para um cão com a síndrome de Fanconi.

Tabela nº 6: Valores normais para os gases venosos, e valores esperados num cão com síndrome de Fanconi (adaptado de Gonto, 2003)

	Normal	Síndrome de Fanconi
pH	7,3	6,12*-7,32
$p\text{CO}_2$ (mmHg)	45-47	30-45
$p\text{O}_2$ (mmHg)	30-50	30-50**
Excesso de base	0 a -3	-3 a -15

Tabela nº 6 (continuação)

HCO₃⁻ (mEq/L)	22 a 24	12 a 24
--	---------	---------

* embora este valor seja incompatível com a vida, numa situação de adaptação lenta do organismo, pode ser atingido

** desde que não haja doença pulmonar concomitante que impeça a normal ventilação alveolar

É, assim, espectável que numa gasimetria em sangue venoso de um cão com síndrome de Fanconi já com acidose metabólica, se encontrem as seguintes alterações: pH diminuído, pCO₂ diminuída caso o animal se encontre compensado, níveis de HCO₃⁻ diminuídos, consistentes com a perda renal deste anião. Se for feito o cálculo do “anion gap”, este encontrar-se-á dentro de valores normais (12 a 24 mEq/L).

A presença de urina ácida e acidose metabólica com “anion gap” normal é consistente com ARTP e suporta o diagnóstico de síndrome de Fanconi num cão euglicémico com glicosúria (Kirk, 1989). Para auxiliar no diagnóstico de ARTP, pode ser feita a medição das excreções fraccionais de bicarbonato urinário, recorrendo à infusão com bicarbonato. Na síndrome de Fanconi, verifica-se um aumento na excreção deste anião quando se elevam os níveis plasmáticos para valores normais, sendo isto consistente com a ARTP associada à síndrome (Kirk, 1989; Laski & Kurtzman, 1996).

Em estudos do equilíbrio ácido-base, utilizando o painel de gases sanguíneos e os testes de fracção de excreção renal, verificou-se que a reabsorção renal de bicarbonato em cães de raça Basenji com síndrome de Fanconi, estava diminuída em cerca de 10 a 50% comparativamente com cães normais da mesma raça. Recorrendo à infusão de bicarbonato, confirmou-se a presença de um Tm diminuído para o bicarbonato (Bovee, 2003).

Alguns animais jovens em crescimento podem exibir sinais radiográficos relacionados com raquitismo como baixa densidade óssea, placas de crescimento largas e irregulares, assim como deformações no ângulo dos membros, enquanto os pacientes adultos podem exibir densidade óssea diminuída relacionada com a osteomalácia (Tilley & Smith, 2003).

A ultrassonografia pode auxiliar no diagnóstico da síndrome de Fanconi servindo, sobretudo, como meio de exclusão de outras afecções com aspectos ecográficos característicos, uma vez que as alterações associadas a esta síndrome são difusas e principalmente de carácter funcional, pelo que normalmente não se observam alterações ecográficas (Matoon, 2008).

O exame histopatológico é pouco útil para o diagnóstico da síndrome de Fanconi, uma vez que as alterações renais são sobretudo funcionais e não estruturais (Lees, 1996). Portanto, as imagens histológicas obtidas dos rins e mais especificamente dos túbulos renais, não mostram alterações antes de haver progressão para as fases mais avançadas da doença, em que as alterações de

fibrose túbulo-intersticial se tornam histologicamente evidentes (Bovee, 2003; Ettinger & Feldman, 2005).

Nos animais em que tenha ocorrido desenvolvimento de insuficiência renal aguda, é observável degenerescência das células tubulares como tumefação, vacuolização do citoplasma, necrose e apoptose celular, com conseqüente necrose papilar renal. Pode identificar-se também edema intersticial e perda da bordadura em escova da membrana apical das células tubulares (Nelson & Couto, 2003; Markowitz & Perazella, 2005). Pode ainda observar-se pielonefrite aguda e calcificações das papilas renais (Bovee, 2003; Ettinger & Feldman, 2005).

Quando já está presente insuficiência renal crônica, o exame histopatológico revela uma combinação de perda de túbulos, com fibrose de substituição e mineralização. Pode observar-se também glomerulonefrose, atrofia glomerular e algum grau de inflamação intersticial com tecido cicatricial fibroso de substituição (Nelson & Couto, 2003).

O método mais comum para obtenção de amostras para exame histopatológico, é por meio de a biopsia com agulha, por punção ecoguiada e com o paciente sob anestesia geral (Layssol et al., 2007).

O diagnóstico de síndrome de Fanconi num cão com insuficiência renal concomitante pode ser particularmente difícil. O aumento da fracção de excreção urinária de sódio e fosfato são dados comuns nas situações de insuficiência renal. Contudo, a glicosúria com euglicemia, a ARTP e a aminoacidúria ajudam a identificar a existência de síndrome de Fanconi (Kirk, 1989).

Um diagnóstico precoce é essencial, uma vez que quanto mais cedo se iniciar o tratamento, menores são as lesões renais existentes e, portanto, menores serão as correções necessárias de realizar (Gonto, 2003).

Em 2007 foi desenvolvido um teste para detecção da síndrome de Fanconi em Basenjis pelo Professor Gary Johnson da Universidade de Missouri. Consiste numa análise de ligação de marcadores de ADN. Estas análises de ligação seleccionam um ou mais segmentos de ADN numa determinada localização do cromossoma e estudam o modo como são herdados. Como os segmentos de ADN que se encontram muito próximos num cromossoma, tendem a ser herdados juntos, eles podem ser usados para estudar o padrão de transmissão hereditária de um gene que ainda não tenha sido identificado, mas cuja localização aproximada é conhecida. Para o caso da análise de ligação para a síndrome de Fanconi, estão identificados segmentos de ADN em três locais que se sabem que estão muito perto da região do cromossoma onde se encontra a mutação genética, ainda desconhecida, e que é causadora da doença. Este não é, portanto, um teste que identifica directamente o gene responsável pela síndrome de Fanconi e não é 100% sensível, no

entanto, a sua sensibilidade parece ser bastante elevada. Este teste é bastante fiável em determinar se um cão é portador, é livre ou se está afectado, e consegue prever em certa medida se um animal se tornará sintomático, previamente à presença de qualquer tipo de sintomatologia. Os cães testados com esta análise de ligação de marcadores de ADN, são classificados como sendo “livre/normal”, que indica que o cão muito provavelmente herdou o ADN normal de ambos os progenitores, “portador”, que indica que muito provavelmente herdou ADN normal de um dos progenitores, mas recebeu também ADN mutante para a síndrome de Fanconi do outro progenitor, “indeterminado”, que indica que possui ADN com características que se encontram tanto em cães “normais” como em “portadores” e não se consegue, até ao momento, determinar se estes cães são de facto portadores da doença, ou se são normais, e “afectado” que indica que, muito provavelmente, padece da síndrome de Fanconi e vai desenvolver sinais clínicos da doença (The Basenji Health Endowment, 2008a).

A pesquisa para a obtenção de um teste directo que identifique o gene mutante responsável pela doença nos Basenjis, encontra-se em estudo (The Basenji Health Endowment, 2008b). Foi sugerido usar os Basenjis como modelo de extrapolação para seres humanos com a mesma síndrome, uma vez que esta raça apresenta a doença primária e porque são mais numerosos os Basenjis com a forma hereditária da doença do que os humanos, sendo assim teoricamente mais fácil encontrar o gene nos Basenjis do que nas pessoas. Existem especulações de que o gene poderá ser igual nas duas espécies. O objectivo é o de encontrar o gene, ou genes, responsáveis pela síndrome de Fanconi nos Basenjis, e desenvolver um teste que permita identificar os cães afectados, ao detectar os alelos mutantes.

A descoberta de modelos animais de doenças genéticas que ocorrem em humanos, é de extrema importância não só porque alarga a investigação na área da saúde animal, mas também na da saúde humana. Os animais com este tipo de doenças genéticas podem contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia e para o desenvolvimento de novas terapias que possam beneficiar as duas espécies (Sewell et al., 2007).

O facto dos sinais clínicos surgirem, na maioria dos casos, na idade adulta permite que muitos dos animais afectados pela doença se reproduzam e transmitam os genes mutantes antes do diagnóstico da doença (Layssol et al., 2007). Por esta razão, uma das grandes vantagens dos testes genéticos é a de poderem ser realizados em qualquer idade do animal, independentemente da idade de início dos sintomas, o que permitirá fazer a identificação dos animais afectados antes destes se reproduzirem (Layssol et al., 2007; Sewell et al., 2007). Outra das vantagens do diagnóstico precoce, é a de aumentar a probabilidade de sucesso dos tratamentos, visto que a

intervenção terapêutica aplicada numa fase inicial da doença poderá atrasar a sua progressão e diminuir a incidência dos sinais clínicos (Lees, 1996).

TRATAMENTO

Não há nenhum tratamento específico da síndrome de Fanconi (Dunn, 1999) nem que consiga reverter os defeitos de transporte tubular, em cães com a doença hereditária (Tilley & Smith, 2003). Por esta razão, os tratamentos realizados são apenas de suporte, pelo que a doença pode ser controlada, mas não curada. A não ser que esteja presente acidose metabólica, a maioria destes cães permanece estável mesmo sem qualquer tipo de tratamento (Bovee, 2003).

Um protocolo uniforme para tratar os cães com esta doença é difícil de estabelecer, uma vez que a sua evolução é muito variável entre os indivíduos (Bovee, 2003). No entanto, existe um protocolo terapêutico de manejo da síndrome de Fanconi desenvolvido para medicina veterinária por Steve Gonto (2003), médico e professor de medicina humana. Este protocolo, denominado protocolo de Gonto, tem sido usado em canídeos, e os estudos existentes (Yerley et al., 2004) apontam para uma possível influência positiva deste sobre a esperança e a qualidade de vida dos cães com esta síndrome.

O objectivo terapêutico geral é tentar restabelecer a homeostase sanguínea, de acordo com as perdas de bicarbonato, proteínas, vitaminas e minerais (Gonto, 2003). As recomendações terapêuticas centram-se no uso de suplementos que visam minimizar os efeitos sistémicos da perda crónica pela urina de solutos importantes, e simultaneamente prevenir ou amenizar o desenvolvimento de acidose metabólica crónica (Yerley et al., 2004).

A abordagem terapêutica inicial da síndrome de Fanconi adquirida deve passar sempre pela suspensão de qualquer fármaco que possa ser responsável pela doença, e se necessário pelo tratamento específico para a intoxicação resultante da acção desses fármacos ou de outros agentes potencialmente causadores da síndrome, como por exemplo os metais pesados (Birchard & Sherding, 1994; Tilley & Smith, 2003), e desta forma resolver qualquer que seja a causa subjacente à doença. A síndrome adquirida pode ser auto-limitante ou necessitar de terapêutica adequada. Neste caso, deve ser tratada da mesma forma que a síndrome primária, ou seja, corrigindo as deficiências resultantes das perdas renais de solutos (Gonto, 2003). Tanto para os casos de síndrome de Fanconi adquirida como os da primária, o manejo terapêutico deve ser individualizado e baseado nos perfis bioquímicos, porque o número e gravidade dos defeitos de transporte variam marcadamente entre animais e mesmo entre os diferentes solutos num mesmo indivíduo (Kirk, 1989; Tilley & Smith, 2003).

Os animais afectados devem ter sempre água fresca disponível para que possam compensar a poliúria que apresentam (Davis et al., 2004). Não devem ser adicionados quaisquer suplementos ou medicações na água, devendo estes ser fornecidos separadamente (Gonto, 2003).

A ração deve ser seca e de elevada qualidade e, pelo menos uma vez por semana, deve ser disponibilizada uma lata de ração húmida, rica em proteína para fornecer aminoácidos de cadeia longa e fósforo, excepto nas situações em que o paciente tenha insuficiência renal. Nestes deverá ser fornecida uma ração, húmida ou seca, com baixos níveis de proteína (Gonto, 2003). Para os cães azotémicos a introdução gradual de dietas restritas em fósforo, também deve ser feita, no entanto, só deverá ser levada a cabo em animais que apresentem hiperfosfatemia. Os níveis séricos de cálcio e fosfato devem ser monitorizados na altura de mudança de dieta, bem como nas situações de desmame da nova dieta se houver desenvolvimento de hipofosfatemia ou agravamento da hipocalcemia (Kirk, 1989).

O aspecto mais importante do tratamento é o controlo da acidose metabólica (Davis et al., 2004) uma vez que esta é o principal factor que contribui para a progressão da doença (Gonto, 2003). A terapia com bicarbonato de sódio deverá ser instituída nos casos em que a bicarbonatúria cause ARTP e hipocalemia. No entanto, a deficiência de reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal, indica que há um limite máximo de transporte acima do qual todo o bicarbonato filtrado é excretado na urina (Kirk, 1989). Consequentemente, a administração oral de bicarbonato de sódio para maneo da acidose metabólica crónica vai exacerbar a bicarbonatúria, possivelmente com melhorias pouco significativas nos níveis de bicarbonato plasmático, uma vez que a tentativa de restabelecer os níveis plasmáticos de bicarbonato resulta num aumento da excreção deste na urina (Kirk, 1989; Laski & Kurtzman, 1996). Assim, doses muito elevadas de base seriam necessárias para repôr o equilíbrio ácido-base, devido ao aumento das perdas urinárias (Kirk, 1989; Tilley & Smith, 2003). Este fenómeno dificulta bastante o tratamento, no entanto, é necessário que este seja aplicado visto que a perda constante de bicarbonato está associada ao desenvolvimento de doença óssea como a osteomalácia por osteólise na tentativa de libertar bicarbonato e fosfato para o sangue a partir dos ossos, e a acidose resultante provoca aumento do catabolismo muscular (Laski & Kurtzman, 1996). Portanto, o objectivo não vai ser o de restabelecer os níveis normais do bicarbonato sanguíneo (18 a 24 mEq/L), mas sim, estabelecer uma concentração plasmática de bicarbonato aceitável (12 a 18 mEq/L) (Kirk, 1989; Birchard & Sherding, 1994).

A dose de bicarbonato a administrar é determinada com base nos doseamentos de gases sanguíneos, principalmente atendendo aos valores de pH, de $p\text{CO}_2$ e do HCO_3^- . O sucesso desta terapêutica é avaliado pelo aumento na $p\text{CO}_2$ à medida que o mecanismo compensatório

respiratório pára, e pelo aumento dos níveis plasmáticos de HCO_3^- . A medição dos gases venosos é o único meio de estabelecer as necessidades em bicarbonato do organismo do paciente. A avaliação dos gases arteriais é mais difícil e não tem qualquer vantagem (Gonto, 2003).

No protocolo de Gonto as doses iniciais diárias de bicarbonato recomendadas para cães com pesos compreendidos entre os 10 e os 12,5 kg encontram-se tabeladas, devendo ser alteradas, isto é, aumentadas ou diminuídas, de acordo com o peso dos pacientes aos quais as administrações medicamentosas vão ser aplicadas. As doses diárias de bicarbonato devem ser divididas em pelo menos duas administrações, e os comprimidos não devem ser esmagados, devendo permanecer o mais intactos possível. As doses iniciais encontram-se expostas na tabela nº 7.

A administração de bicarbonato ao paciente é, então, a componente mais importante na terapêutica desta síndrome, visto que sem a correcção das perdas de bicarbonato e do equilíbrio ácido-base, a doença é fatal (Tilley & Smith, 2003).

O tratamento para a acidose metabólica deverá iniciar-se quando a concentração sanguínea de bicarbonato for inferior a 12 mEq/L (Tilley & Smith, 2003), no entanto, Steve Gonto (2003) defende que sempre que um animal é diagnosticado com síndrome de Fanconi deve iniciar imediatamente o tratamento com uma dose mínima de bicarbonato de sódio de 650 mg, BID, 12 em 12 horas, independentemente dos níveis sanguíneos daquele cão. A administração rápida de HCO_3^- apenas é importante em pacientes com acidose metabólica grave (Rose, 1994).

As doses devem ser mais tarde reajustadas com base em análises de gases venosos efectuadas nas consultas de seguimento dos pacientes. A colheita de sangue venoso para medição do bicarbonato sanguíneo deverá ser feita 8 horas após a última administração do bicarbonato (Gonto, 2003).

Tabela nº 7: Doses diárias iniciais de bicarbonato de sódio (g) para cães com peso entre 10 a 12,5kg (adaptado de Gonto, 2003)

pCO ₂ sangue venoso	20	9,1	9,1	10,4	10,4	11,7	14,3	15,6	16,9	18,2	18,2	19,5	20,8			
	29	9,1	9,1	9,1	9,1	11,7	14,3	15,6	16,9	16,9	18,2	19,5	19,5			
	30	7,8	7,8	9,1	9,1	10,4	13,0	14,3	15,6	16,9	16,9	18,2	19,5			
	31	7,8	7,8	7,8	7,8	10,4	13,0	14,3	14,3	15,6	16,9	18,2	18,2			
	32	6,5	6,5	7,8	7,8	9,1	11,7	13,0	14,3	14,3	15,6	16,9	18,2	19,5		
	33	6,5	6,5	6,5	6,5	9,1	10,4	11,7	13,0	14,3	15,6	16,9	18,2	19,5	20,8	
	34	6,5	6,5	6,5	6,5	7,8	9,1	10,4	11,7	13,0	14,3	15,6	16,9	18,2	19,5	19,5
	35	6,5	6,5	6,5	6,5	7,8	9,1	10,4	11,7	13,0	14,3	15,6	16,9	18,2	19,5	20,8
	36	5,2	5,2	6,5	6,5	7,8	9,1	10,4	11,7	11,7	13,0	14,3	15,6	16,9	18,2	18,2
	37	5,2	5,2	5,2	6,5	7,8	7,8	9,1	10,4	11,7	13,0	14,3	14,3	15,6	16,9	16,9
	38	5,2	5,2	5,2	5,2	6,5	7,8	9,1	10,4	10,4	11,7	13,0	14,3	15,6	15,6	15,6
	39	3,9	3,9	5,2	5,2	6,5	6,5	7,8	9,1	10,4	11,7	13,0	13,0	14,3	15,6	15,6

Tabela nº 7 (continuação)

40	3,9	3,9	3,9	3,9	5,2	6,5	7,8	9,1	9,1	10,4	11,7	13,0	14,3	14,3	14,3
41	2,6	2,6	3,9	3,9	5,2	5,2	6,5	7,8	9,1	10,4	11,7	11,7	13,0	14,3	14,3
42	2,6	2,6	2,6	2,6	3,9	5,2	6,5	7,8	7,8	9,1	10,4	11,7	13,0	13,0	13,0
43	1,3	1,3	2,6	2,6	3,9	3,9	5,2	6,5	7,8	9,1	10,4	10,4	11,7	13,0	13,0
44	1,3	1,3	1,3	1,3	2,6	3,9	5,2	6,5	6,5	7,8	9,1	10,4	11,7	11,7	11,7
45	1,3	1,3	1,3	1,3	2,6	3,9	5,2	6,5	6,5	7,8	9,1	9,1	10,4	11,7	11,7
	7,4	7,35	7,30	7,25	7,20	7,10	7,00	6,90	6,80	6,70	6,60	6,50	6,40	6,30	6,20
pH sangue venoso															

A administração de potássio (ex. cloreto de potássio ou citrato de potássio) pode ser necessário se se desenvolver hipocalcemia e como para o bicarbonato, a dose de potássio a administrar deverá ser determinada de acordo com as medições dos electrólitos (Tilley & Smith, 2003).

A suplementação de potássio deverá ser feita com o objectivo de atingir concentrações plasmáticas dentro dos parâmetros normais (4 a 6 mEq/L), ao contrário do que foi dito para acidose metabólica, em que o objectivo da terapia é manter a concentração sanguínea de bicarbonato entre 12 a 18 mEq/L (Kirk, 1989). Os animais que fazem suplementação com potássio devem ser reavaliados mais frequentemente (Gonto, 2003).

Tabela nº 8: Doses de suplementação de potássio recomendadas para cães com pesos entre os 10 e 12,5 kg de acordo com os níveis séricos (adaptado de Gonto, 2003)

Medições sanguíneas de K⁺	Dose inicial de K⁺ recomendada
1,5 a 2,0mEq/L	15 mEq (1620mg), PO, BID
2,1 a 2,75mEq/L	10 mEq (1080mg), PO, BID
2,76 a 3,75mEq/L	5 mEq (540mg), PO, BID

Ao utilizar-se o citrato de potássio no tratamento da síndrome de Fanconi, consegue-se aumentar o pH urinário dos cães. A alcalinização da urina com citrato de potássio não só não causa bicarbonatúria, como fornece uma suplementação de potássio ao organismo (Ettinger & Feldman, 2005). No entanto, é preciso ter em atenção que os citratos, não funcionam como tampão do sangue aquando de acidose. A administração de citrato de potássio é útil para suplementar com potássio, mas não tem influência no restabelecimento do pH normal do sangue de cães com síndrome de Fanconi (Gonto, 2003).

Apesar do valor diagnóstico que as perdas de glicose, aminoácidos e proteínas urinárias têm, estas não são geralmente significativas em termos do estado clínico dos cães (Kirk, 1989).

Contudo, se for necessário criar um equilíbrio positivo em proteína, e dessa forma permitir o restabelecimento da massa e força musculares, pode ser fornecida uma dieta rica em proteína, excepto nos casos em que haja insuficiência renal. Uma alternativa às dietas ricas em proteína são os comprimidos de suplementação de aminoácidos (ex: Aminofuel®) (Gonto, 2003). Estes quando utilizados na terapêutica, são administrados na dose de 1 comprimido, por semana, *per os*, em cães assintomáticos, podendo a dose ser aumentada até 1 comprimido, em dias alternados, nos casos de atrofia muscular extrema, má condição do pêlo ou problemas de pele. Nos cães com insuficiência renal com restrição proteica na sua dieta, a dose de comprimidos de suplementação de aminoácidos pode aumentar até ½ comprimido, 2 vezes por dia, *per os* (Gonto, 2003).

Embora teoricamente a osteomalácia seja uma preocupação, ela raramente ocorre, e consequentemente uma terapia dietética com cálcio e fósforo ou suplementação com vitamina D, não são indicados sem que haja sinais radiográficos ou dados clínicos que sugiram doença óssea. Esta suplementação encontra-se contra-indicada, quando existe insuficiência renal concomitante (Kirk, 1989). Contudo, uma dose baixa pode ser administrada para prevenir o desenvolvimento de hipocalcemia ou hipofosfatemia significativas. Quanto aos animais jovens em crescimento, estes podem precisar de uma suplementação de vitamina D e/ou cálcio e fósforo para evitar o desenvolvimento de raquitismo (Tilley & Smith, 2003).

Para fazer a suplementação com cálcio ou vitamina D e fósforo as doses são as seguintes: ½ comprimido, 2 vezes por dia, *per os*, em cães assintomáticos; 1 comprimido, 2 vezes por dia, *per os*, em cães sintomáticos. O aumento das doses de suplementação com cálcio/vitamina D e fósforo podem ajudar nas situações em que haja perda de massa muscular persistente e sinais de mialgia após estar a receber tratamento, e de ter os níveis de gases sanguíneos corrigidos.

Os cães afectados pela síndrome de Fanconi, podem beneficiar com a administração de suplementos de vitaminas e minerais, e mesmo os cães assintomáticos.

Os comprimidos de suplementação vitamínica e mineral, para cães (ex: VMP®), deverão ser administrados na dose de ½ comprimido, 2 vezes por dia, *per os*, nos casos de cães assintomáticos. A dose deve ser aumentada para 1 comprimido, 2 vezes por dia, *per os*, em cães sintomáticos. A dose deverá ser aumentada, em cães com hipocalcemia ou hipocalcemia (Gonto, 2003).

A administração de um suplemento multivitamínico e mineral de alta potência, comercializado para humanos (ex: Centrum vitaminas®), não é necessário em cães assintomáticos. Em animais com poliúria e polidipsia, deverá ser fornecido na dose de 1 comprimido por semana. Em casos em que ocorram sintomas pouco usuais como convulsões, cegueira aguda ou outros sintomas sem

causa conhecida, o aumento da dose até 1 comprimido, em dias alternados, pode resolver esses sintomas, uma vez que as perdas e deficiências de elementos essenciais podem ser a origem desses sintomas (Gonto, 2003).

Para os casos em que os cães desenvolvem insuficiência renal aguda, o protocolo terapêutico é o normalmente aplicado, incluindo fluidoterapia (geralmente, NaCl 0,9% ou NaCl 0,45% com 2,5% de dextrose), anti-ácidos e, se necessário, anti-hipertensores (Kraje, 2002; Gonto, 2003; Nelson & Couto, 2003; Ettinger & Feldman, 2005).

Quando um canídeo com síndrome de Fanconi se encontra estabilizado, deverão ser instituídas as seguintes alterações na dieta quando está presente insuficiência renal, aguda ou crônica: manter água fresca sempre à disposição; ração húmida ou seca de baixo teor proteico; ½ comprimido de preparado de aminoácidos, uma vez por dia; aumentar a dose dos suplementos vitamínicos e minerais para quatro vezes por dia; parar a administração de cálcio, ou vitamina D, e fósforo (Gonto, 2003). A terapêutica dirigida à insuficiência renal pode aliviar alguns sinais clínicos mas muito provavelmente não altera a progressão da doença (Dunn, 1999). A terapêutica poderá, no entanto, reduzir a velocidade de progressão (Lees, 1996).

Nas situações em que o animal se encontra numa situação de crise acidótica, ou em que o pH é < 7,2, um manejo agressivo pode ser eficaz para salvar a vida do animal. Nestas situações, a administração endovenosa de bicarbonato, ou mesmo a diálise, podem ser eficazes. A diálise raramente é necessária, mas pode ser utilizada como tratamento de urgência para salvar a vida dos pacientes em situações em que o diagnóstico foi feito tardiamente, conduzindo a uma situação de insuficiência renal aguda (Gonto, 2003). A dose de bicarbonato de sódio a administrar por via endovenosa pode ser calculada, de forma empírica (2 mEq/kg). A maneira correcta de calcular a dose de NaHCO₃ (mEq) a administrar é seguindo a fórmula:

$$0,3 \times \text{peso corporal (kg)} \times (21 - [\text{HCO}_3^-] \text{ do paciente})$$

Deve começar-se por administrar metade da dose calculada, seguindo-se uma medição dos gases sanguíneos e só depois é que deve ser feita a administração da restante quantidade de bicarbonato de sódio (Tilley & Smith, 2003).

Num cão com síndrome de Fanconi que desenvolva ITU, tem de ser associada à terapêutica base uma antibioterapia contra os microrganismos mais frequentemente isolados e as suas susceptibilidades a agentes anti-microbianos (Dunn, 1999; Nelson & Couto, 2003). A duração da antibioterapia das infecções do tracto urinário inferior deve ser individualizada e deve ser baseada na eliminação dos sinais clínicos e das alterações no sedimento urinário, bem como no resultado de uroculturas (Nelson & Couto, 2003) Na maioria dos pacientes com ITU simples a

antibioterapia deve ser realizada durante 10 a 14 dias (Giguère et al., 2006). Pacientes com ITU complicada normalmente precisam de receber antibióticos durante 4 a 6 semanas (Giguère et al., 2006).

Se o tratamento da ITU simples ou complicada não for eficaz, deverá ser realizada uma urianálise, com urocultura e teste de sensibilidade a antibióticos (TSA), com urina colhida via cistocentese. Um hemograma e um perfil bioquímico podem também ser efectuados para avaliar a possível existência de doença sistémica (Giguère et al., 2006).

Nos casos de reinfecções e recorrências frequentes da ITU, a utilização de uma dose baixa de antibiótico (1/3 ou 1/2 da dose diária convencional) administrado à noite pode ser recomendável, contudo, pode predispor o animal ao desenvolvimento de uma ITU resistente (Nelson & Couto, 2003).

EVOLUÇÃO

A síndrome de Fanconi é uma doença progressiva que, se não for tratada, leva a uma falha dos sistemas de transporte dos túbulos renais proximais, ao ponto das perdas de solutos serem suficientemente intensas para impedirem a manutenção da homeostase por parte dos mecanismos compensatórios. Destas perdas de solutos, a mais importante e relevante na doença é a perda de bicarbonato, causando ARTP que, sem tratamento, conduz à morte do animal (Davis et al., 2004), uma vez que a acidose é o principal factor que contribui para a progressão da doença (Gonto, 2003). Como foi dito anteriormente, a não ser que esteja presente acidose metabólica, a maioria destes cães permanece estável mesmo sem qualquer tipo de tratamento (Bovee, 2003). Quando se desenvolve acidose metabólica, a correcção da componente ácido-básica parece atrasar bastante a progressão degenerativa da doença (Gonto, 2003).

A evolução clínica da síndrome de Fanconi é muito variável (Kirk, 1989; Lees, 1996). Geralmente, nos cães gravemente afectados ocorre progressão da doença para insuficiência renal com necrose papilar renal num período de alguns meses, enquanto que os cães com quadros moderados podem desenvolver gradualmente uma forma mais grave da doença, ou manter-se estáveis com uma qualidade e esperança média de vida normais (Bovee, 2003; Yerley et al., 2004).

Embora a maioria dos cães com síndrome de Fanconi não apresente azotemia na altura do diagnóstico, o desenvolvimento de insuficiência renal deve ser uma preocupação clínica importante. Constitui uma complicação comum em humanos com esta síndrome, e o

desenvolvimento de insuficiência renal crónica ou insuficiência renal aguda fulminante também tem sido observado em cães (Lees, 1996; Yerley et al., 2004).

A insuficiência renal foi considerada a principal causa de morte ou de eutanásia dos cães afectados pela síndrome de Fanconi (Yerley et al., 2004). Na maioria dos casos a morte ou a eutanásia, resulta directa ou indirectamente da sub-alimentação que estes animais apresentam, devido à anorexia que apresentam (Polzin, 2008).

Quando um cão com síndrome de Fanconi apresenta cegueira, ataxia ou qualquer outro sintoma neurológico, deve considerar-se a possibilidade de se tratar de um caso de meningoencefalite granulomatosa. Parece existir uma maior incidência desta afecção em cães com síndrome de Fanconi do que em cães normais. Desconhece-se a ligação entre estas duas afecções, e nem todos os animais com síndrome de Fanconi desenvolvem meningoencefalite granulomatosa (Gonto, 2003). Alguns defendem ser necessário considerar a hipótese de se tratar de uma doença não relacionada com a síndrome de Fanconi, contudo, acrescentam não se poder excluir por completo a possibilidade de existir uma ligação entre as duas doenças (Yerley et al., 2004). Num estudo verificou-se o desenvolvimento de alterações neurológicas em canídeos, que incluíram convulsões, ataxia e cegueira central, alguns anos após o diagnóstico de síndrome de Fanconi. Em alguns deles foi confirmada a presença de meningoencefalite granulomatosa (Yerley et al., 2004).

A meningoencefalite granulomatosa é uma doença inflamatória idiopática do sistema nervoso central dos cães, com possível etiologia infecciosa, imunomediada ou neoplásica. A doença pode ocorrer de forma focal ou disseminada. A forma focal induz sinais clínicos compatíveis com presença de uma massa de grandes dimensões situada no cérebro ou medula espinhal (Nelson & Couto, 2003). Os sinais clínicos desta forma da doença têm um início insidioso, progredindo num período de 3 a 6 meses. Na meningoencefalite granulomatosa disseminada o início dos sintomas é agudo, com um período de evolução de 1 a 8 semanas (Ettinger & Feldman, 2005). Cerca de 25% dos animais morrem na primeira semana (Nelson & Couto, 2003).

A disfunção neurológica acompanhada de dor deve-se ao envolvimento das meninges, e ocorre em ambas as formas. Os sintomas mais comuns incluem dor cervical, nistagmos, “head tilt”, cegueira, e/ou paralisia facial ou trigeminal. A ocorrência de ataxia, convulsões, “circling” e alterações comportamentais também é comum (Nelson & Couto, 2003).

A análise do fluido cerebrospinal revela um aumento na concentração de proteínas e uma ligeira a moderada pleocitose, constituída principalmente por linfócitos, monócitos e ocasionalmente por plasmócitos (Nelson & Couto, 2003). A TAC ou a ressonância magnética

evidenciam massas que contrastam com os tecidos normais no cérebro e da medula espinhal. Contudo, o diagnóstico definitivo requer biópsia e/ou necrópsia, para a realização de análise histológica (Gonto, 2003; Nelson & Couto, 2003).

SEGUIMENTO

O desenvolvimento de acidose grave, de hipocalcemia e o declínio progressivo da função renal são as principais preocupações (Kirk, 1989). Devido à grande variabilidade na expressão e evolução da doença, o animal deve ser cuidadosa e regularmente monitorizado quanto à acidose metabólica, infecções do tracto urinário e azotemia (Ettinger & Feldman, 2005).

Os testes laboratoriais recomendados são a avaliação dos gases sanguíneos, a glicose, o potássio, o sódio, o fosfato, o cálcio, a ureia e a creatinina (Gonto, 2003).

Os níveis de creatinina, ureia, electrólitos e bicarbonato plasmáticos devem ser monitorizados a cada 10 a 14 dias após o diagnóstico inicial e após qualquer alteração na terapia. Mesmo quando é alcançada estabilidade na função renal, no equilíbrio ácido-base e no estado electrolítico, o animal deve continuar a ser frequentemente reavaliado a cada 2 a 4 meses (Kirk, 1989), ou de 6 em 6 meses (Gonto, 2003). Quando o canídeo se mantém bem, a frequência de visitas de reavaliação pode ser diminuída para uma vez por ano (Gonto, 2003).

Quando ocorre uma alteração na rotina diária, como uma doença aguda, uma cirurgia electiva ou qualquer outra situação de stress, devem repetir-se as análises laboratoriais. Nos pacientes que desenvolverem insuficiência renal os exames físicos e laboratoriais devem ter uma frequência maior (Gonto, 2003).

É necessário monitorizar a concentração de potássio sérico regularmente, pois a terapia com bicarbonato pode agravar a perda renal de potássio (Tilley & Smith, 2003). Os animais que fazem suplementação de potássio devem fazer reavaliações no mínimo uma vez por semana, durante 4 semanas, para determinar os níveis sanguíneos de potássio. Quando este estiver estável, passa a fazer-se de 6 em 6 meses (Gonto, 2003).

As concentrações de bicarbonato plasmático devem ser usadas para monitorizar o sucesso da suplementação com base realizada. Estas suplementações devem manter-se durante toda a vida do cão, uma vez que estes perdem bicarbonato na urina ao longo da sua vida de forma contínua (Davis et al., 2004).

Segundo o protocolo de Gonto, deve ser feito o doseamento da T₄ na primeira reavaliação após o início do tratamento, uma vez que muitos animais com a doença apresentam hipotireoidismo. A importância do doseamento só ser realizado após o início do tratamento, deve-se ao facto de um

animal com síndrome de Fanconi poder apresentar níveis de T_4 alterados se não estiver a receber tratamento, mesmo sem ter alterações na função da tiróide. Mesmo quando os testes para hipotireoidismo são positivos e se inicia o tratamento, deve ser sempre feita uma reavaliação dos níveis da T_4 nos 6 meses após o início da terapêutica para a síndrome de Fanconi (Gonto, 2003).

Nas visitas de seguimento deve também ser pesquisada a presença de ITU devido à predisposição destes animais para desenvolverem uma infecção dessa natureza. Se o animal apresentar qualquer tipo de sintoma de ITU, mesmo sem evidências de infecção na urianálise, pode tratar-se de uma micro-infecção localizada, podendo ser benéfico fazer pelo menos uma administração única de antibiótico. As situações de ITU recorrentes num cão com síndrome de Fanconi requerem a realização de urocultura (Gonto, 2003).

Nas análises de seguimento, deve assegurar-se que o intervalo entre a última administração de bicarbonato e de vitaminas e a recolha de sangue, é igual em todas as visitas de reavaliação. Se os doseamentos forem feitos da parte da manhã, não deve ser realizada a administração de nenhum fármaco antes da recolha de sangue. O objectivo é tentar obter os níveis sanguíneos que o animal apresenta na maior parte do tempo, ou seja, entre as administrações dos medicamentos. Isto é conseguido fazendo os doseamentos cerca de 8 horas após a última administração do bicarbonato e das vitaminas (Gonto, 2003). Se o doseamento do bicarbonato for feito pouco tempo após a última administração, os valores vão estar elevados pois ainda não passou tempo suficiente para que os aniões HCO_3^- se equilibrassem com o fluido extracelular e, depois, com espaço intracelular (Rose, 1994).

O exercício físico não deve ser limitado, embora o fornecimento de água a estes cães durante o exercício deva ser bem mais frequente. Um comprimido extra de bicarbonato de sódio pode ajudar a compensar a acidose láctica desenvolvida durante o esforço muscular aquando de exercício mais intenso (Gonto, 2003).

PROGNÓSTICO

Se a doença não for corrigida, a acidose vai tornar-se cada vez mais intensa à medida que o sistema compensatório respiratório atinge a sua capacidade máxima, o que vai levar à insuficiência renal progressiva e, conseqüentemente, à falência orgânica multissistémica seguida de morte (Gonto, 2003). A causa de morte é geralmente a insuficiência renal, frequentemente associada a ARTP severa e a necrose papilar renal (Dunn, 1999; Tilley & Smith, 2003). É a progressão para insuficiência renal aguda ou insuficiência renal crónica que agrava o quadro clínico destes animais, piorando o seu prognóstico. A gravidade da azotemia e das lesões

histológicas, bem como a resposta à terapia, são os principais indicadores prognósticos nos casos de insuficiência renal aguda (Nelson & Couto, 2003).

A correcção do bicarbonato e dos parâmetros bioquímicos sanguíneos contribui para diminuir a progressão da doença ao ponto de esta não influenciar a esperança média de vida (Gonto, 2003). Com o protocolo terapêutico adequado, um cão com síndrome de Fanconi pode ter uma vida razoavelmente saudável e normal. A síndrome era fatal na maioria dos casos, antes da criação do programa padronizado, isto é, do protocolo de Gonto (Yerley et al., 2004).

Num estudo recente, sobre o tempo de sobrevivência, esperança média de vida e qualidade de vida de cães com síndrome de Fanconi primário (Yerley et al., 2004), concluiu-se que cães tratados de acordo com o protocolo de Gonto, podem ter uma esperança média de vida semelhante aos cães que não sofrem desta síndrome. Contudo, em livros de texto é referido que o prognóstico da doença a curto prazo é de reservado a bom dependendo da gravidade da azotemia na altura do diagnóstico, enquanto que o a longo prazo é de reservado a mau uma vez que a progressão para insuficiência renal ocorre muito frequentemente (Ettinger & Feldman, 2005).

CONCLUSÃO

A síndrome de Fanconi é uma doença rara, quer na sua forma hereditária, quer na sua forma adquirida. Na forma hereditária é mais frequente em cães de raça Basenji, onde está melhor estudada e caracterizada. Por esta razão é a raça de cães mais utilizada nos estudos genéticos que estão a ser levados a cabo actualmente, cujo objectivo principal é a identificação do gene mutante responsável por esta doença, e desenvolver um teste directo de diagnóstico para identificação dos cães afectados.

A identificação do gene mutante em cães pode ser de grande importância também na área da saúde humana, uma vez que pode ser o mesmo gene responsável pela doença nas duas espécies.

A forma hereditária da síndrome, embora seja mais frequente nos cães pertencentes à raça Basenji, pode ocorrer em cães de outras raças, mas muito menos frequentemente. A forma adquirida pode surgir em qualquer raça, desde que seja exposta a potenciais factores causadores desta doença.

Devido à síndrome de Fanconi alterar parte da fisiologia renal básica, nomeadamente a reabsorção de solutos ao nível dos túbulos proximais, esta pode ter consequências graves na homeostase dos cães afectados. São frequentes os desquilíbrios ácido-básicos e hidroelectrolíticos nestes cães, cuja gravidade está relacionada com o grau de deficiência da reabsorção tubular mas também com a possível evolução da doença para insuficiência renal aguda fatal ou para

insuficiência renal crónica, que vão complicar o quadro clínico destes animais e agravar o seu prognóstico.

A sintomatologia evidenciada pelos animais é pouco específica, consistindo principalmente em poliúria/polidipsia, desidratação, perda de peso, mau estado do pêlo, letargia, redução do apetite, fraqueza e, menos frequentemente, raquitismo ou osteomalácia. A gravidade das manifestações sintomatológicas varia com a extensão das deficiências na reabsorção renal tubular, sendo, no entanto, a poliúria/polidipsia o sintoma mais evidente e consistente nesta doença, que constitui, geralmente, o estímulo iatrotrópico.

Os meios auxiliares de diagnóstico na síndrome de Fanconi diferem bastante dos geralmente utilizados no diagnóstico da maioria das doenças renais que afectam os cães. O recurso à gasimetria em sangue venoso, a medição dos aminoácidos presentes na urina e os testes de excreção, não fazem parte do processo de diagnóstico normal das doenças renais mais comuns em cães. Este fenómeno, juntamente com o facto de se tratar de uma doença rara, tende a dificultar a tarefa dos clínicos veterinários no diagnóstico desta doença.

A inexistência de valores de referência para os aminoácidos presentes na urina de cães é outro factor que dificulta o plano de diagnóstico desta doença. Existe apenas um estudo, realizado em 1979, no qual foram medidos os aminoácidos presentes na urina de 58 cães saudáveis. Seria assim desejável que se realizassem mais estudos nesta área que contribuíssem para o estabelecimento de valores de referência para os aminoácidos urinários em canídeos. Um método expedito que pode ser utilizado para comparar os valores obtidos, consiste na utilização de um cão saudável usado como controlo. Este animal controlo deve ser sujeito ao mesmo tipo de alimentação que o canídeo em estudo, durante os 15 dias que antecedem a realização do teste. Este requisito tem como finalidade minimizar a influência da dieta na diferença de quantidade de excreção urinária dos aminoácidos. Para além de se comparar as quantidades excretadas entre o cão controlo e o paciente, pode também comparar-se os valores obtidos com os valores de referência para humanos. Assim, consegue-se validar, com alguma certeza, a elevação na excreção urinária de aminoácidos nos cães afectados.

O tratamento da síndrome de Fanconi, é apenas de suporte, não existindo cura para a doença. O objectivo terapêutico consiste em corrigir as deficiências tubulares, tentando restabelecer a homeostase sanguínea, de acordo com as perdas urinárias de bicarbonato, proteínas, vitaminas e minerais. Assim, as recomendações terapêuticas centram-se na utilização de suplementos para minimizar os efeitos sistémicos da perda crónica na urina de solutos importantes. O manejo terapêutico deve ser sempre individualizado e baseado nos resultados analíticos de cada animal.

A evolução para insuficiência renal é uma importante causa de complicação da situação clínica destes cães, sendo considerada a principal responsável pela morte ou eutanásia nestes casos. A insuficiência renal associa-se geralmente ao desenvolvimento de acidose metabólica crónica, que vai agravar o prognóstico destes animais. O tratamento baseado no protocolo de Gonto parece atrasar efectivamente a progressão da doença, aumentando a qualidade e esperança média de vida dos animais afectados.

BIBLIOGRAFIA

- Bainbridge, J. & Elliott, J. (1996). *Manual of canine and feline nephrology and urology*. Gloucestershire: British Small Animal Veterinary Association
- Bartges, J. W. (2004). Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 34, 923-933.
- Birchard, S. J. & Sherding, R. G. (1994). *Saunders manual of small animal practice*. Philadelphia: W. B. Saunders Company
- Blazer-Yost, B. & Jezyk, P.F. (1979). Free amino acids in the plasma and urine of dogs from birth to senescence. *American Journal of Veterinary Research*, 40 (6), 832-838.
- Bonagura, J. D. & Kirk, R. W. (1995). *Kirk's current veterinary therapy XII: small animal practice*. Philadelphia: W. B. Saunders Company
- Bovee, K. C. (2003). *Fanconi syndrome in basenji dogs*. Acedido em Out. 6, 2008, disponível em:
<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&Category=1006&PID=6600&O=Generic>
- Bush, B. M. (2004). *Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais*. São Paulo: Roca Ltda.
- Cunningham, J. G. (2002). *Textbook of veterinary physiology*. (3rd ed.). Philadelphia: W. B. Saunders Company
- Davidson, A. & Baker, T. (2007). *Pediatric ultrasonography: differentiating acquired from congenital disease*. Acedido em Jan. 6, 2009, disponível em:
http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2007/comp_anim/Davidson1.pdf
- Davis, M. A., Bain, P. J., Latimer K. S. & LeRoy, B. E. (2004). *Fanconi's syndrome in dogs*. Acedido em Out. 6, 2008, disponível em:
<http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/davis/index.php>
- DiBartola, S. P. (2006). *Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice*. (3rd ed.). Missouri: Elsevier Saunders
- Dunn, J. (1999). *Textbook of small animal medicine*. London: W. B. Saunders Company
- Ettinger, S. J. & Feldman, E. C. (2005). *Textbook of veterinary internal medicine*. (6th ed.). Missouri: Elsevier Saunders
- Fascetti, A. J. (2006). *Amino acid analysis - an underutilized diagnostic and prognostic tool*. Acedido em Fev. 16, 2009, disponível em:
<http://www.ivis.org/proceedings/navc/2006/SAE/259.asp?LA=1>

- Ferreira, R. L. (real.) (2008). *Nefrologia e urologia: casos clínicos* [Powerpoint doc.]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa
- Giguère, S.; Prescott, J. F.; Baggot, J. D.; Walker, R. D. & Dowling, P. M. (2006). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. (4th ed.). Iowa: Blackwell Publishing
- Gonto, S. (2003). *Fanconi disease management protocol for veterinarians*. Acedido em Out. 6, 2008, disponível em: <http://www.basenjicompanions.org/health/images/Protocol2003.html>
- Gough, A. (2007). *Differential diagnosis in small animal medicine*. Oxford: Blackwell Publishing
- Gough, A. & Thomas, A. (2004). *Breed predispositions to disease in dogs & cats*. Oxford: Blackwell Publishing
- Kirk, R. W. (1989). *Current veterinary therapy X: small animal practice*. Philadelphia: W. B. Saunders Company
- Kraje, A. C. (2002). Auxiliar pacientes com insuficiência renal aguda. *Veterinary Medicine*, 4 (23), 29-40.
- Laski, M. E. & Kurtzman, N. A. (1996). Acid-base disorders in medicine. *Disease-a-Month*, 42 (2), 59-125.
- Latimer, K. S., Mahaffey, E. A. & Prasse, K. W. (2003). *Veterinary laboratory medicine: clinical pathology*. (4th ed.). Iowa: Blackwell Publishing
- Layssol, C., Queau, Y. & Lefebvre, H. (2007). Genetic aspects of canine kidney disease. *Veterinary Focus*, 17 (2), 33-39.
- Lees, G. E. (1996). *Congenital renal diseases*. Acedido em Fev. 20, 2009, disponível em: <http://www.fleetfiretimbers.com/FFT/Articles/Congenital%20Renal%20Diseases.htm>
- Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. F. & Vaden, S. L. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 377-385.
- Leib, M. S. & Monroe, W. E. (1997). *Practical small animal internal medicine*. Philadelphia: W. B. Saunders Company
- Mainka, S. A. (1985). Fanconi syndrome in a basenji. *Canadian Veterinary Journal*, 26, 303-305.
- Markowitz, G. S. & Perazella, M. A. (2005). *Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease*. Acedido em Fev. 20, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>

- Mattoon, J. S. (2008). *Diffuse kidney diseases: the role of diagnostic imaging before taking a biopsy*. Acedido em Fev. 16, 2009, disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/mattoon5_en.pdf?LA=1
- Medow, M. S., Reynolds, R., Bovee, K. C. & Segal, S. (1981). *Proline and glucose transport by renal membranes from dogs with spontaneous idiopathic Fanconi syndrome*. Acedido em Fev. 20, 2009, disponível em: <http://www.pnas.org/content/78/12/7769.full.pdf>
- Meyer, D. J., Coles, E. H. & Rich L. J. (1992). *Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis*. Philadelphia: W. B. Saunders Company
- Mooney, C. T. & Peterson, M. E. (2004). *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology*. (3rd ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Nelson, R.W. & Couto, G. (2003). *Small animal internal medicine*. (3rd ed.). Missouri: Mosby
- Nicholas, F. W. (1999). *Introdução à genética veterinária*. São Paulo: Artes Médicas Sul Ltda.
- Norden, A. G. W., Lapsley, M., Lee, P. J., Pusey, C. D., Scheinman, S. J., Tam, F. W. K., Thakker, R. V., Unwin, R. J. & Wrong, O. (2001). Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney International*, 60 (5), 1885-1892.
- Polzin, D. J. (2008). Onze orientações para o tratamento conservador da doença renal crônica. *Veterinary Medicine*, 10 (56), 62-74.
- Reine, N. J. & Langston, C. E. (2005). *Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample*. Acedido em Fev. 25, 2009, disponível em: <http://www.sciencedirect.com>
- Rose, B. D. (1994). *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. (4th ed.). New York: MacGraw-Hill, Inc.
- Schoeman, J. P. (2008). *Approach to polyuria and polydipsia in the dog*. Acedido em Jan. 6, 2009, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2008/lecture16/130.pdf?LA=1>
- Senior, D. F. (2006). *Urinalysis*. Acedido em Jan. 6, 2009, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/lavc2006/senior4.pdf>
- Sewell, A. C., Haskins, M. E. & Giger, U. (2007). Inherited metabolic disease in companion animals: searching for nature's mistakes. *The Veterinary Journal*, 174, 252-259.
- Soriano, J. R. (1996). *Biología molecular de las tubulopatías hereditarias: del fenotipo al gen*. Acedido em Fev. 20, 2009, disponível em: <http://www.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?ID=1476>
- Stockham, S. L. & Scott, M. A. (2002). *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. Iowa: Blackwell Publishing

- The Basenji Health Endowment (2008a). *Current research*. Acedido em Fev. 20, 2009, disponível em: <http://www.basenjihealth.org/research.html>
- The Basenji Health Endowment (2008b). *Fanconi test faq*. Acedido em Fev. 20, 2009, disponível em: <http://www.basenjihealth.org/linkage-faq.html>
- Thoresen, S. I. & Bredal, W. P. (1999). Serum fructosamine measurement: a new diagnostic approach to renal glucosuria in dogs. *Research in Veterinary Science*, 67, 267-271.
- Tilley, L. P. & Smith F. W. K. (2003). *The 5-minute veterinary consult: canine and feline*. (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- Villier, E. & Blackwood, L. (2005). *BSAVA Manual of canine and feline clinical pathology*. (2nd ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Yerley, J. H., Hancock, D. D. & Mealey, K. L. (2004). Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225 (3), 377-383.

ANEXO 1 – CASOS CLÍNICOS DE SÍNDROME DE FANCONI NA AZEVET – CLÍNICA VETERINÁRIA DE BREJOS DE AZEITÃO (APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO)

São em seguida apresentados dois casos clínicos de cães afectados pela síndrome de Fanconi, que estão actualmente a ser seguidos na Azevet – Clínica Veterinária de Brejos de Azeitão.

Um dos casos é um cão macho, inteiro, da raça West Highland White Terrier, com 6 anos e 10 meses de idade, 10,5 kg de peso, e com diagnóstico há 2 anos de dermatite atópica, chamado “Manel”. O outro caso é um cão macho, inteiro, da raça Cocker Spaniel, com 13 anos e 3 meses de idade, 15,2 kg de peso, chamado “Nico”.

CASO CLÍNICO 1

O “Manel” apresentou-se à consulta com poliúria/polidipsia. O cão estava a ser medicado para a dermatite atópica com comprimidos de cloridrato de hidroxizina e maleato de clorfeniramina (Amiderm®, 2 comprimidos, PO, BID), com uma loção tópica de kanamicina e acetato de dexametasona (Amiderm® loção tópica, 1 aplicação tópica, SID), com cápsulas contendo ácidos gordos ómega-3, ácido eicosa-pentanóico, ácido docosa-hexanóico, vitamina H, vitamina A, vitamina C, vitamina E e metionato de zinco (Omnicutis® cápsulas, 1 cápsula, PO, SID) e com champô enriquecido com proteínas e ácidos gordos essenciais poli-insaturados (Dermocanis Alergias® 1 banho, de 4 em 4 dias).

As análises que foram realizadas, bem como os resultados obtidos, são em seguida referidos.

Hemograma:

Parâmetro	Resultado (valores absolutos)	Intervalo de referência (valores absolutos)
Leucócitos	$7,4 \times 10^3/\mu\text{L}$	6-17
Eritrócitos	$7,05 \times 10^6/\mu\text{L}$	5,5-8,5
Plaquetas	$97,7 \times 10^3/\mu\text{L}$	200-300
Hemoglobina	17,1 g/dl	12-18
Hematócrito	53,1 %	37-55
VCM	75,4 fl	60-77
HCM	24,3 pg	19,5-24,5
CHCM	32,2 g/dl	32-36

Hemograma (continuação)

Neutrófilos não-segmentados	0/ μ L	0-300
Neutrófilos segmentados	5328/ μ L	3000-11500
Linfócitos	1406/ μ L	1000-4800
Monócitos	370/ μ L	150-1350
Eosinófilos	296/ μ L	100-1250
Basófilos	0/ μ L	raros

Observações: com agregação plaquetária.

Bioquímicas:

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
BUN	12 mg/dl	7-27
Creatinina	1,6 mg/dl	0.5-1,8
ALT	68 U/L	10-100
FAS	95 U/L	23-212
Albumina	2,6 g/dl	2,2-3,9
Colesterol	175 mg/dl	110-320
Cálcio	9,9 mg/dl	7,9-12
Fósforo	1,7 mg/dl	2,5-6,8
Glicose	114 mg/dl	70-143

Ionograma:

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Sódio (Na ⁺)	151 mEq/L	144-160
Potássio (K ⁺)	5,1 mEq/L	3,5-5,8
Cloro (Cl ⁻)	120 mEq/L	109-122

Urina tipo II:

Exame físico	Cor: amarela Cheiro: adocicado Aspecto: ligeiramente turvo Depósito: presente pH: 7,5 Densidade: 1010
---------------------	---

Urina tipo II (continuação)

Exame químico	Nitritos: negativo Urobilinogénio: 0,2 UE/dl Proteína: negativo Eritrócitos: 25 células/ μ L Corpos cetónicos: negativo Bilirrubina: negativo Glicose: 1000-2000 mg/dl
Exame microscópico do sedimento	Eritrócitos: 2-5 células/campo 400 \times Leucócitos: 4-5 células/campo 400 \times Células epiteliais: 1-2 células (de transição) /campo 400 \times Cilindros: negativo/campo 400 \times Cristais: negativo /campo 400 \times

Doseamento de fructosamina: 269 μ mol/L (valores de referência: 190-360)

Rácio UPC: 1,34

Doseamento de aminoácidos na urina (nmol/mg de creatinina):

Aminoácido	“Manel”	“Controlo”	Referência em humanos
Cistina	5066	274	42-91
Lisina	5219	61	41-68
Glicina	10583	67	482-1126
Alanina	13543	79	90-226
Metionina	3443	9	13-47

Gasimetria em sangue venoso:

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
pH	7,38	7,31-7,42
HCO ₃ ⁻	21,3 mEq/L	20-29
pCO ₂	39 mmHg	32-49
Anion gap	14,4 mEq/L	12-24

Urocultura: negativo

Ecografia abdominal:

Rins normodimensionados, com forma e contornos regulares; apresentavam hiperecogenicidade do córtex, relação córtex/medula alterada, transição córtico-medular atenuada e arquitectura medular mantida; sem dilatação da cavidade piélica; sem evidências de massas ou litíase renal; medula ligeiramente hiperecogénica.

Sinais ecográficos de nefropatia crónica inespecífica.

Os valores normais de fructosamina confirmaram o estado euglicémico do paciente. Portanto, confirmou-se a existência de glicosúria, na ausência de hiperglicemia.

O valor do rácio UPC de 1,34 revelou a existência de proteinúria significativa, embora moderada, que, excluindo-se outras causas de proteinúria (pré-renais, renais intersticiais e pós-renais), foi consistente com afecção tubular ou glomerular em fase inicial.

Os níveis de fósforo plasmático encontravam-se abaixo dos valores de referência, o que corroborou a hipótese de perda renal relacionada com um defeito na reabsorção ao nível dos túbulos renais, como acontece na síndrome de Fanconi.

As quantidades de aminoácidos na urina estavam bastante aumentadas relativamente ao cão “controlo”, e também relativamente aos valores de referência de humanos, o que se pôde interpretar como sendo evidência de uma situação de aminoacidúria patológica.

Face aos resultados observados, foi feito o diagnóstico definitivo de síndrome de Fanconi, que foi suportado pela presença de glicosúria em estado de euglicemia, hipofosfatemia, aminoacidúria e isostenúria.

Nenhum dos parâmetros da gasimetria se encontrava alterado, indicando que muito provavelmente o paciente não se encontrava em estado de acidose metabólica, que é uma das possíveis evoluções da síndrome, devido à acidose renal tubular proximal por perda excessiva de bicarbonato na urina.

A realização da análise bacteriológica da urina permitiu excluir a possibilidade de existência de uma infecção bacteriana do tracto urinário, sendo esta análise de especial importância para o caso presente, uma vez que cães com a síndrome apresentam maior predisposição para a ocorrência daquelas complicações.

O paciente iniciou um tratamento dirigido à síndrome de Fanconi. Foi receitado um suplemento vitamínico e mineral composto por vitamina A, vitamina D₃, vitamina E, vitamina B₁, vitamina

B₂, vitamina B₆, vitamina B₁₂, magnésio, cálcio, fósforo, ácido nicotínico, ácido fólico, biotina, cobre, ferro, manganésio e zinco (VMP®, 1/4 comprimido, BID, PO). Recitou-se também um suplemento à base de cálcio, composto por cálcio, fósforo e vitamina D₃ (Calci-délice®, 1/4 comprimido, BID, PO), um complexo multivitamínico e mineral de alta potência, comercializado para humanos, composto por vitamina A, vitamina D₃, vitamina E, vitamina K₁, vitamina C, vitamina B₁, vitamina B₂, vitamina B₆, vitamina B₁₂, ácido fólico, biotina, niacina, ácido pantoténico, cálcio, fósforo, magnésio, potássio, cloro, ferro, iodo, cobre, manganésio crômio, molibdénio, selénio e zinco (Centrum vitaminas®, 1 comprimido por semana, PO), um concentrado de L-carnitina, de péptidos e de aminoácidos, como a L-leucina, a L-isoleucina e a L-valina, de albumina e de lactalbumina (Aminofuel®, 1 comprimido por semana, PO), bicarbonato de sódio (650 mg, BID, PO) e ração húmida de alto teor proteico e energético (Royal Canin Recovery®, uma lata por semana).

O aspecto ecográfico dos rins do “Manel” pareceu evidenciar algumas alterações consistentes com nefropatia crónica inespecífica, revelando a possibilidade de que estaria já a ocorrer uma evolução da síndrome de Fanconi para uma situação de insuficiência renal crónica.

Cerca de 4 meses após a primeira avaliação dos gases sanguíneos, realizou-se uma nova gasimetria em sangue venoso (sangue colhido aproximadamente 8 horas após a última administração de bicarbonato), e ainda a análise à função da tiróide, cujos resultados foram os seguintes:

Gasimetria de sangue venoso:

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
pH	7,29	7,31-7,42
HCO ₃ ⁻	20,3 mEq/L	20-29
pCO ₂	45 mmHg	32-49
Anion gap	24 mEq/L	12-24

Função da tiróide:

T4 total: 30,8 nmol/L (valores de referência: 20-60)

TSH: 0,11ng/ml (valores de referência: 0,01-0,6)

O valor do pH obtido na gasimetria encontrava-se abaixo do valor normal, embora perto do valor mínimo do intervalo de referência, reflectindo uma situação de acidose metabólica, que parecia estar a ser compensada, visto que os valores de pCO₂ se encontravam normais. Os valores de

bicarbonato pareciam estar mais reduzidos relativamente à gasimetria realizada anteriormente. Devido à diminuição do pH e dos níveis de bicarbonato do sangue venoso, decidiu aumentar-se a dose de bicarbonato de sódio para 1300 mg, BID, PO, mantendo as outras medicações nas mesmas doses.

CASO CLÍNICO 2

O “Nico” apresentou-se à consulta para fazer a revacinação anual contra a raiva. O proprietário queixou-se de um aumento do consumo de água, bem como um aumento da produção urinária. Ao exame clínico foi detectado um sopro cardíaco. O animal estava a ser medicado desde há dois anos, com benazepril (Fortekor®, 1 comprimido, SID, PO), digoxina (Lanoxin®, 1/4 comprimido, SID, PO) e ácido acetilsalicílico (Aspirina® 100mg, ½ comprimido, SID, PO) para uma condição cardíaca crónica.

As análises efectuadas, e os resultados obtidos, foram os seguintes:

Hemograma:

Parâmetro	Resultado (valores absolutos)	Intervalo de referência (valores absolutos)
Leucócitos	$10,1 \times 10^3/\mu\text{L}$	6-17
Eritrócitos	$6,77 \times 10^6/\mu\text{L}$	5,5-8,5
Plaquetas	$333 \times 10^3/\mu\text{L}$	200-300
Hemoglobina	16,7 g/dl	12-18
Hematócrito	50,2 %	37-55
VCM	74,2 fl	60-77
HCM	24,6 pg	19,5-24,5
CHCM	33,2 g/dl	32-36
Neutrófilos não-segmentados	0/ μL	0-300
Neutrófilos segmentados	8181/ μL	3000-11500
Linfócitos	1212/ μL	1000-4800
Monócitos	505/ μL	150-1350
Eosinófilos	202/ μL	100-1250
Basófilos	0/ μL	raros

Bioquímicas:

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
BUN	30	7-27
Creatinina	1,6	0.5-1,8
ALT	160	10-100
FAS	72	23-212
Cálcio	11	7,9-12
Albumina	3,4	2,2-3,9
Fósforo	3,6	2,5-6,8
Colesterol	232	110-320
Glicose	124	70-143

Urina tipo II:

Exame físico	Cor: amarela Cheiro: <i>sui generis</i> Aspecto: ligeiramente turvo Depósito: presente pH: 8 Densidade: 1010
Exame químico	Nitritos: negativo Urobilinogênio: 0,2 UE/dl Proteína: 100 mg/dl Eritrócitos: negativo Corpos cetônicos: negativo Bilirrubina: negativo Glicose: 500 mg/dl
Exame microscópico do sedimento	Eritrócitos: negativo/campo 400× Leucócitos: 1-3 células/campo 400× Células epiteliais: 3-5 células (transição)/campo 400× Cilindros: negativo/campo 400× Cristais: negativo /campo 400×

Ionograma:

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
Sódio (Na ⁺)	158 mEq/L	144-160
Potássio (K ⁺)	5,1 mEq/L	3,5-5,8
Cloro (Cl ⁻)	114 mEq/L	109-122

Rácio UPC: 1,69

Doseamento de aminoácidos urinários (nmol/mg de creatinina):

Aminoácido	“Nico”	“Controlo”	Referência em humanos
Cistina	857	274	42-91
Lisina	1097	61	41-68
Glicina	1122	67	482-1126
Alanina	450	79	90-226
Metionina	4	9	13-47

Gasimetria em sangue venoso:

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência
pH	7,41	7,31-7,42
HCO ₃ ⁻	24,9 mEq/L	20-29
pCO ₂	42 mmHg	32-49
Anion gap	23,7 mEq/L	12-24

Radiografia latero-lateral do tórax:

Ligeira cardiomegália, mais evidente do lado direito. Átrio esquerdo normal. Sem sinais congestivos.

Electrocardiograma:

Ritmo sinusal irregular, a 120-140 bpm. Eixo QRS em plano frontal +56°. Complexo QRS aumentado (hipertrofia/dilatação ventricular). Onda Q > 0,5 mV em I e II; aVR + aVF com sinal de possível hipertrofia de septo interventricular; onda T > 25% da R (hipoxia miocárdica, alteração da condução secundária a hipertrofia ventricular, alterações electrolíticas). Presença de complexos supraventriculares prematuros (CSVP) isolados e esporádicos.

Ecocardiograma:

Ventrículo esquerdo com hipertrofia concêntrica; átrio esquerdo normal; ventrículo direito e átrio direito normais; hipertrofia manifesta do septo interventricular e da parede do ventrículo esquerdo, com diâmetros sistólico e diastólico diminuídos. Relação Aorta/Átrio esquerdo de 1,16 (normal). EPSS = 34 mm (normal); FS = 47% (aumentado); EF = 80%

Ligeiro espessamento da válvula mitral, sem regurgitação aparente. Fluxos valvulares normais.

Pressão Arterial:

Sistólica: **180 mmHg** (110 -180)

Diastólica: **120 mmHg** (75 – 110)

Ecografia abdominal:

Nódulo hiperecogénico com 7,9 × 8,7 mm, limites bem definidos e regulares, ecotextura algo heterogénea com zonas hiperecogénicas, na face gástrica do lobo lateral/medial direito do fígado. Litíase vesical (múltiplos cálculos com 1 a 2 mm de diâmetro na bexiga); rins normodimensionados com limites algo irregulares, córtex hiperecogénico, transição corticomedular sem alteração, e arquitetura medular mantida. Cavidade piélica normal, sem massas ou sinais de litíase. Presença de focos/zonas hiperecogénicas no córtex (possível quadro de nefropatia crónica de causa inespecífica).



Figura 1: Aspecto do rim na ecografia abdominal (caso clínico 2)
(Fonte: Ferreira, 2008)

O aumento dos valores de ALT foi atribuída à medicação, a que o paciente tem estado sujeito desde há dois anos, com ácido acetilsalicílico, uma vez que os salicilatos, e outros anti-inflamatórios não-esteróides (AINES), podem provocar aumentos desta enzima. O ligeiro

aumento verificado nos níveis da ureia pode estar associado ao débito cardíaco diminuído, resultante da insuficiência cardíaca, e assim corresponder a uma situação de azotemia pré-renal, ou pode estar associado à administração crónica de ácido acetilsalicílico, visto que os AINES podem provocar aumentos deste metabolito.

A presença de glicosúria e euglicemia direccionaram a investigação clínica para 2 diagnósticos diferenciais principais: a glicosúria renal primária e a síndrome de Fanconi. No entanto, a presença de urina alcalina (pH=8) e de proteinúria veio corroborar em maior grau com a hipótese de síndrome de Fanconi.

Relativamente ao rácio UPC, este encontrava-se aumentado de forma significativa. No entanto, tratava-se de uma proteinúria moderada que está frequentemente associada a proteinúria de origem tubular, isto é, por deficiência na reabsorção das proteínas a nível tubular.

O canídeo apresentava valores de aminoácidos urinários na sua maioria superiores aos do cão usado como controlo. Os níveis aumentados de aminoácidos na urina permitiram estabelecer o diagnóstico definitivo de síndrome de Fanconi. Esta síndrome foi tida como adquirida, e muito provavelmente associada à utilização crónica de salicilatos a que este paciente foi sujeito (Aspirina® 100mg, 1/2 comprimido, SID, PO durante 2 anos).

Nenhum dos parâmetros da gasimetria se encontrava alterado, pelo que se considerou que o animal não se encontrava em acidose metabólica. Também nenhum dos parâmetros do ionograma se encontrava alterado, tendo-se considerado que os defeitos tubulares na reabsorção destes solutos não eram muito graves.

Na ecografia abdominal foram observadas algumas alterações renais consistentes com nefropatia crónica inespecífica, o que indicava a possibilidade de que estaria já a ocorrer, tal como no outro caso, uma evolução da síndrome de Fanconi para uma situação de insuficiência renal crónica. Esta situação de insuficiência renal também pode justificar o aumento verificado nos valores da ureia plasmática.

O exame radiológico torácico e o electrocardiograma, evidenciaram a existência de cardiomegália que posteriormente na ecocardiografia se verificou tratar-se de uma cardiomiopatia hipertrófica do ventrículo esquerdo com hipertrofia concêntrica da parede ventricular e do septo interventricular. Estas alterações a nível cardíaco justificam-se pelas alterações observadas na pressão arterial deste paciente.

O animal não foi medicado para a síndrome de Fanconi. Foi, no entanto, receitado Enalapril 5mg (1 comprimido e meio, SID, PO) e Atenolol 50mg (1/8 comprimido, BID, PO), medicações dirigidas à componente cardíaca do paciente. As medicações a que inicialmente estava sujeito

(benazepril, digoxina e ácido acetilsalicílico) foram interrompidas. Foi proposto aos donos do “Nico” que passassem a fornecer-lhe uma dieta renal (ex: Royal Canin Renal®).

DISCUSSÃO DOS CASOS CLÍNICOS

A polúria/polidipsia é muitas vezes o sintoma mais evidente da síndrome de Fanconi, constituindo o principal estímulo que leva os donos à consulta nos casos de cães com a doença. No 1º caso apresentado, o estímulo iatrotópico foi, de facto, a PU/PD. No 2º caso, apesar de o animal apresentar a mesma sintomatologia, esta foi referida pelos donos numa consulta de rotina para vacinação. No entanto, foi devido a essa sintomatologia que se decidiu iniciar a série de análises efectuadas a este paciente.

A perda de peso progressiva está também frequentemente presente nos animais com síndrome de Fanconi. Este sintoma foi observado no 1º caso clínico. Na primeira consulta apresentava 10,5 kg mas, durante os 4 meses seguintes, sofreu uma redução progressiva do peso atingindo os 9,15 kg. Por falta de registos, não foi possível verificar a perda de peso para o 2º caso.

Ao serem estabelecidos os diagnósticos diferenciais de glicosúria renal primária e síndrome de Fanconi, o exame complementar que, para estes dois casos, permitiu excluir o diagnóstico de glicosúria renal primária foi a medição dos aminoácidos urinários, uma vez que estes se encontravam aumentados em ambos os pacientes (quando comparados com os valores do cão controlo e os valores de referência para humanos). O aumento das perdas urinárias de aminoácidos não se verifica nas situações de glicosúria renal primária, e é característico na síndrome de Fanconi.

Apenas no caso clínico 1 foram medidas as concentrações plasmáticas de fructosamina, que permitiu confirmar o estado de euglicemia, já evidenciado na medição da glicose plasmática. As fructosaminas indicam a concentração sérica de glicose a longo prazo, sendo um marcador da concentração média da glicose sanguínea durante o tempo de semi-vida da proteína glicosada, isto é, da fructosamina, em circulação, dando assim a indicação das concentrações médias de glicose referentes às 1 a 3 semanas anteriores. Aumentos agudos na concentração de glicose, como acontece por exemplo, nas situações de stress, não interferem com os valores de fructosamina.

O animal do 2º caso não chegou a desenvolver acidose metabólica, no entanto, o do 1º caso apresentou um pH de valor inferior aos de referência (7,29) na segunda gasimetria realizada, facto que poderia estar associado ao desenvolvimento de acidose renal tubular proximal. Os valores normais de pCO₂ permitiram inferir que a acidose metabólica estaria eventualmente a ser

compensada por mecanismos respiratórios. Também os valores de bicarbonato estavam mais reduzidos relativamente à gasimetria realizada anteriormente pelo que se decidiu aumentar a dose de bicarbonato a administrar, com o objectivo de contrariar a progressão da acidose resultante da perda excessiva de bicarbonato pelos rins.

A realização da urocultura no 1º caso, permitiu excluir uma possível infecção bacteriana do tracto urinário, pois devido à glicosúria persistente, bem como à diluição urinária, os animais com a síndrome de Fanconi estão mais predispostos à ocorrência deste tipo de infecções. Esta análise deveria igualmente ter sido realizada no 2º caso do, mas isso não se verificou.

A medição da T4 total e da TSH, cerca de 4 meses após o início do tratamento do paciente do caso 1, permitiu avaliar a função da tiróide. Este procedimento é aconselhado nestes casos, uma vez que muitos animais com síndrome de Fanconi apresentam hipotireoidismo. Esta análise também não foi realizada no 2º caso.

Destes dois casos clínicos, apenas o 1º iniciou o tratamento para a doença. Este foi instituído tendo como base o protocolo de Gonto.

O diagnóstico no 1º caso teve lugar há 16 meses, e no 2º caso há 12 meses. Ambos os animais se encontram bem.



Figura 2: “Manel”
(Fonte: Ferreira, 2008)



Figura 3: “Nico”
(Fotografia original)

ANEXO 2 – RELATÓRIO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

A componente prática do estágio foi desenvolvida na “Azevet”, clínica veterinária de Brejos de Azeitão, sob orientação da Professora Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza. Este estágio realizou-se no período compreendido entre 1 de Agosto de 2008 e 1 de Fevereiro de 2009, tendo uma carga horária total de 1216 horas.

As actividades desenvolvidas consistiram, principalmente, na observação e auxílio em serviços nas áreas da medicina interna, cirurgia, internamento, análises laboratoriais e imagiologia (radiologia e ultrassonografia). Aos estagiários era dada a oportunidade de participar no trabalho dos médicos, auxiliando e complementando as tarefas por estes exercidas nas áreas referidas.

No total, foram presenciadas 799 consultas de medicina interna, 79,2% das quais foram de cães (52,3% machos, 47,7% fêmeas), 19,8% de gatos (56% machos, 44% fêmeas) e 1% de novos animais de companhia, entre eles coelhos, chinchilas, canários e porcos-da-Índia.

Dessas consultas 28,4% foram vacinações, sendo que a maioria delas foram aplicadas a cães (79,7%). Apenas 18,5% foram aplicadas a gatos, e, dos novos animais de companhia, apenas coelhos foram vacinados (1,8%).

Na área da cirurgia, as tarefas dos estagiários consistiram na preparação dos pacientes, monitorização da anestesia, auxílio ao cirurgião e monitorização do pós-operatório. Observaram-se 67 intervenções cirúrgicas, das quais 38,8% foram orquiectomias em gatos, 22,4% trataram-se de mastectomias, 17,9% consistiram em ovariectomias e 6% em nodulectomias. Entre as outras intervenções cirúrgicas incluem-se algumas destartarizações, orquiectomias em canídeos, caudectomias, resolução de fracturas e amputações. Todas estas foram, no entanto, efectuadas em menor percentagem.

No que se refere às práticas relativas à área da imagiologia, efectuaram-se 62 radiografias (29% torácicas, 35,5% abdominais, 11,3% pélvicas, 21% a membros e 3,2% foram trânsitos baritados), nas quais foi permitido aos estagiários praticar o posicionamento dos animais para a realização das projecções pretendidas, e, ainda, fazer a escolha das constantes radiográficas mais adequadas para cada caso. Era tarefa também acessível aos estagiários, a realização da revelação das películas radiográficas obtidas.

No que concerne às ultrassonografias, foram realizadas 31, das quais 74% foram abdominais e 26% foram ecocardiografias.

Quanto às práticas no internamento, estas consistiram, essencialmente, em auxiliar os médicos na administração das medicações dos internados; na manutenção da higiene dos animais e seus locais de repouso; e, ainda, no fornecimento de alimento e água. Eram também realizados passeios com os canídeos no exterior, em diversas ocasiões do dia.

Na área das análises laboratoriais, era prática comum por parte dos estagiários a preparação de amostras a enviar para laboratórios de referência, bem como a realização de certas provas laboratoriais tais como as bioquímicas sanguíneas, microhematócritos, observação microscópica de esfregaços sanguíneos, raspagens cutâneas e zaragatoas.

Em seguida, vão ser apresentadas algumas imagens de casos que foram observados durante o estágio, e que, pela sua natureza ou frequência de ocorrência normalmente baixa, foram alvo de especial atenção.



Figura 1: Acupuntura num labrador com displasia da anca



Figura 2: Aproximação da imagem anterior para melhor visualização das agulhas de acupuntura e eléctrodos para electroestimulação

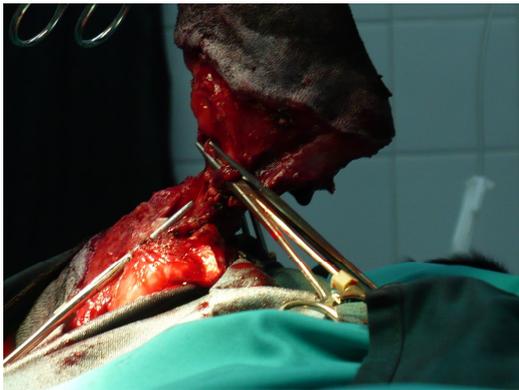


Figura 3: Amputação do membro anterior esquerdo de um Labrador Retriever



Figura 4: Aspecto de lesões cutâneas devidas a DAPP num Pastor –alemão, após tricotomia

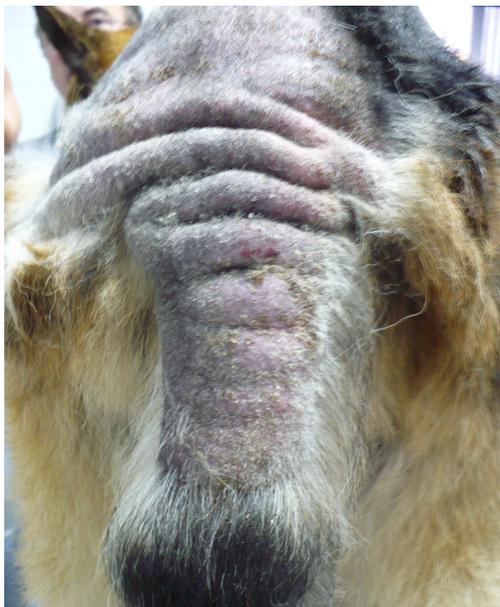


Figura 5: Aspecto de lesões cutâneas devidas a DAPP na zona da garupa e base da cauda do mesmo animal da figura anterior, após tricotomia



Figura 6: Gangrena no membro de um canário causada por estrangulamento devido à anilha



Figura 7: Caudectomia num canídeo

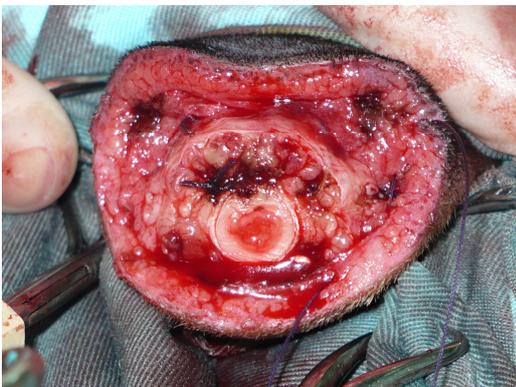


Figura 8: Vista transversal do corte efectuado na cauda (complemento da Figura 7)



Figura 9: Aspecto da sutura após a cirurgia de caudectomia (complemento das Figuras 7 e 8)



Figura 10: Nódulo mamário num porco-da-Índia fêmea



Figura 11: Mastectomia para excisão cirúrgica do nódulo mamário (complemento da Figura 10)



Figura 12: Aspecto final da sutura após a mastectomia (complemento das Figuras 10 e 11)



Figura 13: Exenteração do globo ocular esquerdo de um felídeo



Figura 14: Aspecto final após cirurgia de exenteração do globo ocular (complemento da Figura 13)

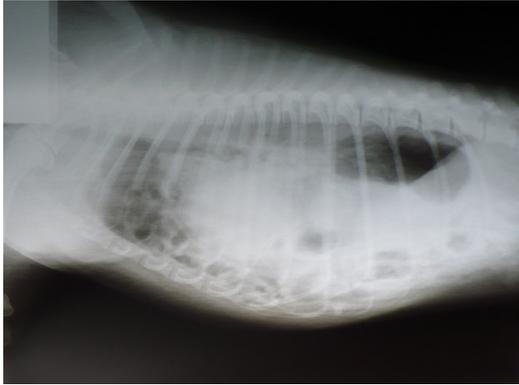


Figura 15: Radiografia torácica latero-lateral esquerda (hérnia diafragmática num canídeo atropelado)



Figura 16: Radiografia torácica dorso-ventral do mesmo canídeo da figura anterior



Figura 17: Contração dos músculos faciais numa cadela com tétano



Figura 18: Decúbito lateral esquerdo da mesma cadela da figura anterior – aspecto de “cavalinho de pau”



Figura 19: Chinchila com parafimose



Figura 20: Parto assistido de uma cadela de raça Pincher-anão



Figura 21: Recém-nascidos junto da cadela Pincher-anão da figura anterior



Figura 22: Preparação para cirurgia de uma cadela com pólipos vaginais

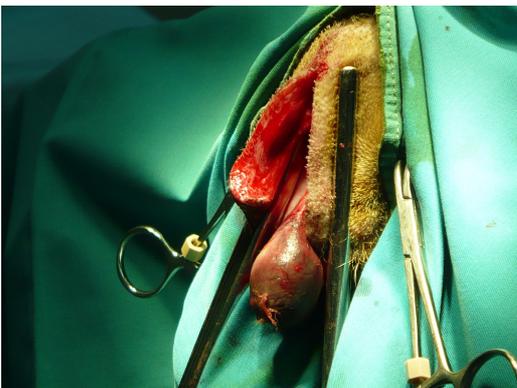


Figura 23: Epísiotomia realizada durante a cirurgia de remoção do pólipo (complemento da Figura 22)



Figura 24: Aspecto radiográfico de fractura completa do úmero direito de um cachorro de raça Epagneul Breton

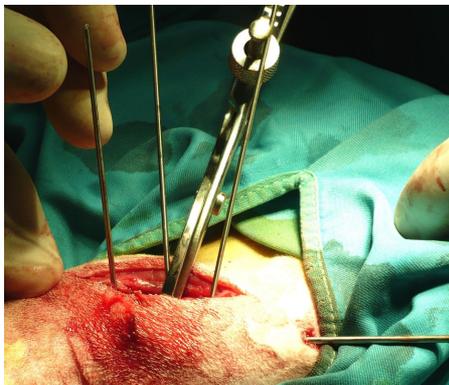


Figura 25: Cirurgia de resolução da fractura da figura anterior



Figura 26: Aspecto radiográfico do membro após resolução com fixadores externos (complemento das figuras 24 e 25)



Figura 27: Aspecto microscópico de raspagem cutânea de um cachorro de raça Boxer (ácaro do género Demodex no centro da imagem)

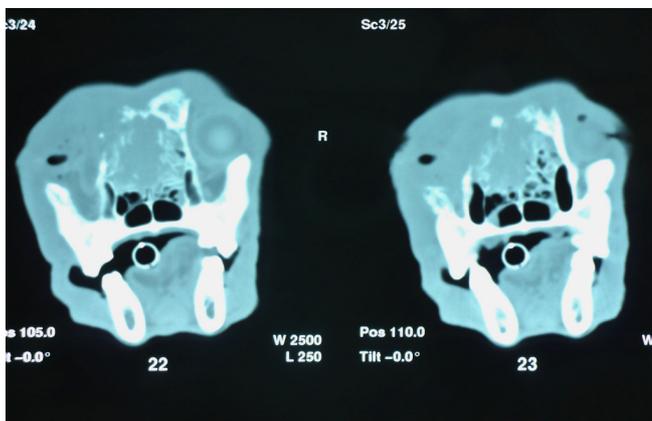


Figura 28: Osteólise resultante de tumor ocular num canídeo de raça Husky Siberiano (imagem de TAC)

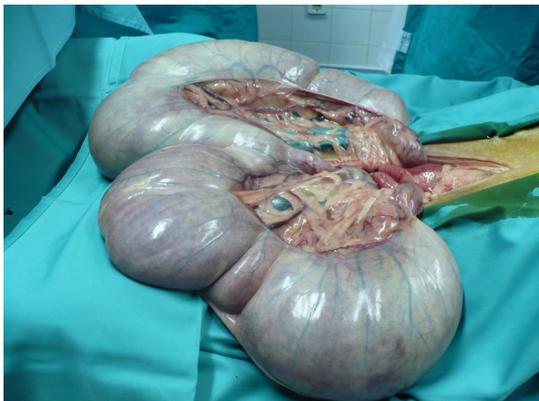


Figura 29: Piómetra numa cadela de raça Labrador Retriever (imagem obtida durante a cirurgia de ovariectomia)

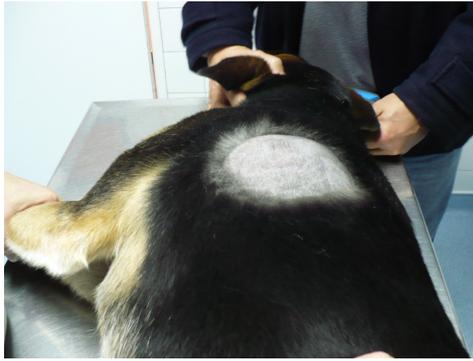


Figura 30: Aspecto de abscesso pré-escapular após tricotomia num canídeo cruzado de Pastor-alemão



Figura 31: Desinfecção da zona do abscesso do animal da figura anterior



Figura 32: Incisão cutânea, após anestesia local, para drenagem do abscesso apresentado nas 2 imagens anteriores



Figura 33: Drenagem do abscesso (complemento das figuras 30, 31 e 32)