

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA
VETERINÁRIA

JULIANA OKUBO SABATIN

ABORDAGEM AO PACIENTE PROTEINÚRICO

UBERLÂNDIA

2024

JULINA OKUBO SABATIN

ABORDAGEM AO PACIENTE PROTEINÚRICO

Trabalho de Conclusão da Residência em
Clínica Médica de Animais de Companhia da
Universidade Federal de Uberlândia.

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Franchi João

UBERLÂNDIA

2024

RESUMO

A presença de proteína na urina, conhecida como proteinúria, é considerada patológica quando ocorre em excesso e de maneira persistente. As causas de proteinúria envolvem fatores pré-renais, renais e pós-renais, sendo que a proteinúria de origem renal é reconhecida como um indicador de lesão renal e usada como fator prognóstico em animais com doença renal. Dessa forma, é importante investigar as lesões em diferentes níveis das estruturas renais e alterações que podem não estar relacionadas a afecções urinárias, como infecções, inflamações, neoplasias e endocrinopatias. Dependendo da origem da proteinúria e do tipo de proteína perdida são recomendadas diferentes estratégias diagnósticas e terapêuticas.

Palavras-chave: lesão renal, manejo, monitoramento, proteinúria tratamento.

ABSTRACT

The presence of protein in the urine, known as proteinuria, is considered pathological when it occurs excessively and persistently. The causes of proteinuria involve pre-renal, renal, and post-renal factors, with renal-origin proteinuria recognized as an indicator of kidney injury and a prognostic factor in animals with kidney disease. Thus, the investigation of conditions involving lesions at different levels of renal structures and conditions that may not be related to urinary disorders, such as infections, inflammations, neoplasms, and endocrinopathies, is warranted. Depending on the origin of proteinuria and the type of protein lost, diagnostic and therapeutic strategies are recommended.

Keywords: management, monitoring, proteinuria, small animals, treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	OBJETIVO	4
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	4
3.1	PROTEINÚRIA.....	4
3.1.1	Mecanismos fisiológicos da não proteinúria e fisiopatogenia da proteinúria	5
3.1.2	Classificação e origem da proteinúria	5
3.1.3	Albumina.....	8
3.2	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	8
3.2.1	Tira reagente.....	8
3.2.2	Teste do ácido sulfossalicílico (SSA test).....	9
3.2.3	Excreção da proteína urinária em 24 horas	9
3.2.4	Razão proteína:creatinina urinária (RPC)	9
3.2.5	Microalbuminúria.....	11
3.2.6	Eletroforese das proteínas urinárias	11
3.2.7	Biopsia e histopatologia renal.....	11
4	CONDUTAS PARA DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS	12
5	OPÇÕES TERAPÊUTICAS	14
5.1	Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona	14
5.1.1	Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA).....	15
5.1.2	Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA).....	15
5.1.3	Antagonista do receptores aldosterona (ARA).....	16
5.2	Alterações dietéticas	17
5.3	Ômega 3	17
6	SÍNDROME NEFRÓTICA.....	18
7	CONCLUSÃO	19

8	REFERENCIAS	19
----------	--------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

O Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária é uma forma de especialização *lato sensu* na modalidade educação em serviço que visa preparar médicos veterinários para o exercício da profissão, promovendo o aprimoramento de conhecimentos, habilidades e atitudes indispensáveis ao exercício da medicina veterinária por meio de capacitação intensiva do profissional em serviço, sob supervisão de professores tutores e preceptores.

Além disso, objetiva desenvolver no residente o senso de responsabilidade inerente ao exercício de suas atividades profissionais; estimular o espírito de investigação científica, através do aperfeiçoamento em pesquisa; e estimular a capacidade crítica das atividades médico-veterinárias, considerando-as em seus aspectos éticos, sociais, socioeconômicos e científicos.

Dessa forma, este trabalho procura desenvolver um procedimento operacional padrão (POP) configurando a abordagem ao paciente proteinúrico dentro da clínica médica de cães e gatos, discutindo quais passos para os diagnósticos diferenciais, tratamento e acompanhamento clínico desses pacientes.

2 OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão de literatura para auxiliar os médicos veterinários a conduzir pacientes proteinúricos na rotina com a identificação da causa, monitoramento e tratamento adequados.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PROTEINÚRIA

A proteinúria é definida pela presença de proteína na urina e é considerada patológica quando ocorre em quantidade excessiva e de forma persistente, além disso, é considerada como marcador de lesão renal e de fator prognóstico em animais com doença renal (Lees, 2005; Litmann et al., 2013; Crivellenti; Giovaninni, 2021).

3.1.1 Mecanismos fisiológicos da não proteinúria e fisiopatogenia da proteinúria

A filtração glomerular é seletiva, permitindo permeabilidade à água e pequenos solutos, porém com capacidade de reter macromoléculas, como as proteínas. O sistema de filtração glomerular é composto pela membrana glomerular, que possui três camadas: o endotélio fenestrado, a membrana basal glomerular e os podócitos (Littman, 2011; Vaden; Elliott, 2016). A seletividade do filtrado glomerular é determinado pelo peso molecular, sendo permitida a passagem livre de proteína de baixo peso molecular ($<40\text{kDa}$), no entanto restringindo a filtração da maioria das proteínas de peso molecular intermediárias (entre 40kDa e 70kDa) e limitando quase todas proteínas de alto peso molecular ($>70\text{kDa}$) (Grauer, 2011; Crivellenti; Giovaninni, 2021). Outro fator é a carga elétrica das substâncias, que por repulsão eletrostática, as proteínas com carga elétrica negativas são repelidas pelo endotélio glomerular, que também tem carga elétrica negativa (Litmann, 2011; Crivellenti e Giovaninni, 2021). As proteínas de baixo peso molecular e com carga elétrica positiva que passam livremente pela barreira glomerular são captadas pelo túbulo contorcido proximal (Littman, 2011). Esse processo de captação pelo túbulo contorcido proximal é mediado por receptor e existe um ponto de saturação que quando atingido, faz com que as proteínas restantes no filtrado sejam excretadas pela urina (Harley; Langston, 2012). Dessa forma, a proteinúria pode estar presente quando há alterações na permeabilidade e seletividade da membrana glomerular e quando a capacidade máxima de reabsorção tubular é atingida, pelo excesso de produção ou de filtração e também à má funcionalidade das células tubulares (Grauer, 2011; Littmann, 2011).

Fatores hemodinâmicos também levam a proteinúria a depender da contração e dilatação das arteríolas renais aferentes e eferentes em resposta à angiotensina II e mediadores vasoativos. A vasodilatação da arteríola aferente ou a vasoconstrição da arteríola eferente faz com que aumente a pressão capilar glomerular levando a hipertensão glomerular e aumento da taxa de filtração glomerular (Brown; Brown, 1995; Harley; Langston, 2012).

3.1.2 Classificação e origem da proteinúria

A proteinúria pode ter origem pré-renal, renal e pós-renal, devendo-se ainda investigar se a condição é transitória ou persistente (Figura 1). A forma fisiológica, também chamada de transitória, é temporária e de baixa magnitude, causada por exercício, convulsões, quadro febril,

estresse, ou seja, não persiste após a resolução da causa subjacente (Grauer, 2009). A proteinúria patológica pode ter causa urinária e extra-urinárias (Harley; Langston, 2012).

A proteinúria de origem pré-renal e pós-renal são consideradas formas de proteinúria extra-urinárias. A proteinúria pré-renal está associada ao aumento da produção de proteínas de baixo peso molecular ultrapassando o mecanismo de reabsorção dos túbulos renais. Nesse quadro, as células tubulares não necessariamente estão danificadas, e a proteinúria pode ocorrer em processos que levam à hemoglobinúria, mioglobinúria, condições inflamatórias, como pancreatite aguda e doenças infecciosas, levando ao aumento de proteínas de fase aguda e em casos de mieloma múltiplo onde há escape da proteína de Bence-Jones para a urina (Harley; Langston, 2012). Além disso, a proteinúria pré-renal também está relacionada a fatores hemodinâmicos como o aumento da pressão arterial sistêmica levando à hipertensão glomerular e à taxa de filtração glomerular, fazendo com que haja aumento do diâmetro dos poros da barreira glomerular (Brown; Brown, 1995; Harley; Langston, 2012), como ocorre nas condições de hipercortisolismo (Smets et al., 2012) e hipertireoidismo (Mariani; Berns, 2012; Whener; Hartmann; Hirschberger 2008).

De acordo com Crivellenti e Giovanini (2021), concentrações de proteína total sérica excedendo 9,0g/dL aumenta as chances da proteinúria ser por sobrecarga. Outro ponto que os autores destacam é que na proteinúria de origem pré-renal ocorre o desvio da produção de albumina para proteínas de fase inflamatórias de fase aguda, mas não promovendo hipoalbuminemia.

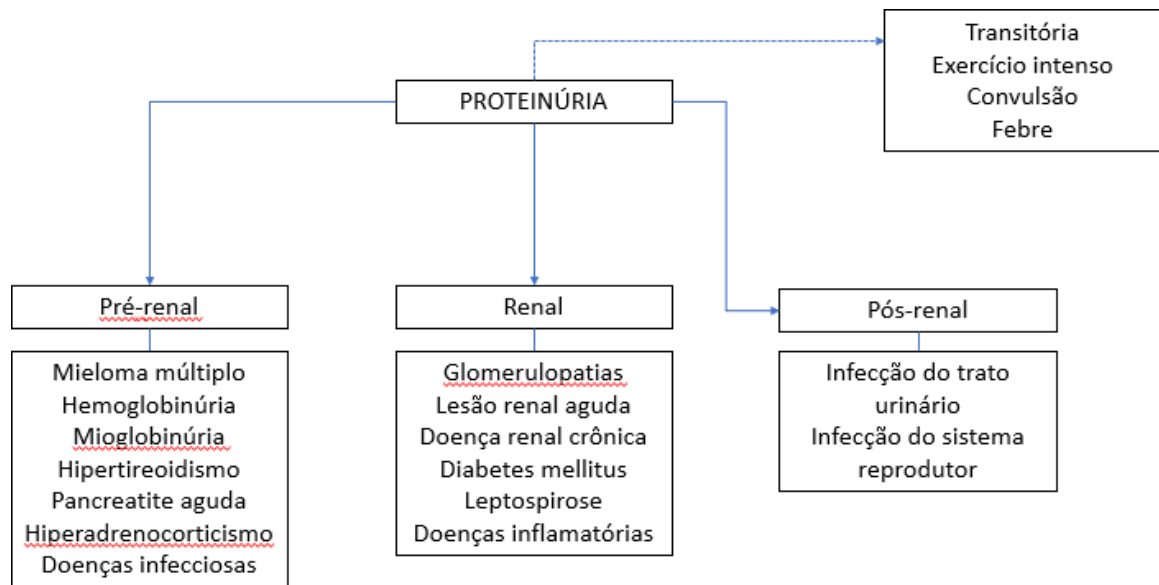
Já proteinúria de origem pós-renal está associada a presença de proteínas originadas no trato urinário inferior ou genital devido quadros inflamatórios, infecciosos, hemorrágicos e neoplásicos, originados de qualquer ponto anatômico após a pelve renal (Harley; Langston, 2012; Crivellenti; Giovaninni, 2021). Nesses casos, a urinálise apresenta sedimento ativo com presença de hemácias, leucócitos, bactérias e células de descamação, identificando-se processo inflamatório e/ou infeccioso no trato urinário inferior ou genital. A proteinúria pós-renal é geralmente de baixa magnitude, requerendo a presença significativa de hemácias e leucócitos na urina para ser considerada (Vaden, 2004). Sendo assim, urinas turvas e com alteração na coloração, atreladas a sedimentoscopia ativa podem ter fator pós-renal (Crivellenti e Giovaninni, 2021). A proteinúria pós renal não é persistente, pois assim que removida a causa de base, não deve mais se apresentar. Em casos onde o processo inflamatório/infeccioso é tratado, porém a proteinúria não é resolvida, é necessário investigar as origens pré-renal e renal (Harley; Langston, 2012; Crivellenti; Giovaninni, 2021).

A proteinúria renal pode ter origem glomerular, tubular e intersticial, e ainda pode ter origem associada. É uma proteinúria persistente, com ausência de sedimento ativo e de magnitude variável, podendo ocorrer microalbuminúria ou até o desenvolvimento de síndrome nefrótica. As causas de proteinúria glomerular englobam as glomerulopatias, glomerulonefrites, glomeruloesclerose e amiloidose renal, lesão renal aguda e doença renal crônica, e ocorre pelo aumento da filtração de proteínas por fatores que levam a hipertensão glomerular, deposição de imunocomplexos, inflamação ou defeito na membrana glomerular (Lees, 2005; Vaden, 2005; Grauer, 2009). A proteinúria glomerular pode ser seletiva, quando há perda da seletividade elétrica, fazendo com que tenha perda predominante de albumina; e não seletiva, quando há perda da arquitetura da barreira de filtração e perda da negatividade da membrana basal, extravasando albumina e algumas outras proteínas (Crivellenti e Giovaninni, 2021). Em condições como diabetes mellitus, os mecanismos etiológicos da nefropatia diabética ainda não são totalmente compreendidos e a literatura veterinária tem extrapolado informações disponíveis na medicina humana. Dentre os mecanismos propostos estão a hiperglicemia crônica, lesões nos podócitos, danos tubulointersticiais, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona, influência de agentes pró-fibróticos e subsequente fibrose intersticial, além da ação de citocinas inflamatórias e lesões vasculares (Martorelli; Kogika; Caragelasco, 2018)

Defeitos na reabsorção de proteínas pelos túbulos renais como na síndrome de Fanconi ou lesões tubulares são causas de proteinúria tubular. Essa condição pode estar acompanhada de glicosúria e aminoacidúria por anormalidades nos túbulos renais. É uma proteinúria com perda de proteínas de baixo peso molecular, o que não leva a grandes aumentos da razão proteína:creatinina urinária (RPC) (Lees, 2005; Harley; Langston, 2012). O envolvimento renal na leptospirose está associado a dano intersticial e tubular devido a ação nefrotóxica do agente e da ação das toxinas com indução da resposta imune, desencadeando processo de nefrite intersticial aguda, sendo observada proteinúria de origem glomerular e tubular (Tangeman; Littman, 2013).

Qualquer magnitude de proteinúria, quando persistente, deve ser considerada como possível alteração em glomérulos e túbulos (Figura 1) (Crivellenti; Giovaninni, 2021).

Figura 1 - Fluxograma da origem da proteinúria.



Fonte: Adaptado de Crivellenti e Giovaninni, 2021.

3.1.3 Albumina

A albumina é a proteína predominante no plasma e na maioria dos casos de proteinúria. Trata-se de uma proteína de peso molecular intermediário (70kDa) e com carga elétrica negativa, características que contribuem para restrição do processo de filtração glomerular (Grauer, 2011; Vaden; Elliott, 2016). A maioria dos testes comerciais para proteinúria detectam albumina e sua presença é detectada na urina quando excede 30mg/dL (Harley; Langston, 2012).

3.2 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

3.2.1 Tira reagente

É o método mais utilizado para verificação de proteinúria, devido ao baixo custo e facilidade de uso. Tem capacidade de detectar concentrações a cima de 30mg/dL e apresenta maior sensibilidade à albumina (Moore; Brum; Brown, 1991).

Deve ser considerado um teste de triagem, pois é preciso considerar possíveis falsos negativos, como em casos de concentrações proteicas a baixo de 30mg/dL, presença de proteínas de baixo peso molecular como proteína de Bence-Jones e urinas muito diluídas. Falsos

positivos podem ocorrer em casos de urinas muito alcalinas ($\text{pH} > 8,0$), em urinas muito concentradas e urinas com sedimento ativo (Grauer, 2009).

Assim, a interpretação do teste deve levar em consideração a densidade urinária (DU), pois a DU em cães e gatos saudáveis varia entre 1,030 e 1,040. Em casos de urina com a DU mais concentradas ($>1,060$), é possível observar de traços a 1+ de proteína, sem ter importância clínica. No entanto, urinas muito diluídas ($<1,030$) contendo traços ou 1+ de proteínas, essa pode ser uma proteinúria significativa, necessitando quantificar melhor (Crivellenti e Giovaninni, 2021). Em felinos, quando a tira reagente apresenta-se negativa, percebe-se realmente negativo, independente da densidade urinária, não sendo necessário realizar RPC, no entanto, a presença de 1+ ou mais é necessário realização da RPC para quantificação (Pérez-Accino, 2020).

3.2.2 Teste do ácido sulfossalicílico (SSA test)

Trata-se de um método semiquantitativo que permite a detecção de proteínas a partir de 5mg/dL e não apresenta grande superioridade ao teste da tira reagente. É capaz de detectar proteína de Bence-Jones, no entanto é pouco sensível e apresenta interferência com uso de algumas medicações (Grauer, 2009), como cefalosporinas, penicilinas e timol. É um teste pouco utilizado no Brasil, pois não apresenta grande superioridade ao teste da tira reagente (Crivellenti; Giovaninni, 2021).

3.2.3 Excreção da proteína urinária em 24 horas

É uma técnica considerada padrão ouro, porém requer o uso de gaiola metabólica, internação dos animais por 24 horas e equipe treinada, o que torna inviável a prática clínica. Além disso, o método apresenta alta correlação com os resultados da RPC. Valores abaixo de 10mg/kg/dia de excreção de proteínas na urina de cães e gato são considerados normais (Crivellenti; Giovaninni, 2021).

3.2.4 Razão proteína:creatinina urinária (RPC)

A RPC oferece uma estimativa quantitativa da proteinúria e apresenta boa correlação com o método de excreção da proteína em 24 horas, tornando-se método de eleição pela

facilidade em relação ao método anterior o qual é demorado e exige internação na veterinária. O método é determinado utilizando teste quantitativo para proteína total na urina, assim, o resultado é expresso com relação a creatinina urinária, de forma que não é preciso considerar a DU para interpretação dos resultados (Vaden; Elliott, 2016).

RPC deve ser empregada naqueles pacientes que apresentam traços ou 1+ na tira reagente para determinar a magnitude da proteinúria, levando em consideração a DU e a sedimentoscopia, pois fatores como hematúria e piúria podem superestimar a RPC (Crivellenti; Giovaninni, 2021). Estudos sugerem que amostras de urina sem hematúria macroscópica não tenha como provável causa de proteinúria pós-renal, no entanto amostras com hematúria mais acentuada possa estar relacionada a proteinúria pós-renal (Jillings et al., 2018; Fulton et al., 2023).

Em estudo dirigido por Fulton et al. (2023) não encontrou associação entre urocultura positiva e proteinúria, concordando com os achados de Meindl et al. (2019) e Strachan et al. (2022). Ainda no mesmo estudo, mesmo com a resolução do sedimento ativo e da urocultura positiva não foram associadas a uma redução significativa na frequência de proteinúria ou redução significativa da RPC.

Considera-se valores normais de RPC $<0,2$ para cães e gatos. Já valores entre 0,2 e 0,5 e 0,2 e 0,4 são considerados limítrofes para cães e gatos, respectivamente, enquanto valores $>0,5$ são consistentes com lesão renal (Tabela 1 – IRIS subestadiamento da proteinúria).

De acordo com Vaden e Elliott (2016), cães que tem proteinúria renal e RPC >2 geralmente tem doença glomerular, já aqueles com RPC <2 podem ter doença glomerular ou doença tubulointersticial. Havendo hipoalbuminúria associada há evidência adicional de doença glomerular.

Felinos não castrados ainda podem ter RPC até 0,6 devido a excreção de grandes quantidades de cauxina, substância secretada naturalmente pelas células tubulares renais (Grauer, 2011).

Tabela 1 – Valores de referência da razão proteína:creatinina urinária (RPC)

Valor de RPC		Classificação
Cães	Gatos	
$<0,2$	$<0,2$	Não proteinúrico
0,2 a 0,5	0,2 a 0,4	Proteinúria limítrofe
$>0,5$	$>0,4$	Proteinúrico

Fonte: IRIS subestadiamento da proteinúria, 2023.

Ainda de acordo com a IRIS (2023), a RPC deve ser avaliada em todos os cães e gatos

com DRC, descartando-se evidências de inflamação/infecção do trato urinário e

disproteinemias. Frente a animais em condição de proteinúria não persistente, recomenda-se repetir a RPC para acompanhamento, realizando-a com intervalo de pelo menos duas semanas entre as coletas.

3.2.5 Microalbuminúria

A microalbuminúria é um exame capaz de detectar presença de albumina em quantidades $>1\text{mg/dL}$, sendo vantajoso em relação as tiras reagentes que apenas detectam concentrações $>30\text{mg/dL}$. Esse método é determinado pela razão albumina/creatinina urinária (RAC) e o intervalo considerado microalbuminúrico varia entre 0,03 a 0,3 (Crivellenti e Giovaninni, 2021). Em trabalho realizado por Falus et al. (2022) foi estabelecido intervalo de referência de RAC canino de 0 a 0,019.

Por permitir detectar concentrações menores de albumina, a microalbuminúria é tida como uma forma mais precoce de mensurar proteinúria, sendo importante de ser avaliada em pacientes geriátras, animais com RPC limítrofe, monitoração de pacientes DRC-IRIS 1 não proteinúricos e glomerulopatas (Vaden et al., 2001; Lees et al., 2002). Pacientes com doença renal crônica não proteinúricos ou com proteinúria limítrofe podem ser classificados como microalbuminúrico (IRSI – sustaining by proteinúria, 2023).

Deve-se levar em consideração que qualquer causa de proteinúria resultará em positividade (Harley; Langston, 2011; Vaden; Elliott, 2016).

3.2.6 Eletroforese das proteínas urinárias

A diferenciação entre proteinúria de origem glomerular e tubular pode ser feita pelo método de teste de eletroforese em gel de poliacrilamida, onde as proteínas são separadas com base em seu peso molecular, sendo que a presença de proteínas de peso molecular intermediário a alto indica lesão glomerular e proteínas de baixo peso indicam alteração tubular (Hokamp et al., 2018). O método pela utilização do sistema em gel de sódio duodecil sulfato de poliacrilamida (SDS-Page) é o mais apropriado e apresenta sensibilidade e especificidade para determinação do local da lesão, sendo superior a RPC. Na rotina clínica, a eletroforese de proteínas é utilizada para diferenciação entre gamopatias monoclonais e as policlonais que podem levar à deposição de imunocomplexos (Crivellenti; Giovaninni, 2021).

3.2.7 Biopsia e histopatologia renal

A biopsia e histopatologia dos rins com técnica de imunofluorescência é considerada padrão ouro para determinar a origem da lesão, se glomerular ou tubular, e deve ser considerada nos casos em que não foi possível identificar a causa, e especialmente diante de quadro de síndrome nefrótica. No entanto, muitas vezes não é praticável pela instabilidade do quadro geral do animal, que não pode ser submetido a procedimento anestésico, e dos custos gerados, precisando de técnicas menos invasivas para determinar a origem da lesão (Hokamp; Nabity, 2016; Hokamp et al., 2018).

4 CONDUCTAS PARA DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

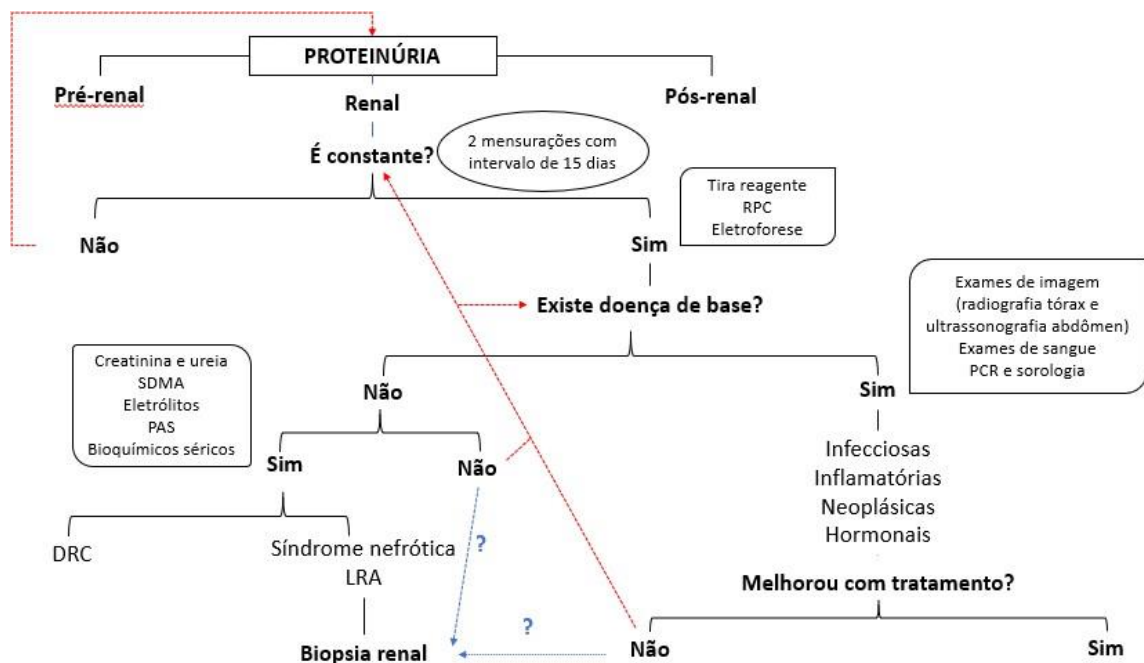
Reconhecendo que a proteinúria pode estar presente em diversos quadros e circunstâncias e sendo uma característica identificada nas lesões glomerulares, porém nem sempre atribuível apenas à doença renal ou à glomerulopatias, assim, quando detectada, a proteinúria deve ser investigada quanto a localização, persistência e magnitude. Dessa forma, Littman et al. (2013), realizaram diretrizes com recomendações para investigação diagnóstica de cães com suspeita de doença glomerular.

A seguir estão recomendações para abordagem ao paciente com proteinúria para solicitação de exames complementares para identificação da origem e investigação de possíveis causas extrarrenais/comorbidades (Figura 2).

- Inicialmente, ao encontrar um paciente proteinúrico, a avaliação desse achado se dará pela persistência, localização e magnitude. Proteinúrias persistentes são aquelas detectadas em três avaliações com intervalo mínimo de duas semanas entre as análises (Lees et al., 2005).
- Constatada a persistência da proteinúria, a localização e mensuração da magnitude envolve abordar o histórico do animal, incluindo histórico familiar, fatores ambientais e exposições associadas a doenças infecciosas, sinais clínicos que evidenciem doenças extrarrenais.
- Realizar exame físico completo, incluindo mensuração da pressão arterial sistêmica. Se houver hipertensão, avaliar causas extrarrenais que levem a hipertensão como hipercortisolismo, diabetes mellitus, feocromocitoma, cardiopatias. Entre as causas renais estão DRC e LRA.

- Realizar hemograma e perfil bioquímico incluindo creatinina, fósforo, cálcio, sódio, potássio, albumina, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, colesterol.
- Realizar/repetir RPC naqueles pacientes que apresentam traços ou 1+ na tira reagente avaliando em conjunto a DU.
- Realizar urocultura em casos de piúria e/ou hematúria macroscópica, em paciente com sinais clínicos de infecção do trato urinário (WEESE et al., 2019).
- Considerar exames de PCR e sorologia e exames imagem como ultrassonografia e radiografia, e eletroforese de proteínas urinárias para investigação de doenças infecciosas, inflamatórias, neoplásicas e hormonais.
- Em casos de hipoalbuminemia e/ou azotemia, descartar neoplasias, excluir outras causas de hipoalbuminemia como hepatopatias, perdas gastrointestinais ou desnutrição. Caracterizar e/ou estadiar a azotemia como LRA ou DRC e subestadiar a proteinúria conforme as diretrizes IRIS-2023. Considerar síndrome nefrótica.
- Considerar biopsia renal em casos de proteinúria de alta magnitude ($RPC \geq 3,5$) em que não encontrada doença de base ou quando não responder ao tratamento.
- Considerar glomerulopatias e nefropatias hereditárias.

Figura 2 - Organograma para abordagem ao paciente proteinúrico



Fonte: Adaptado de Crivellenti e Giovaninni, 2021.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

As proteinúrias de origem glomerular ou tubulointersticial, são as formas mais relevantes de proteinúria renal e requer manejo nos animais com doença renal crônica. Para isso, faz-se necessário avaliar se fatores que podem levar a proteinúria pré-renal e causas de proteinúria pós-renal, pois a conduta irá mudar de acordo com a causa, realizando o manejo e tratamento da doença de base (Vaden e Elliott, 2016).

Pacientes com proteinúria persistente na faixa limítrofe devem ser reavaliados num período de dois meses e reclassificados conforme necessidade. Paciente proteinúricos, após instituído tratamento para reduzir a hipertensão glomerular e proteinúria, devem ser acompanhado através da RPC e de acordo com o valor tem como meta terapêutica redução de 80 a 35% na RPC em relação ao valor basal (Brown et al., 2013 IRIS, 2023) (Figura 3). Para pacientes com proteinúria caracterizada, após a instituição do tratamento, o acompanhamento deve ser feito após 1 a 2 semanas do início do tratamento e a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses, e após esse período, reavaliações mensais. (Crivellenti; Borin-Crivellenti, 2023). É válido ressaltar que variações diárias no valor de RPC ocorrem na maioria dos cães com proteinúria glomerular de alta magnitude ($RPC > 4$), não podendo ser confundidos como melhora terapêutica após manejo (Nabity et al., 2007).

Fatores hemodinâmicos influenciam e podem levar a proteinúria com a mecânica da contração e dilatação das arteríolas aferente e eferentes, dessa forma, alterando a hemodinâmica renal é possível ter redução na proteinúria, sendo assim, a abordagem ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é a principal forma de reduzir a proteinúria (Vaden e Elliott, 2016).

5.1 Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os fármacos representantes no manejo da proteinúria são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs) como enalapril e benazepril, os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) como telmisartana, e os antagonistas da aldosterona como espironolactona (Tabela 2). Os inibidores do SRAA tem efeitos anti-hipertensivos, embora a maioria deles tenha efeito mínimo para diminuição da pressão arterial, em 10 a 15%. A redução da proteinúria vai além da diminuição esperada da hipertensão glomerular. Os mecanismos propostos para diminuição da proteinúria incluem diminuição da resistência da arteríola

eferente, levando à diminuição transcápilar glomerular e diminuição do tamanho dos poros endoteliais dos capilares glomerulares, melhora do metabolismo das lipoproteínas, inibição do crescimento e proliferação mesangial e inibição da degradação da bradicinina (Brown et al., 2013; Vaden e Elliott, 2016).

5.1.1 Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA)

Ao iniciar o tratamento com iECA, deve-se iniciar na menor dose terapêutica e aumentar frequência de administração e dose terapêutica conforme necessidade. Além disso, ao ajustar a dose, faz-se necessário a monitoração através da dosagem de creatinina e da aferição da pressão arterial sistêmica em 5 a 7 dias (Figura 3), uma vez que pode haver piora da azotemia e LRA devido aos efeitos de redução da taxa de filtração glomerular, mesmo sendo incomum que cães tenham piora grave da azotemia (aumento de 30% em relação ao valor basal) apenas pelo uso de iECA. É importante ressaltar, ainda, que animais desidratados, animais classificados como DRC-IRIS 4 ou animais com LRA apresentam maior risco de agravamento da azotemia após instituição do tratamento com iECA (Brown et al., 2013; Vaden; Elliott, 2016).

De acordo com Crivellenti e Giovaninni (2021), atualmente ainda não há estudos que demonstrem disparidades na eficácia entre o enalapril, benazepril e ramipril e ainda são necessários ensaios clínicos para determinar a eficácia e se há diferenças nos resultados entre os iECA (Ames; Atkins; Pitt, 2019).

5.1.2 Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)

A telmisartana apresenta aparente superioridade antiproteinúrica entre os inibidores do SRAA, mostrando diminuição significativa da proteinúria em gatos com DRC (Sent et al., 2015). Em cães, notou-se efeitos antiproteinúricos superiores do aumento das dosagens de telmisartana em relação às dosagens crescentes de enalapril (Lourenço et al., 2020).

Lourenço et al. (2020) sugerem, ainda, que telmisartana é o fármaco de primeira linha para inibição do SRAA em cães com proteinúria renal (Figura 3). O estudo retrospectivo de Lecavalier (2021) mostrou diminuição significativa da proteinúria em comparação com o valor basal em cães tratados com telmisartana. Por recomendação da IRIS (2023), cães com DRC proteinúricos, os BRA entram como medicação de primeira linha. Já para gatos com DRC proteinúricos, pode-se optar pela administração de iECA ou BRA.

Segundo Brown et al. (2013), no consenso de recomendações para terapia padrão de doenças glomerulares em cães, há relatos anedóticos sobre fármaco losartana ter efeitos antiproteinúricos em cães, no entanto, não há estudos comparativos entre os fármacos da mesma classe em cães e gatos.

Ensaios clínicos controlados em cães e gatos não foram realizados avaliando a terapia combinada entre iECA e BRA (Ames; Atkins; Pitt, 2019), embora a conciliação entre iECA e BRA pode ter benefício adicional devido a incapacidade da monoterapia com qualquer classe de medicamento de fornecer bloqueio completo do SRAA. No entanto, deve-se ter cautela ao implementar o uso combinado dessas medicações para não ocorrência de LRA pela possibilidade de diminuição excessiva do fluxo sanguíneo renal (Brown et al., 2013; Crivellenti e Giovaninni, 2021).

5.1.3 Antagonista do receptores aldosterona (ARA)

O antagonismo nos receptores mineralocorticoides nas células do túbulo renal distal causa aumento na excreção urinária de sódio e diminuição na excreção de potássio, assim, ao bloquear os receptores da aldosterona, reduz a pressão arterial e intraglomerular (Ames; Atkins; Pitt, 2019). Foi demonstrado que os antagonistas dos receptores de aldosterona reduzem a proteinúria e estabilizam função renal de forma combinada com iECA e BRA em humanos (Bianchi; Bigazzi; Campese, 2006). Embora seja um fármaco pouco utilizado para as glomerulopatias em cães, o uso da espironolactona pode ser útil em animais com aumento da concentração sérica de aldosterona e proteinúria persistente (Brown et al., 2013; Crivellenti; Borin-Crivellenti, 2023).

Tabela 2 - Posologia dos fármacos utilizados para inibição do SRAA.

Fármaco	Ação	Dose
Benazepril	iECA	Cães: 0,25m/kg, VO, SID/BID (máximo 2mg/kg/dia)
Enalapril	iECA	Gatos: 0,25-0,5mg/kg, VO, SID (máximo 1mg/kg/dia)
Ramipril	iECA	Cães: 0,125-0,5mg/kg, VO, SID
Telmisartana	BRA	Cães: 0,125mg-0,5mg/kg, SID
		Gatos: 1-3mg/kg, VO, SID

Losartana	BRA	Cães azotêmicos: 0,125-0,5mg/kg, VO, SID Cães não azotêmicos: 0,5mg/kg, VO, SID
Espironolactona	Antagonista aldosterona	1-2mg/kg, VO, SID

Fonte: Adaptado de Vaden; Ellitott, 2016; Crivellenti; Giovaninni, 2021.

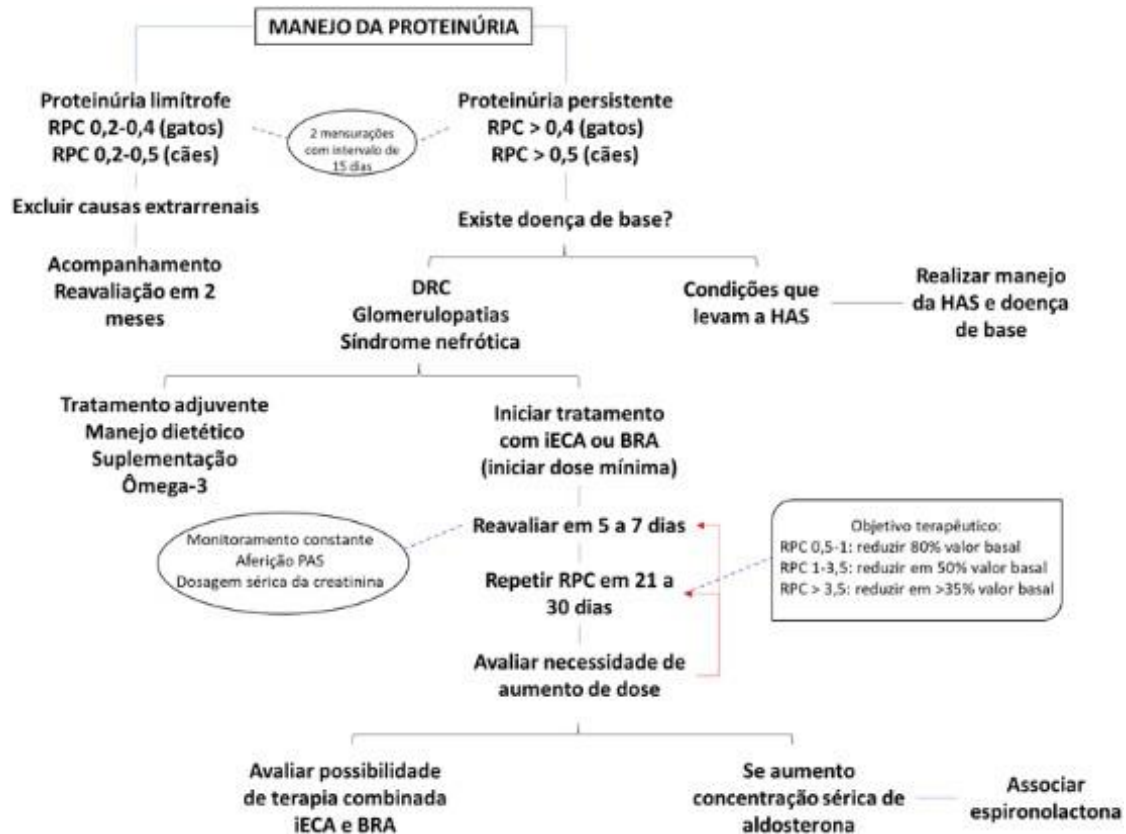
5.2 Alterações dietéticas

Diminuir a ingestão de proteínas provavelmente não é a abordagem principal para lidar com danos glomerulares em cães e gatos. A restrição de proteínas deve ser aplicada principalmente a pacientes com glomerulopatias animais em estágio avançado da DRC-IRIS e aqueles com síndrome nefrótica. Para os demais casos, as diretrizes atuais sugerem que sejam oferecidas proteínas de alta qualidade, ou seja, com alto valor biológico e alta digestibilidade, a fim de reduzir a produção de toxinas urêmicas e, conseqüentemente, diminuir a pressão intraglomerular (Litmann et al., 2018; IRIS, 2023).

5.3 Ômega 3

O uso de ômega 3 está associado à diminuição da pressão nos capilares glomerulares, o que, de forma crônica tem demonstrado benefícios. A suplementação com ômega 3 demonstrou melhora na função renal, redução da proteinúria e no colesterol, com redução nas lesões de fibrose de túbulo-intersticial, glomeruloesclerose e infiltrado de células inflamatórias (Brown et al., 2000). Modificações nas quantidades de ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 demonstram ter efeitos benéficos no tratamento de glomerulopatias. É recomendável manter uma relação ômega-6:3 de 5:1, resultando em uma suplementação de ômega-3 na faixa de 0,25 a 0,5g/kg (Polzin; Cowgill, 2013; Littman et al., 2018).

Figura 3 – Organograma para manejo da proteinúria.



Fonte: Autoria própria.

6 SÍNDROME NEFRÓTICA

Alta magnitude da proteinúria glomerular ($RPC > 2,5-3,5$) pode levar a complicações como a síndrome nefrótica. A Síndrome Nefrótica (SN) se manifesta geralmente como uma consequência de glomerulopatias secundária à uma doença de base (infecções, inflamações, neoplasias) ou de glomerulonefrite hereditária e apresenta-se com características clínico-laboratoriais de proteinúria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, edema acompanhado de efusão, associado a hipercoagulabilidade, hipertensão arterial sistêmica (Klosterman et al., 2011; Vaden, 2011; Brown et al., 2013).

O tratamento, tanto para glomerulopatias que progridem para síndrome nefrótica, segue o protocolo com fármacos inibidores do SRAA, manejo alimentar e suplementação com ômega 3. Além disso, também é realizado protocolo antitrombótico, uma vez que alterações tromboembólicas são complicações frequentes nas glomerulopatias com proteinúria de alta magnitude ($RPC > 3,5$). A hipercoagulabilidade está relacionada à perda renal de antitrombina

III, hiperfibrinogenia e hipersensibilidade plaquetária. Considera-se risco tromboembólico níveis de hipoalbuminemia $< 2\text{mg/dL}$.

Assim, é indicado o uso de anticoagulante e tromboprolifáticos como ácido acetilsalicílico ou clopidogrel como terapia única ou em conjunto com o ácido acetilsalicílico (Tabela 3). Para gatos, o clopidogrel é a primeira droga empregada nos casos de nefropatia perdedora de proteínas com risco tromboembólico (hipoalbuminemia $< 2\text{mg/dL}$) (Grauer, 2005; Polzin; Cowgill, 2013; Crivellenti; Borin-Crivellenti, 2023). Nos casos de edema e efusões por hipoproteinemia, realiza-se drenagens e pode fazer uso de diurético como furosemida na dose de 1mg/kg VO/IV, BID/TID/QID caso animal apresente dificuldade respiratória e de acordo com a gravidade do quadro (Crivellenti; Borin-Crivellenti, 2023).

Tabela 3 - Posologia dos fármacos antitrombóticos.

Fármaco	Ação	Dose
Ácido acetilsalicílico	Inibição da agregação plaquetária pelo bloqueio da síntese de tromboxano A ₂	Cães: $1\text{-}5\text{mg/kg}$, VO, SID
		Gatos: $0,5\text{mg/kg}$, VO, a cada 48h
Clopidogrel	Inibição da agregação plaquetária por inibição da ativação complexo GPIIb/IIIa	Cães: $0,5\text{-}4\text{mg/kg}$, VO, SID
		Gatos: 19mg/gato , VO, SID

Fonte: Crivellenti; Giovannini, 2021.

7 CONCLUSÃO

A proteinúria é resultante de diversos fatores em que há necessidade de investigação para determinar a origem e compreender sua fisiopatologia. Por ser considerada marcador de lesão e fator prognóstico de pacientes com doença renal, a proteinúria de origem renal deve ser monitorada e tratada. Assim, faz-se necessário a compreensão dos métodos diagnósticos e interpretação para possíveis diagnósticos diferenciais e terapia adjuvante.

8 REFERENCIAS

ADAMS, L.G, et al. Correlation of Urine Protein / Creatinine Ratio and Twenty-Four-Hour Urinary Protein Excretion in Normal Cats and Cats with surgically induced Chronic Renal Failure; **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, n. 5, p. 269, 1991.

AMES, M.K., ATKINS, C.E., PITT, B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 5, p. 2551, 2019.

BIANCHI, S.; BIGAZZI, R; CAMPESE, V.M. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 70, p. 20116-2123. 2006.

BROWN, S. et al. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. S27-43, 2013.

BROWN, S.A, et. al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 135, n. 3 p. 275, 2000.

BROWN, S. A; BROWN, C.A. Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats. **American Journal of Physiology**, v. 269, p. 1002-1008. 1999.

CRIVELLENTI, L. Z.; GIOVANINNI, L. H. **Tratado de Nefrologia e Urologia em Cães e Gatos**. São Paulo: MedVep, 2021.

FALUS, F.A., et al. Establishment of a reference interval for urinary albumin-to-creatinine ratio in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 51, n. 4, p.85-590.

FULTON E.A., et al. The relationships between sediment findings and culture results and the presence of proteinuria in canine urine samples. **Journal of Small Animal Practice**, v. 64, n. 12, p.749-758.

GRAUER, G.F. Proteinuria: Measurement and Interpretation. Elsevier, 26, p. 121-127. 2011.

GRAUER, G.F. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. **Journal of Small Animal Practice**, v 46, n. 10, p. 469-78. 2005.

GRAUER, G.F. Proteinuria: Implications for management. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. **Kirk's Current Veterinary Therapy**. 2009.

HARLEY, L.; LANGSTON,, C. Proteinuria in dogs and cats. **Canadian Veterinary Journal**, 53, p. 631–638, 2012.

HOKAMP, J.A. et al. Correlation of electrophoretic urine protein banding patterns with severity of renal damage in dogs with proteinuric chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology** , v. 8, n. 47, p. 425–434. 2018.

HOKAMP, J.A.; NABITY, M.B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, p. 28–56. 2016.

IRIS. International Renal Interest Society. 2023. Staging Chronic Kidney Disease (CKD) 2019. Disponível em: < <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf>>. Acessado em: 08/02/2024.

JILLINGS, E. et al. Does blood contamination of urine compromise interpretation of the urine protein to creatinine ratio in dogs? **New Zealand Veterinary Journal**, v. 67, n. 2, p. 74-78. 2019.

KLOSTERMAN, E. S. et al. Comparison of signalment, clinicopathologic findings, histologic diagnosis, and prognosis in dogs with glomerular disease with or without nephrotic syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 206-214, 2011.

LECAVALIER, J.; FIFLE, L; JARVARD, R. Treatment of proteinuria in dogs with telmisartan: A retrospective study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 4, p. 1810-1818. 2021.

LEES, G.E. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p. 377–385, 2005.

LEES, G.E, et al. Persistent albuminuria precedes onset of overt proteinuria in male dogs with X-linked hereditary nephropathy (abstract). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, p. 353. 2002.

LITTMAN M.P. et al. Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. S19-S26. 2013.

LITTMAN M. P. Protein-losing nephropathy in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 41, p. 31-62. 2011.

LOURENÇO, B. N. et al. Efficacy of telmisartan for the treatment of persistent renal proteinuria in dogs: A double-masked, randomized clinical trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 34, n. 6, p. 2478-2496.

MARIANI, L., BERNIS, S. The renal manifestations of thyroid disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 1, p. 22-26. 2012.

MARTORELLI, C. R.; KOGIKA, M. M.; CARAGELASCO, D. S.. Nefropatia diabética em cães: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 16, n. 1, p. 30-37, 2018.

MEINDL, A. G. et al. Relationships among urinary protein-to-creatinine ratio, urine specific gravity, and bacteriuria in canine urine samples. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.33, p. 192-199. 2019.

MOORE, F.M.; BRUM D.L.; BROWN L. Urine protein determination in dogs and cat: comparison of dipstick and sulfasalicylic acid **procedures Veterinary Clinical Pathology**, v. 20, n. 4, p. 95. 1991.

NABITY, M. B. et al. Day-to-day variation in the urine protein:creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p.425-430. 2007.

POLZIN, D.J.; COWGILL, L. D. Development of clinical guidelines for management of

glomerular disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 1, p. S2-4. 2013.

SENT, U. et al. Comparison of Efficacy of Long-term Oral Treatment with Telmisartan and Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 6, p; 1479. 2015.

SMETS, Y. et al.. Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 192, n. 3, p 532-534. 2012.

STRACHAN, N. A. et al. Prevalence of positive urine culture in the presence of inactive urine sediment in 1049 urine samples from dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, p. 629-633. 2022.

VADEN, S. L. et al. Longitudinal study of microalbuminuria in soft-coated wheaten terriers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 3, p. 300. 2001.

VADEN, S. L. et al. Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 33, p. 19-19. 2004.

VADEN, S. L.; ELLIOT J. 2016. Management of proteinuria in dogs and cats with chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of Small Animals**, v. 46, p. 1115– 1130. 2016.

WEESE, J. S. et al. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v. 247, p. 8. 2019.