



## IMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DA UREMIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA ENCEFALOPATIA URÊMICA EM CÃES E GATOS

THAYNARA RIBEIRO MELO; LUMA TATIANA SILVA CASTRO; HELOISA ALVIM RODRIGUES FRAGA; MARIA CLORINDA SOARES FIORAVANTI

### RESUMO

A encefalopatia urêmica ocorre decorrente de complicações associadas à injúria renal aguda (IRA) ou doença renal crônica (DRC) em cães e gatos. A encefalopatia urêmica consiste em uma enfermidade rara de etiologia desconhecida e fisiopatologia multifatorial, porém estudos sugerem a presença de alguns mecanismos, como a redução do consumo de oxigênio cerebral, hipercalcemia cerebral, ácidos orgânicos tóxicos em excesso, hiperfosfatemia no líquido cefalorraquidiano (LCR) e aumento do paratormônio (PTH). Os sinais neurológicos ocorrem, principalmente, quando há um comprometimento da excreção renal das toxinas urêmicas, sendo os principais sinais clínicos a letargia, mioclonias e crises convulsivas focais ou generalizadas. Além disso, o diagnóstico é clínico e laboratorial, baseado nos sinais clínicos, sinais neurológicos, na presença de anemia normocítica normocrômica não regenerativa, quando há insuficiência renal crônica, no aumento da ureia e creatinina séricas (azotemia), entre outros. Além disso, é imprescindível a avaliação por meio de exames de imagem e urinálise para um melhor diagnóstico da doença renal e diferenciação das causas de azotemia. O tratamento preconizado deve ser baseado no tratamento para a causa da insuficiência renal, no uso da fluidoterapia, em doses baixas de calcitriol para a redução do PTH e em alternativas recentes na medicina veterinária, como a hemodiálise que apesar de ser uma boa alternativa deve ser utilizado com cautela devido aos efeitos adversos. O prognóstico para animais com insuficiência renal mantém-se reservado. Portanto, a encefalopatia urêmica é um tema importante para ser estudado e investigado devido ao seu valor na insuficiência renal de cães e gatos. Esse trabalho de revisão bibliográfica reuniu informações acerca do tema por meio de buscas em meios científicos.

**Palavras-chave:** Distúrbios neurológicos; pequenos animais; ureia

### 1 INTRODUÇÃO

A encefalopatia urêmica (EU) consiste em uma doença metabólica associada às doenças renais agudas e crônicas. Sua etiologia é pouco compreendida, contudo algumas hipóteses indicam serem resultantes da uremia, da hipóxia cerebral, dos distúrbios nos eletrólitos e do aumento do paratormônio (PTH) sérico, que em alguns estudos está atrelado como a principal neurotoxina causadora da encefalopatia urêmica. Além disso, compostos que possuem a guanidina podem causar efeitos estimulantes no sistema nervoso central, de modo a ativar o

receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e inibir os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) (Podell, 2005; Braund, 2003).

Em pacientes com insuficiência renal, os sinais neurológicos aparecem no momento em que a filtração glomerular está 10 a 20% abaixo do normal, o que compromete a excreção de resíduos metabólicos, especialmente de toxinas urêmicas. Além disso, a gravidade e progressão desses sinais comumente acompanham o avanço da azotemia (Cunha et al., 2022).

Como alternativas ao tratamento, a hemodiálise em animais com insuficiência renal e urêmicos é uma opção atualmente disponível. No entanto, esse procedimento pode acarretar o aumento da pressão intracraniana (PIC), por conta do aumento da osmolalidade que culmina no edema cerebral, crises convulsivas e edema cerebral decorrente da queda do pH no organismo e da concentração de bicarbonato no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Braund, 2003).

Portanto, tendo como base a importância em se compreender a uremia como um todo, este trabalho tem como objetivo compreender todos os aspectos da encefalopatia urêmica associada, principalmente, a insuficiência renal em pequenos animais, cujo tema é pouco entendido no contexto atual.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Os métodos utilizados para esse trabalho de revisão bibliográfica foi a pesquisa científica utilizando as palavras-chaves “encefalopatia urêmica” e “encefalopatia urêmica em cães e gatos” nos sites de buscas google acadêmico e portal de periódicos da CAPES. Em seguida, foi realizada a leitura e escolha dos trabalhos para a composição do tema, sendo priorizados os trabalhos dos últimos 5 anos e, em seguida, demais artigos relacionados ao tema, para compor esta revisão.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Encefalopatia Urêmica (EU) em cães e gatos é uma condição neurológica associada a doenças renais agudas e crônicas, porém apesar de ser uma complicação rara, ela deve ser incluída no diagnóstico diferencial dos animais com insuficiência renal e manifestações neurológicas. A etiologia da encefalopatia urêmica é desconhecida, mas estudos sugerem a presença de alguns mecanismos, como a depressão do consumo de oxigênio cerebral, aumento dos níveis séricos de cálcio cerebral, acúmulo de ácidos orgânicos tóxicos, acidose e hipóxia cerebral, aumento nos níveis de fósforo no líquido cefalorraquidiano, aumento da permeabilidade da membrana cerebral ou uma combinação de vários fatores, sendo alguns ainda não descobertos (Raskin e Fishman, 1976b; Wolf, 1980) e o aumento sérico do hormônio paratormônio (PTH) (Braund, 2003).

Contudo, paciente urêmicos possuem a captação de oxigênio cerebral diminuído e as substâncias não excretadas nesses pacientes compromete o sistema nervoso (Schreiner e Maher, 1961). Por outro lado, o aumento do cálcio no córtex cerebral pelo hiperparatireoidismo secundário renal pode alterar a atividade elétrica do cérebro vistos no Eletroencefalograma (EEG) (Dumitru, 1995).

Diversos compostos de guanidina, como a creatinina, ácido guanidinosuccínico, guanidina e metilguanidina aparentam promover uma função significativa na etiologia da encefalopatia urêmica na espécie humana (De Deyn et al., 2001). Esses compostos de guanidina urêmicos causam efeitos excitatórios no sistema nervoso central já que promove a ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e inibição dos receptores GABA-A, além de outros efeitos despolarizantes (Braund, 2003).

A fisiopatologia dessa condição é pouco compreendida e provavelmente é multifatorial, porém suas manifestações clínicas são melhores documentadas. A encefalopatia urêmica pode

estar acompanhada da insuficiência renal aguda ou crônica, porém geralmente os pacientes com insuficiência renal aguda, possui sinais clínicos mais pronunciados e de progressão mais rápida (Raskin, 1995; Burn e Bates, 1998). Um dos principais mecanismos da fisiopatogenia da EU é o excesso de toxinas urêmicas, tais como ureia e compostos de guanidina, decorrentes da redução da taxa de filtração glomerular (Olano et al., 2025). Além disso, o estresse oxidativo também pode modificar a função mitocondrial, levando-as a produzirem mais toxinas urêmicas (Popkov et al., 2019).

A hiperamonemia também foram correlacionados com a fisiopatogenia da encefalopatia urêmica. A redução da excreção renal de amônia gera a hiperamonemia, a amônia, por sua vez, é neurotóxica e pode culminar em sinais neurológicos, junto com as alterações na consciência e convulsões (Silva et al., 2005).

A encefalopatia, geralmente, apresenta um complexo de sinais que vão desde uma obnubilação sensorial até delírio e coma (Scaini, Ferreira e Streck, 2010). Como principais sinais clínicos pode ser observado espasmos, originados de descargas anormais dos nervos periféricos; estupor, mioclonias multifocal e crises convulsivas, principalmente nos pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica em estágios terminais (Raskin e Fishman, 1976a; Raskin e Fishman, 1976b).

Além disso, observa-se letargia, depressão, fraqueza generalizada, fasciculações musculares, especialmente em músculos faciais e crises convulsivas focais ou generalizadas (Podell, 2005; Braund, 2003; Cowgill e Elliott, 2004). A letargia geralmente está presente em cães com doença renal crônica e as crises convulsivas nos animais com insuficiência renal aguda (Braund, 2003).

Em um estudo de caso recente, uma gata persa diagnosticada com doença renal crônica apresentou como principais sinais clínicos a hipotermia, apatia, letargia, depressão, desidratação, hálito urêmico, convulsão e coma. Posteriormente, foram identificados vacuolização esponjosa simétrica e bilateral da substância branca dos núcleos basais e do cerebelo, junto com astrócitos de Alzheimer tipo II no córtex cerebral como principais alterações na histologia (Machado et al., 2020).

Por outro lado, na uremia também há sinais clínicos importantes como a úlcera na mucosa bucal, perda de apetite, depressão, oligúria, poliúria, anúria, vômitos frequentes, enterite hemorrágica, melena, desidratação e alteração da marcha (Baby, 1994).

O diagnóstico é baseado no histórico, sinais neurológicos e exames laboratoriais que indicam a insuficiência renal. Anemia normocítica normocrômica de modo não regenerativo pode estar presente nos exames hematológicos, indicando uma associação com a insuficiência renal crônica (Osborne, Low e Finco, 1972; Schalm, Jain e Carroll, 1975; Finco, 1980). Nos exames bioquímicos de paciente urêmicos há um aumento da ureia e creatinina séricas (Braund, 2003). Os níveis séricos de calcitriol (1,25-di-hidroxitamina D) estão reduzidos em animais com insuficiência renal (Polzin et al., 2000). Ademais, pacientes urêmicos mantêm o cálcio ionizado em níveis normais, tudo isso evita a formação da tetania hipocalcêmica, apesar dos valores séricos de cálcio estarem reduzidos (hipocalcemia) (Wolf, 1980). A hiperfosfatemia, por sua vez, podem estimular o aumento da produção de PTH pela glândula paratireoide (Louis, 1996). Além disso, podem ser realizados exames de imagem e urinálise para a avaliação da doença renal e diferenciação da causa de azotemia, sendo elas, a pré-renal, renal e pós-renal (Cowgill e Elliott, 2004).

O tratamento se baseia na correção da insuficiência renal e dos sinais neurológicos. Inicialmente, o tratamento consiste na fluidoterapia com solução salina isotônica pela via intravenosa, tudo isso para promover a diurese e restabelece o equilíbrio hídrico e hemodinâmico (Cowgill e Elliott, 2004). Concomitantemente, deve ser direcionado o tratamento para a causa da insuficiência renal aguda ou crônica, por exemplo, promover a calciurese com solução salina para corrigir a hipercalcemia, administração de antibióticos

quando necessários, melhorar a perfusão renal quando há lesões isquêmicas renais e remoção dos urólitos ou plugs uretrais, principalmente em gatos que estejam causando doenças obstrutivas (Braund, 2003).

O prognóstico da encefalopatia urêmica irá depender da gravidade da insuficiência renal e do tratamento precoce. O prognóstico de animais com insuficiência renal continua sendo reservado, porém estudos indicam que a administração de calcitriol, reduz os níveis séricos de PTH, pode reverter a depressão neurológica em pequenos animais que apresentam uremia crônica, além dos efeitos benéficos na sensação de bem-estar, força, longevidade apetite e atividade desses animais (Nagode, Chew e Podell, 1996; Nagode e Chew, 1992).

O calcitriol em baixas doses são recomendadas no início da uremia e antes dos estágios avançados do hiperparatireoidismo secundário renal. Por outro lado, os níveis séricos de fosfato precisam ser normalizados antes da terapia com calcitriol, já que essa hiperfosfatemia aumenta a predisposição do calcitriol de causar a mineralização e lesão renal (Braund, 2003; Polzin et al., 2000).

A hemodiálise também é uma opção de tratamento disponível, pois essa terapia tem como objetivo principal a correção dos desequilíbrios da composição e do volume dos fluidos do corpo e da eliminação das toxinas excedentes, por meio de uma circulação extracorpórea (Nunan, 2008). Além disso, no momento em que o paciente apresenta resposta deficiente ao tratamento tradicional, a principal indicação da hemodiálise passa a ser o tratamento da síndrome urêmica da insuficiência renal aguda ou crônica desse tipo de paciente (Zawada, 2003).

Porém, algumas precauções devem ser tomadas, pois a hemodiálise rápida desse tipo de paciente tem como consequência a indução de uma síndrome que tem como característica o aumento da pressão do LCR, EEG anormais e convulsões (Arieff et al., 1976). Pode haver uma queda no pH e na concentração de bicarbonato no LCR por meio dessa terapia, e a osmolalidade cerebral pode ultrapassar a do plasma, de modo a resultar no movimento da água para o cérebro, gerando o edema cerebral, causando a síndrome do desequilíbrio da diálise experimental (Braund, 2003).

#### 4 CONCLUSÃO

Desse modo, a encefalopatia urêmica apesar de ser um distúrbio metabólico raro é um tema a se pesquisar devido a sua associação à insuficiência renal. A etiologia e fisiopatologia desta condição deve ser melhor estudada em trabalhos futuros, pois essa escassez na literatura dificulta o entendimento da encefalopatia urêmica como um todo, além de dificultar o entendimento da uremia. O diagnóstico é clínico e laboratorial, já o tratamento deve ser direcionado para a causa de base e já existem algumas terapias alternativas disponíveis, como a hemodiálise que deve ser utilizado com cautela e nos casos indicados.

#### REFERÊNCIAS

ARIEFF, A. I.; GUISSANO, R.; MASSARY, S.G., et al. **Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis.** J Clin Invest 1976. 58:306-311.

BABY, P.G. **Hemodialysis in canine uremia.** Ph.D. Thesis submitted to the Tamil Nadu Veterinary and animal Sciences University, Madras, 1994.

BRAUND, K.G. **Endogenous metabolic disorders.** In: Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Service; Ithaca, New York, USA, 2003.

BURN, D.J. and BATES, D. **Neurology and the kidney.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998. 65(6): 810-21.

COWGILL, L.D. and ELLIOTT, D.A. **Insuficiência renal aguda.** In: Ettinger SJ, Feldman EC. Tratado de medicina interna veterinária. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.1700-1720.

CUNHA, J. C.; CARDOSO, A. P.; CASTRO, J. N. P.; DAL ROSSA, M. L. R.; MASETTO, V.; GRECCO, F. B. **Encefalopatia urêmica em um cão- relato de caso.** XXXI Congresso de Iniciação Científica. UFPEL, 2022.

De DEYN, P.P.; D'HOOGHE, R.; VAN BOGAERT, P.P., et al. **Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins.** Kidney Int Suppl; 2001. 78: S77-83.

DUMITRU, D. **Electrodiagnostic medicine,** Hanley & Belfus, Philadelphia, 1995. P 29–64.

FINCO, D. R. **Kidney function.** In Clinical biochemistry of domestic animals. (Ed.) Kaneko J.J. Academic Press, London, 1980. pp 337-399.

LOUIS, A. C. **Clinical and clinico-pathological aspect of canine uremic encephalopathy.** Madras veterinary college Tamil Nadu veterinary and animal sciences university. Madras, 1996.

MACHDO, M.; WILSON, T.M.; SOUSA, D.E.R.; GONÇALVES, A.A.B.; MARTINS, C.S.; CASTRO, M.B. **Uremic Encephalopathy in a Persian Cat with Chronic Kidney Disease.** J Comp Pathol. 2020;180:100-104. doi:10.1016/j.jcpa.2020.09.005.

NAGODE, L.A.; CHEW, D.J. and PODELL, M. **Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure.** Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 1996. 26:1293-1330.

NAGODE, L.A. and CHEW, D.J. **Nephrocalcinosis caused by hyperparathyroidism in progression of renal failure: treatment with calcitriol.** Semin Vet Med Surg (Small Anim); 1992. 7:202-220.

NUNAN, M. T. **Adequação dialítica em cães portadores de insuficiência renal crônica.** 2008. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

OLANO, C. G.; AKRAM, S. M.; HASHMI, M.F.; BHATT, H. **Uremic Encephalopathy.** StartPearls Publishing; 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564327/>

OSBORNE, C.A.; LOW D.G. and FINCO, D.R. **Acute Renal Disease** In: Text book of canine and feline urology; 1972. pp. 116-168.

PODELL, M. **Neurologic manifestations of systemic disease.** In: Ettinger SJ, editor. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6th edition. St. Louis: Elsevier; 2005. p 798- 802.

POLZIN, D.; OSBORNE, C.; JACOB, F., et al. **Chronic renal failure**. In: Ettinger S, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 1634-1662.

POPKOV, V.A.; SILACHEV, D.N.; ZALEVSKY, A.O.; ZOROV, D.B.; PLOTNIKOV, E.Y. **Mitocôndrias como fonte e alvo para toxinas urêmicas**. Int J Mol Sci. 25 de junho de 2019; 20 (12)

RASKIN, N.H. **Neurological complications of renal failure**. In: Aminoff MJ, editor. Neurology and general medicine. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 303-19.

RASKIN, N.H. and FISHMAN, R.A. **Neurological aspects of renal failure**. In: The kidney Vol.II Edited by Brenner, B.M. and Rector. F.C. Jr. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1976a. pp.1592-1607.

RASKIN, N.H. and FISHMAN, R.A. **Neurologic disorders in renal failure II**. N. Engl. J. Med.; 1976b. 24: 204-210.

SCAINI, G.; FERREIRA, G. K., e STRECK, E. L. **Mecanismos básicos da encefalopatia urêmica**. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2010. 22(2), 206-211.

SCHALM, O.W.; JAIN, N.C. and CAROLL, E.J. **Veterinary hematology**. 3rd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1975.

SCHREINER, G.T. and MAHER, J.F. **Uremia: Biochemistry, Pathogenesis and treatment**. Charles C. Thomas Publishers, Illinois, 1961.

SILVA, P. T.; KOGIKA, M. M.; COELHO, B. M.; WIRTHL, V. A.; MONTEIRO, P. R.; HAGIWARA, M. K. **Avaliação dos valores plasmáticos de amônia em cães com insuficiência renal em síndrome urêmica**. ARS Veterinaria, Jaboticabal, SP, vol. 21, suplemento, 116 – 120, 2005.

WOLF, A.M. **Canine uremic encephalopathy**. J. Am. Anim. Hosp. Assoc.; 1980. 16: 735-738.

ZAWADA Jr, E.T. **Início da diálise**. In: DAUGIRDAS, J.T.; BLAKE, P.G. ING, T.S. Manual de diálise. Rio de Janeiro: Medsi, 2003. p.3-12.