

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PEQUENOS ANIMAIS  
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Adrio de Oliveira Dias

PORTO ALEGRE

2014/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PEQUENOS ANIMAIS  
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Autor: Adrio de Oliveira Dias

Monografia apresentada à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para obtenção  
da Graduação em Medicina Veterinária

Orientador: M.V. Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Vieira  
Amorim da Costa

Coorientador: M.V. Msc. Tatiane da Silva Mottin

PORTO ALEGRE

2014/1

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é cada vez mais frequente na rotina clínica veterinária, sendo definida como a perda progressiva e persistente da função renal, que, independente da causa primária, apresenta lesões renais irreversíveis, causando o declínio de sua função e, em muitos casos, a morte do animal. Devido a este caráter progressivo e irreversível, faz-se necessário o diagnóstico precoce desta doença, visando o início imediato do tratamento e, com este, o retardo na progressão da doença renal crônica. Atualmente, os métodos utilizados rotineiramente para a detecção da doença renal crônica são pouco sensíveis e tardios, tornando o diagnóstico possível somente quando 75% do órgão estiver comprometido e, assim, dificultando a estabilização do quadro clínico dos animais, o tratamento e contenção da evolução da doença. Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre as formas de diagnóstico de injúria renal, que detectem de maneira mais precoce a DRC e possibilitem a intervenção clínica antes que ocorra um grande comprometimento do órgão.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica, urina, n-acetil- $\beta$ -d-glicosamidase, estadiamento, proteinúria

## **ABSTRACT**

*The chronic kidney disease (CKD), also known as chronic renal disease (CRD), is increasingly common and more frequently found on the clinic of veterinary routine, and it's defined by a progressive and persistent loss of kidney function, regardless of primary cause, shows irreversible kidney injuries, causing the function decline and, in a lot of cases, the death of the patient. Because of this progressive and irreversible nature, is required the premature diagnosis, aiming the immediate start of the treatment and, with that, slowing the progression of chronic kidney disease. Nowadays, the methods routinely used for the detection of chronic kidney disease are less sensitive and delayed, and you can only make the diagnosis when the kidneys are 75% committed and so making difficult to stabilize the animal clinic condition. This paper aims to review the literature on the forms of kidney injury diagnosis that detects premature chronic kidney disease, to make an intervention before the commitment of the organ become too big and dangerous to the life.*

**Keywords:** *Chronic renal disease, CRD, urine, N-acetyl-beta-glucosaminidase, stages, proteinuria*

## LISTA DE FIGURAS

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Figura 1- | Estadiamento da DRC sugerido pela IRIS.....                                | 20 |
| Figura 2- | Subestadiamento da DRC baseado na pressão arterial sugerido pela IRIS..... | 21 |
| Figura 3- | Subestadiamento da DRC com base na proteinúria sugerido pela IRIS.....     | 22 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

B.P – Proteinúria borderline.

Cr – Creatinina.

DR – Doença renal.

DRC – Doença Renal Crônica.

D.U – Densidade urinária.

GGT – Gama-glutamil Transferase

IRIS – International renal interest society.

NAG - N-acetil- $\beta$ -d-glicosamidase.

P.A – Pressão arterial.

PTH – Paratormônio.

RAC – Relação albumina:creatinina urinária.

RPCU – Relação proteína:creatinina urinária.

TFG – Taxa de filtração glomerular.

.

## SUMÁRIO

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>1</b>    | <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>2</b>    | <b>ETIOLOGIA</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>3</b>    | <b>FISIOPATOGENIA</b> .....                                     | <b>12</b> |
| <b>4</b>    | <b>CAUSAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....                     | <b>14</b> |
| <b>5</b>    | <b>SINAIS CLÍNICOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....            | <b>18</b> |
| <b>6</b>    | <b>ESTADIAMENTO DA DRC</b> .....                                | <b>20</b> |
| <b>6.1.</b> | <b>Concentração Sérica de Creatinina</b> .....                  | <b>20</b> |
| <b>6.2.</b> | <b>Subestadiamento da DRC baseado na pressão arterial</b> ..... | <b>21</b> |
| <b>6.3.</b> | <b>Subestadiamento da DRC com base na proteinúria</b> .....     | <b>22</b> |
| <b>7</b>    | <b>PROVAS DE FUNÇÃO E LESÃO RENAL</b> .....                     | <b>24</b> |
| <b>7.1</b>  | <b>Uréia</b> .....  | <b>24</b> |
| <b>7.2</b>  | <b>Creatinina</b> .....   | <b>26</b> |
| <b>7.3</b>  | <b>Densidade urinária</b> .....                                 | <b>28</b> |
| <b>7.4</b>  | <b>Proteinúria e microalbuminúria</b> .....                     | <b>31</b> |
| <b>7.5</b>  | <b>Relação proteína: creatinina urinária</b> .....              | <b>34</b> |
| <b>7.6</b>  | <b>Gama-glutamil Transferase (GGT)</b> .....                    | <b>36</b> |
| <b>7.7</b>  | <b>N-acetil-β-d-glicosamidase (NAG)</b> .....                   | <b>38</b> |
| <b>7.8</b>  | <b>Ultrassonografia</b> .....                                   | <b>39</b> |
|             | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....                         | <b>42</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é resultado de uma perda progressiva e irreversível de um grande número de néfrons. Essa perda, em geral, pode ocorrer devido a distúrbios nos vasos sanguíneos, nos glomérulos, nos túbulos, no interstício renal e no trato urinário inferior. Existe uma grande variedade de doenças que pode desencadear a doença renal crônica nos pacientes acometidos. Distúrbios metabólicos, hipertensão, distúrbios vasculares renais, distúrbios imunológicos, infecções, distúrbios tubulares primários, obstrução do trato urinário e distúrbios congênitos são os principais grupos de doenças que podem levar ao desenvolvimento da doença renal (GUYTON, 2003; ETTINGER, 2004; BICHARD, 2003).

Muitas vezes, não ocorre sintomatologia clínica até que o número de néfrons funcionais diminua até 70% a 75% abaixo do normal. Essa ausência de sinais clínicos pode ser explicada devido ao fato de que concentrações da maioria dos eletrólitos e dos volumes de líquidos corpóreos podem se manter normais até que o número de néfrons funcionais cheguem a 25% do normal (SPARGOS e HAAS, 1994; POLZIN et al., 1997; NELSON & COUTO, 2001; GREGORY, 2003).

Embora a tendência após instalada uma doença renal seja a estabilização da função renal, a insuficiência renal crônica é classificada como uma doença progressiva e de caráter irreversível devido a impossibilidade regenerativa dos rins (GRAUER, 2001).

Uma lesão renal em determinada localização do nefron pode acometer outras estruturas adjacentes, danificando-as e ocasionando alterações morfológicas. Devido a isto, é de extrema importância que se estabeleça um diagnóstico precoce da doença para que o médico veterinário possa intervir a tempo de evitar que o organismo se utilize de mecanismos compensatórios, levando à impossibilidade de reverter este quadro patológico, comprometendo, desta forma, a qualidade de vida e reduzindo, assim, a sobrevivência do paciente (POLZIN et al, 1997; NELSON e COUTO, 2001).

Alguns exames laboratoriais permitem a detecção precoce das lesões renais antes do estabelecimento dos sinais iniciais da doença. Isto, aliado à detecção de alterações na função renal através de exames mais sensíveis, constituem ferramentas essenciais para o sucesso no tratamento e estabilização desta progressiva doença renal (POLZIN et al, 2007).

Para tanto, a estrutura e a função renal devem ser avaliadas separadamente. Os testes utilizados para a detecção de alterações na estrutura renal incluem urinálise, biópsia renal e exames de imagem (ultrassonografia renal e radiografia abdominal), porém, outros exames que evidenciam lesão renal precoce através da detecção de enzimas urinárias, são sensíveis



indicadores de lesão renal e devem ser instituídos na rotina clínica veterinária.(FINCO, 1989; LANIS et al, 2008)

Para a avaliação da função renal são utilizados testes que avaliam a permeabilidade glomerular, a capacidade de concentração urinária e, principalmente, a taxa de filtração glomerular, que é quantificada por um marcador que deve ser eliminado pelo organismo por via renal.(PRATES et al, 2007)

Esta presente revisão bibliográfica visa descrever os testes laboratoriais que podem ser utilizados na rotina clínica veterinária, com o intuito de detectar de maneira mais precoce possível, a injúria renal evitando assim o agravamento do quadro clínico dos animais.

## 2 ETIOLOGIA

A etiologia da DRC em pequenos animais pode ser congênita, familiar ou adquirida (LUSTOZA; KOGIKA, 2003). As nefropatias congênitas ou familiares são as principais causas de DRC em cães jovens e filhotes (BITTENCOURT et al, 2004).

Em cães, a nefropatia juvenil progressiva, doença que se caracteriza por uma severa fibrose segmentar ou generalizada dos rins, está associada a lesões hereditárias ou congênitas. Na mesma espécie, a displasia renal, que se caracteriza por uma desorganização estrutural do parênquima renal durante o período de formação embriológica dos rins, pode ter origem hereditária em cães da raça Shitzu e Lhasa Apso (BITTENCOURT et al, 2004).

Há também doenças familiares de cães em que os rins estão normais ao nascimento, porém, ocorre uma deterioração funcional e estrutural no início da vida, levando a um quadro de doença renal crônica já aos primeiros meses de vida (ETTINGER, 2004). Em gatos, a doença renal familiar mais descrita é a doença renal policística, pela qual os felinos da raça Persa são os mais acometidos (BILLER et al, 1990; PODELL et al, 1992).

Como causas da DRC adquirida podemos citar as lesões glomerulares, tubulares, intersticiais e da vasculatura renal (POLZIN et al, 1997). Estas lesões podem ser devido a fatores pré-renais, como fluxo reduzido e hipertensão sistêmica, a fatores renais, como glomerulonefrite e pielonefrites, e a fatores pós-renais, como obstrução do trato urinário inferior (POPPL, GONZALES, SILVA, 2004 ; BROWN et al, 1997).

Existem diversos fatores predisponentes ou desencadeantes da doença renal, como as infecções locais que por via circulatória podem chegar aos rins, distúrbios metabólicos (diabetes melitus, obesidade e amiloidose), distúrbios imunológicos (poliarterite nodosa e lúpus eritematoso), causa neoplásicas, como linfoma renal em gatos (embora esta causa seja pouco freqüente), hepatopatias, uso de aminoglicosídeos, anestésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), nefrotoxinas, intoxicações por metais pesados e, ainda, a DRC idiopática diagnosticada com freqüência em animais de idade avançada, provavelmente, em função do envelhecimento natural dos rins (GUYTON, 2003; POPPL, GONZALES, SILVA, 2004; BICHARD, 2003; PASQUALIN, 2007; FERREIRA, 2007). Dentre as diversas origens etiológicas aqui citadas para a DRC, as principais causas descritas para esta patologia em cães são os distúrbios glomerulares primários (NELSON e COUTO, 2001).

Em gatos existem inúmeras causas conhecidas de DRC em gatos, mas na grande maioria dos casos esta permanece desconhecida (Sparkes, 2006). As doenças mais implicadas

incluem aquelas de natureza inflamatória (por exemplo, glomerulonefrites ou infecção bacterianas), metabólica (por exemplo, nefropatia hipercalcêmica), hereditária (por exemplo, nefrite hereditária), hemodinâmica (por exemplo, nefropatia hipertensiva), e neoplásica (por exemplo, linfossarcoma renal)(Brown, 1998).

### 3 FISIOPATOGENIA

Após uma perda considerável de néfrons, o rim tem uma surpreendente capacidade de adaptação e suprimento da deficiência inicial. Isto ocorre devido a mudanças adaptativas nos néfrons remanescentes que, através do aumento do fluxo sanguíneo, do débito urinário pelos néfrons restantes e da alteração da taxa de filtração glomerular (TFG), permitem que, inicialmente, as concentrações de eletrólitos e volumes de líquidos corpóreos estejam relativamente normais, desde que se conservem de 25 a 30% do número normal de nefrons funcionais (GAYTON, 2003).

Embora tenha sido observado que somente a minoria dos animais submetidos à nefrostomia leve ou moderada tenha desenvolvido doença renal progressiva, também observou-se que uma leve DR favorece ao aumento da TFG (BROWN et al, 1997).

As mudanças adaptativas compensatórias ocorridas no início da injúria renal podem reduzir ou elevar a TFG, e isso vai variar de acordo com a fase em que se encontra a doença. As alterações adaptativas que aumentam a TFG predominam na fase inicial e fatores que reduzem a TFG predominam na fase tardia da doença (BROWN et al, 1997). Quando excessivas, estas mudanças provocam feedback positivo sobre a disfunção renal, mas levam o quadro a um círculo vicioso. A estabilidade da TFG não detém a progressão da injúria, ela, na realidade, representa o equilíbrio entre os fatores adaptativos (BROWN et al, 1997).

Embora ainda não estejam bem elucidados os mecanismos responsáveis por estas mudanças, o que já se sabe é que eles envolvem hipertrofia de diversas estruturas dos néfrons sobreviventes, mudanças funcionais que levam à redução da resistência vascular assim como uma menor reabsorção tubular por parte dos néfrons restantes. Por um determinado período, a homeostase pode ser mantida, entretanto, estas mudanças funcionais levam a lesão adicional dos néfrons restantes, em particular, a lesões nos glomérulos destes néfrons. Exemplo disso são as lesões primárias glomerulares progressivas que causam hipoperfusão dos capilares peritubulares (GUYTON, 2003)

A causa inicial da lesão glomerular ainda é desconhecida, mas acredita-se que ela possa estar relacionada ao aumento da pressão e a distensão dos glomérulos remanescentes em decorrência da vasodilatação funcional e aumento da pressão sanguínea. Este aumento da pressão e do fluxo sanguíneo nos capilares dos glomérulos como tentativa de estabilização funcional do órgão, acaba por comprometer esses capilares (GUYTON, 2003)

Acredita-se que este aumento crônico de pressão leva a distensão das arteríolas menores e dos glomérulos causando, assim, um processo de esclerose destes vasos, o que acarreta na substituição do tecido normal por tecido conjuntivo. Com o passar do tempo, estas lesões escleróticas podem obliterar o glomérulo, levando a uma redução ainda maior da função renal. Essa redução gera uma nova necessidade adaptativa do órgão e seus néfrons remanescentes, o que leva o quadro todo a um estágio de “circulo vicioso” lento e progressivo que culmina, por fim, na doença renal terminal (GUYTON, 2003).

#### 4 CAUSAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Como citado anteriormente, muitas patologias levam à insuficiência renal e, embora a fisiopatogenia dessas doenças seja bem distinta, o insulto renal é o ponto comum entre elas. Basicamente, as estruturas renais lesadas em pacientes acometidos por estas diversas doenças são: a vasculatura renal, os glomérulos, os tubulos e o interstício renal (GUYTON, 2003; GRAUER, 2001).

A vasculatura renal é complexa e tem características singulares quando comparada aos outros órgãos. A irrigação sanguínea do rim é realizada pela artéria renal que, após adentrar no hilo do órgão, divide-se nas artérias interlobares menores. As artérias interlobares menores, quando na altura da junção corticomedular, continuam como artérias arqueadas ou arciformes. São os ramos ascendentes das artérias arciformes que são responsáveis pela irrigação do córtex e, neste ponto, são denominadas artérias interlobulares. Estas artérias interlobulares geram nos labirintos corticais numerosos ramos laterais curtos, as arteríolas aferentes ou intralobulares. São essas arteríolas intralobulares que, ao se dividirem em grandes ramos capilares, formam o glomérulo. Os capilares do glomérulo formam alças e se reúnem na arteríola eferente, que posteriormente se divide em um leito capilar que forma um plexo peritubular em torno dos túbulos renais do córtex. Das arteríolas eferentes deriva a irrigação medular do rim. Vasos que surgem nas artérias aferentes também descem a região medular e são chamados de arteríolas retas falsas (*arteriolar rectae spuriae*), assim como os vasos originados das artérias arciformes, denominados de arteríolas retas verdadeiras (*arteriolar rectae verae*) e que também desempenham a função de irrigação medular. O plexo peritubular é formado por um enovelado de capilares das arteríolas retas verdadeiras que envolvem os túbulos renais medulares. As artérias interlobulares continuam rumo à superfície e terminam como um plexo capsular. A drenagem renal é efetuada por vasos que acompanham as artérias e seus ramos (BANKS, 1992).

Diversas lesões vasculares podem levar a isquemia renal e morte do tecido renal, entre as mais comuns estão a arteroesclerose das artérias renais mais calibrosas, tendo como consequência a constrição esclerótica progressiva desses vasos; a hiperplasia fibromuscular de grandes artérias renais, e que também leva a oclusão destes vasos; e a nefroesclerose, causada por lesões escleróticas nas artérias menores (arteríolas e glomérulos). As lesões ateroscleróticas e hiperplásicas de grandes vasos, com frequência, são evidenciadas unilateralmente, afetando assim um rim mais do que o outro e reduzindo a função do órgão

mais afetado. Já a nefrosclerose ocorre nas artérias interlobulares e nas arteríolas aferentes do rim ou ainda nos glomérulos propriamente ditos. Quando a esclerose é situada nos glomérulos, a lesão é referida como glomerulosclerose. Acredita-se que o início da lesão ocorra devido a um vazamento de plasma através da membrana íntima desses vasos em função da hipertensão, e que por consequência, ocorra a deposição de fibrina nas camadas médias dos mesmos, levando a um espessamento da parede vascular e a redução da luz desses vasos. Em algumas situações ocorre até mesmo a oclusão total da luz destas artérias ou arteríolas. Como a circulação colateral neste ponto da irrigação renal é inexistente, a oclusão de uma ou mais artérias tem como consequência a destruição dos néfrons e sua posterior substituição por tecido fibroso, o que reduz consideravelmente a funcionalidade renal a longo prazo (GUYTON, 2003 ; ETTINGER, 2004; BICHARD, 2003; NELSON & COUTO, 2001).

As lesões glomerulares tem como causa mais comum os processos inflamatórios nesta porção funcional do rim – as glomerulonefrites crônicas. A glomerulonefrite crônica é uma doença de evolução lenta e que, muitas vezes, leva a insuficiência renal irreversível. Ela pode decorrer de doença renal primária, ou seja, de uma glomerulonefrite aguda, ou ser secundária a doenças sistêmicas como o lúpus eritematoso (GUYTON, 2003).

O glomérulo desempenha a importante função de filtração renal, produzindo assim o ultrafiltrado do plasma sanguíneo. Esse ultrafiltrado é produzido através do sangue que entra no glomérulo. O fluxo sanguíneo que passa pelos rins é consideravelmente maior que nos outros órgãos, ele representa de 20 a 25% do débito cardíaco, o que equivale a 5000 mL/g de tecido por dia, volume circunstancialmente maior que o fluxo sanguíneo cerebral, por exemplo, que é de aproximadamente 1500 mL/g de tecido por dia. Diariamente, aproximadamente 60.000 mL de fluído do fluxo sanguíneo se transformam no filtrado glomerular, e, embora esse volume líquido imposto aos rins seja grande, a maior parte disto é reabsorvido (BANKS, 1992).

O que ocorre na glomerulonefrite crônica é que complexos de antígeno-anticorpo que chegam ao rim através deste intenso fluxo sanguíneo se precipitam na membrana glomerular. Como resultado deste acúmulo de complexo antígeno-anticorpo temos a inflamação e espessamento progressivo das membranas glomerulares e, posteriormente, a invasão dos glomérulos por tecido conjuntivo fibroso (GUYTON, 2003).

Esses complexos imunes se depositam na membrana glomerular devido ao seu alto peso molecular e reduzem a TGF naquele néfron (BANKS, 1992). Posteriormente, quando ocorre a substituição do tecido renal por tecido conjuntivo fibroso, a permeabilidade da membrana glomerular é aumentada devido a incapacidade de filtração deste novo

tecido(GUYTON, 2003). Por fim, nos estágios finais da doença, a substituição dos glomérulos por tecido conjuntivo é massiva, levando à incapacidade funcional dos rins e gerando um quadro de insuficiência renal crônica (GUYTON, 2003).

Já as lesões que acometem o interstício renal, normalmente, estão associadas a uma nefrite intersticial e podem ser de origem primária ou secundária. A nefrite intersticial pode ocorrer em função de danos vasculares, glomerulares ou tubulares, causando destruição dos nefrons, ou ainda envolver danos primários ao interstício renal devido a venenos, fármacos e infecções bacterianas. As nefrites intersticiais causadas por agentes bacterianos são denominadas pielonefrites e, embora possam ter vários agentes causais, a bactéria mais comumente encontrada nestes casos é a *Escherichia coli*. De origem fecal, esta bactéria invade o sistema urinário chegando aos rins pela corrente sanguínea ou, mais comumente, através do trato urinário inferior, ascendendo pelos ureteres até os rins (GUYTON, 2003).

Embora a bexiga tenha uma excelente capacidade de eliminar bactérias através da micção, existem duas situações nas quais esta capacidade pode estar prejudicada, favorecendo a permanência deste agente no interior do trato urinário. Estas situações são verificadas em casos de incapacidade de esvaziamento total da bexiga, nos quais ocorre a retenção de volume residual de urina no interior da bexiga, ou em casos de obstrução do fluxo urinário (GUYTON, 2003). Esta segunda situação pode ser observada em felinos, devido a maior predisposição desta espécie a obstruções do trato urinário (OSBORNE; FINCO, 1995). Os animais com obstrução parcial ou total do fluxo urinário mantêm a urina retida por mais tempo, predispondo à formação de urólitos, colonização bacteriana e desenvolvimento de cistite por agressão ao epitélio da bexiga (NEVES, 2011).

Devido a esta incapacidade de expulsar as bactérias através da micção, e da multiplicação bacteriana no seu interior, a bexiga torna-se inflamada, sendo esta condição patológica denominada cistite. A cistite pode permanecer localizada na bexiga ou, através de refluxo vesicouretral, chegar aos rins. Através deste refluxo as bactérias atingem a pelve renal e medula renal, instalando-se, assim, um quadro de pielonefrite (GUYTON, 2003).

Uma das principais funções da medula renal é a manutenção do mecanismo contracorrente e, assim, efetuar a concentração da urina (GUYTON, 2003; BANKS, 1995). Devido a isto, a pielonefrite é uma das causas da incapacidade acentuada de concentrar a urina (GUYTON, 2003; KOGIKA et al, 1995).

Com a persistência da pielonefrite, as bactérias passam a lesar não somente o interstício da medula renal, mas também os túbulos renais, glomérulos e outras estruturas dos



rins, acarretando na perda de grande parte do tecido funcional renal e, por consequência, desenvolvendo a insuficiência renal crônica (GUYTON, 2003).

## 5 SINAIS CLÍNICOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A insuficiência renal desenvolve-se em um período de semanas, meses ou anos, e seus sinais clínicos costumam ser relativamente moderados com relação a magnitude da azotemia. Os sinais clínicos característicos da DRC incluem história de perda de peso, polidipsia e poliúria, más condições corpóreas, anemia arregenerativa e rins com formato pequeno e irregular (NELSON & COUTO, 2001; ANDRADE, 2002). Sintomas gastrintestinais como inapetência, vômito e diarreia são frequentemente notados em pacientes urêmicos, também é possível ocorrer úlceras orais. Constipação é um sintoma comum em gatos com DRC, devido à desidratação. Intolerância ao exercício e fraqueza podem ocorrer em função da anemia. Com frequência, as primeiras anormalidades observadas pelos proprietários e relatadas são a poliúria e a polidipsia (BICHARD, 2003). A falha da função excretora acarreta na retenção de ureia, creatinina, fósforo e de outras substâncias excretadas pela filtração glomerular. O comprometimento da capacidade renal em controlar o equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico ocasiona poliúria, polidipsia, hipocalcemia e acidose metabólica (BICHARD, 2003 ; MARTÍNES & CARVALHO, 2010).

A polidipsia ocorrem em função de um mecanismo compensatório da diminuição da capacidade de concentração da urina, que resulta em poliúria. Como o número de nefrons funcionais diminui, ocorre um aumento compensatório na TFG em cada néfron ileso, que, por sua vez, aumenta o fluxo e o volume individual de filtração tubular. Concomitantemente, ocorre a diminuição no gradiente de concentração do sódio medular renal em função do decréscimo do número de nefrons funcionais e, em consequência disto, ocorre a redução do número de bombas de sódio. A redução da hipertonicidade medular reduz o gradiente de pressão osmótica medular que controla a reabsorção passiva de água a partir dos túbulos distais e ductos coletores ( NELSON & COUTO, 2001).

Em casos de DRC, a anemia mais frequentemente observada é a anemia não regenerativa. Esta anemia arregenerativa observada em cães e gatos com DRC é resultado da combinação de diversos fatores como a redução da produção de eritropoietina, redução do tempo de vida das hemácias, perda de sangue pelo trato gastrointestinal, tendência hemorrágica devido a disfunção plaquetária e efeito das toxinas urêmicas, como o PTH sobre a eritropoiese ( NELSON e COUTO, 2001; AUGUST, 2011).

É provável que a anemia seja responsável por vários sintomas de DRC atribuídos à uremia. Esta tese se sustenta pela constatação de que a correção da anemia está relacionado à melhora substancial no quadro clínico e na qualidade de vida dos pacientes, embora ocorra a

persistência ou agravamento da azotemia (BICHARD, 2003). Porém, o aumento dos níveis séricos de ureia tem influência direta na redução do tempo de vida das hemácias (GOLDSTON, 1999).

Os quadros de vômitos e anorexia frequentemente observados nos pacientes nefropatas podem resultar na diminuição da ingestão calórica e desidratação. As causas do vômito e anorexia incluem: estimulação da zona quimiodeflagadora do vômito por toxinas urêmicas, redução na excreção da gastrina que, por consequência, aumenta a secreção ácida gástrica e a irritação gastrointestinal secundária à vasculite urêmica (NELSON e COUTO, 2001 ).

O aumento das concentrações séricas de uréia afetam o intestino grosso e delgado, ocasionando enterocolite, má absorção de proteínas e carboidratos, metabolismo alterado dos sais biliares e crescimento bacteriano que levam ao surgimento da diarreia e a perda de peso (RABELO, 2005).

Observa-se, também, a diminuição na imunidade contra agentes infecciosos em animais urêmicos como resultado de resposta inflamatória alterada e de um defeito na imunidade celular ( NELSON & COUTO, 2001). Pacientes urêmicos são altamente susceptíveis à infecções devido à depressão da função leucocitária e da imunidade celular. A acidose metabólica, alteração nas barreiras mucosas e a má nutrição podem contribuir para o enfraquecimento das defesas do hospedeiro. Por este motivo, a prevenção da infecção é essencial nestes pacientes (GONZALES; SILVA, 2006).

## 6 ESTADIAMENTO DA DRC

### 6.1. Concentração sérica de creatinina

Sempre foi de grande interesse a padronização dos termos e conceitos relativos às doenças renais crônicas em cães e gatos, com o intuito de auxiliar no diagnóstico, no prognóstico e no tratamento (BROWN, 1999).

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (*International Renal Interest Society - IRIS*) propõe um sistema de classificação composto por quatro estágios de evolução da DRC em cães e em gatos (IRIS Staging System of CKD, 2014).

O primeiro passo para o estadiamento da DRC conforme a IRIS é o estabelecimento do diagnóstico da doença. Embora o rim tenha muitas funções biológicas, a função renal mais básica e central é a filtração. Com base nisso, a avaliação da TFG serve como padrão para a avaliação da função renal (AUGUST, 2011).

Classicamente, o diagnóstico da DRC tem sido feito através da mensuração da concentração de creatinina (Cr) e uréia sanguínea no plasma ou soro. Devido a isso, é de extrema importância frisar que a ureia sérica é influenciada por diversos fatores não renais, tal como a ingestão de proteína, função hepática e taxa de fluxo urinário, o que torna a mensuração de Cr a melhor opção para avaliar TFG. Embora a avaliação da Cr seja mais confiável que a dosagem de ureia sérica, ela ainda é pouco sensível, devido ao seu amplo intervalo de referência. Devido a isto, e como já mencionado anteriormente, somente após perda considerável da massa renal funcional é que a concentração de Cr ultrapassa os valores de referência, tornando assim, o diagnóstico é tardio (AUGUST, 2011).

Contudo, a IRIS ainda assim recomenda a utilização da mensuração das concentrações de Cr como base para o diagnóstico de DRC. Porém, estas mensurações devem ser seriadas, já que qualquer dano estrutural que reduza a TFG pode refletir no aumento da concentração plasmática de Cr, mesmo que os valores ainda estejam dentro do intervalo de normalidade. Assim, qualquer aumento progressivo e sequencial da concentração de Cr é sugestivo de doença renal (AUGUST, 2011; IRIS Staging System of CKD, 2014).

Após o diagnóstico de DRC, o estadiamento é realizado pela análise da concentração de creatinina no sangue, com o paciente estando em jejum. Estas análises devem ser repetidas em pelo menos duas ocasiões em que o paciente esteja estável (IRIS Staging System of CKD, 2014).

Figura 1- Estadiamento da DRC sugerido pela IRIS:

| Etapa           | Creatinina sérica  |                    | Comentários   |
|-----------------|--------------------|--------------------|---|
|                 | mol / l<br>mg / dl |                    |   |
|                 | Cães               | Gatos              |   |
| <b>Em risco</b> | <125<br><1.4       | <140<br><1.6       | A história sugere que o animal está em maior risco de desenvolver doença renal crônica no futuro, porque de um número de fatores (por exemplo, exposição a drogas nefrotóxicas, raça, alta prevalência de doenças infecciosas na área, ou a velhice).   |
| <b>1</b>        | <125<br><1.4       | <140<br><1.6       | Nonazotemic. Alguma outra anormalidade renal presente (por exemplo, urinário inadequada concentrando capacidade sem causa não renal identificável, palpação renal anormal ou de imagem renal descobertas, proteinúria de origem renal, anormal resultados da biópsia renal, aumentando a creatinina no sangue concentrações em amostras coletadas em série).                      |
| <b>2</b>        | 125-180<br>1,4-2,0 | 140-250<br>1,6-2,8 | Azotemia renal leve (extremidade inferior das mentiras alcance dentro dos intervalos de referência para muitos laboratórios, mas a insensibilidade da concentração de creatinina como teste de triagem significa que os animais com valores próximos de creatinina superior a referência limitar muitas vezes têm falha excretor). Os sinais clínicos geralmente leve ou ausente. |
| <b>3</b>        | 181-440<br>2,1-5,0 | 251-440<br>2,9-5,0 | Azotemia renal moderada. Muitos extra-renal sinais clínicos podem estar presentes.  |
| <b>4</b>        | > 440<br>> 5.0     | > 440<br>> 5.0     | O aumento do risco de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicos  |

Fonte: (IRIS Staging System of CKD, 2014).

## 6.2. Subestadiamento da DRC baseado na pressão arterial

O American College of Veterinary Internal Medicine Consensus Statement e a IRIS definem a hipertensão arterial sistêmica como qualquer elevação de pressão arterial que possa causar danos aos órgão- alvo. Os órgãos-alvo de preocupação clínica são os rins, os olhos, o cérebro e o sistema cardiovascular. É recomendado que a pressão arterial seja aferida utilizando-se aparelho individualizado para cada prática clínica em todos os animais com DRC e que cada órgão-alvo seja avaliado cuidadosamente para verificação de presença de DOA, o que é referida como uma complicação. A aferição deve ser feita com base na pressão arterial sistólica, pois evidências recentes sugerem que esta é o determinante mais importante de DOA em outras espécies. Para a avaliação, os pacientes devem estar aclimatados e o estadiamento deve estar baseado em múltiplas aferições. As medições devem ser feitas, preferencialmente, em dias separados ou, na impossibilidade de se efetuar este protocolo, aferir várias vezes com intervalos de no mínimo duas horas entre cada verificação. Os pacientes são subestadiados por pressão arterial de acordo com o grau de risco de lesão ao

órgão-alvo ou se há evidências de lesões a estes órgãos e complicações. Se não houver evidências de lesões em órgãos-alvo, mas ocorrer persistência de leituras de pressão arterial dentro de uma determinada categoria, deve se reavaliar a PA do paciente no prazo de 2 meses para animais em risco moderado e 1 a 2 semanas para pacientes em risco grave (IRIS Staging System of CKD, 2014).

Figura 2 - Subestadiamento da DRC com base na PA sugerido pela IRIS :

| PA sistólica<br>mm Hg                                    | PA diastólica<br>mm Hg | Adaptação ao<br>referência específica de raça<br>gama está disponível * | Pressão Arterial<br>Substage (AP)  |
|--|------------------------|---|------------------------------------|
| <150   | <95                    | <10 mm Hg acima<br>intervalo de referência                              | <b>0</b><br>Risco mínimo           |
| 150-159  | 95-99                  | 10-20 mmHg acima<br>intervalo de referência                             | <b>1</b><br>Baixo Risco            |
| 160-179  | 100-119                | 20 - 40 mm de Hg acima<br>intervalo de referência                       | <b>2</b><br>Risco moderado         |
| ≥ 180  | ≥ 120                  | ≥ 40 mmHg acima<br>intervalo de referência                              | <b>3</b><br>Alto Risco             |
| Nenhuma evidência de danos em órgãos-alvo / complicações |                        |   | <b>Nenhuma complicação (NC)</b>    |
| Evidências de órgãos-alvo danos / complicações           |                        |   | <b>Complicações (c)</b>            |
| A pressão arterial não mensurado                         |                        |   | <b>Risco não determinado (RND)</b> |
| Tratado  |                        |   | <b>T</b>                           |

Fonte: (IRIS Staging System of CKD, 2014).

### 6.3. Subestadiamento da DRC com base na proteinúria

Recentes descobertas sugerem que a proteína renal eliminada não é apenas um marcador da gravidade da doença renal, mas também um indicador de prognóstico. A proteinúria por si só é, potencialmente, uma causa de lesão renal. Atualmente, sabe-se que a proteinúria está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de DRC e que as intervenções terapêuticas que reduzem a magnitude da proteinúria são, frequentemente, nefroprotetoras (AUGUST, 2011).

O estadiamento com base na proteinúria deve seguir um paradigma de múltiplas etapas. Para este subestadiamento, a proteinúria deve ser de origem renal, isto é, as causas pré-renais e pós-renais devem ser descartada em primeiro lugar. Devemos atentar ao diagnóstico positivo de proteinúria observado através de fitas reagentes, por causa dos

frequentes falso-positivos que este método pode apresentar, assim como a sua detecção de proteinúria de causa pós-renal. Por isso, uma reação positiva nas fitas reagentes deve levar o clínico a avaliar cuidadosamente os achados de sedimento urinário para determinar se a causa pode ser inflamatória ou infecciosa (AUGUST, 2011; IRIS Staging System of CKD, 2014).

Exames mais específicos para a triagem, como o uso de ácido sulfossalicílico, devem ser considerados. A relação de proteína/creatinina urinária deve ser verificada em todos os casos, desde que não haja evidências de inflamação ou hemorragias no trato urinário e que a disproteinemia tenha sido descartada pelo valor da concentração das proteínas plasmáticas. O ideal é que este estadiamento seja realizado tendo como base, pelo menos, três amostras de urina colhidas durante um período de duas semanas (IRIS Staging System of CKD, 2014).

Figura 3 - Subestadiamento da DRC com base na relação UP/C sugerido pela IRIS :

| UP / valor C |           | Substage                     |
|--------------|-----------|------------------------------|
| Cães         | Gatos     |                              |
| <0,2         | <0,2      | Não proteinúrica             |
| 0,2 a 0,5    | 0,2 a 0,4 | Proteinúrica Borderline (BP) |
| > 0.5        | > 0.4     | Proteinúria (P)              |

Fonte: (IRIS Staging System of CKD, 2014).

Pacientes com proteinúria persistente na subcategoria proteinúria *borderline* (BP) devem ser reavaliados dentro de um período de 2 meses e reclassificados. A proteinúria pode diminuir com o agravamento da disfunção renal, apresentando menores índices em animais nos estágios 3 e 4. Respostas a tratamentos que visam reduzir a hipertensão glomerular e proteinúria devem ser monitorados em intervalos regulares utilizando se a relação UP/C.( IRIS Staging System of CKD, 2014 ).

## 7 PROVAS DE FUNÇÃO E LESÃO RENAL

O diagnóstico de DRC, em geral, baseia-se na combinação de anamnese sugestiva, exame físico e achados clínicos, laboratoriais (GRAUER, 2001). Os testes de laboratório devem incluir hemograma completo, análise bioquímica do sangue e urinálise (BERSTEIN, 2004).

A avaliação da função renal é uma parte essencial da abordagem diagnóstica para pacientes com suspeita de doenças renais, pois a taxa de filtração glomerular (TGF) está diretamente relacionada à massa renal funcional. As concentrações séricas de creatinina e uréia e a densidade urinária são testes de triagem comumente usados na avaliação da função renal (ETTINGER, 2004).

Da mesma forma, a avaliação das lesões renais é de grande valia no diagnóstico precoce da DRC. Rotineiramente, faz-se a triagem de lesões orgânicas por meio da avaliação da atividade de enzimas liberadas pelas células lesionadas ou pela detecção de metabólitos excretados de maneira anormal em decorrência destas lesões. A mensuração das enzimas GGT e NAG na urina, assim como a detecção de proteinúria, microalbuminúria e a avaliação da relação proteína/creatinina urinária, são testes laboratoriais que visam detectar, de maneira precoce as lesões renais (TRHALL, 2007).

Além disso, o diagnóstico por imagem, mais especificamente o exame de ultrassonografia, também auxilia no reconhecimento da doença renal crônica (NYLAND e MATTOON, 2004).

### 7.1 Uréia

A uréia é um composto nitrogenado não protéico, classificado quimicamente como amida. Apresenta em sua constituição uma pequena quantidade de ferro e chumbo, que não são considerados tóxicos. É solúvel em água, álcool e compostos orgânicos sólidos, sendo, desta maneira, de fácil excreção (SANTOS et al., 2001).

A uréia é sintetizada no fígado a partir da amônia derivada do catabolismo protéico (GONZALES; SILVA, 2006). No fígado, os aminoácidos são captados pelos hepatócitos, entrando no “ciclo da uréia” e nas mitocôndrias, e sofrem catabolismo por meio de dois mecanismos: transaminação e desaminação oxidativa. Nesse processo, haverá a desaminação e oxidação dos aminoácidos, com a transferência de um grupo amino para um  $\alpha$ -cetoácido,



resultando na produção de amônia (DONALD et al., 2002; STOCKHAM & SCOTT, 2002; FETTMAN & REBAR, 2004).

A amônia é um composto potencialmente tóxico ao organismo e, em pacientes com doenças hepáticas, a amônia se acumula no sangue levando à neurotoxicidade o que, muitas vezes, pode levar o paciente a um estado denominado “coma hepático”(BICHARD, 2003). A amônia liberada durante a desaminação dos aminoácidos é removida do sangue quase inteiramente através de sua conversão para uréia. Toda uréia formada pelo corpo humano é sintetizada no fígado. Após a sua formação, a uréia se difunde a partir dos hepatócitos para os fluídos corporais, sendo excretada pelos rins (GUYTON, 2003).

Porém, nem toda a uréia sintetizada no fígado e livre na circulação sanguínea é excretada por via urinária, parte dela é passivamente reabsorvida nos túbulos para contribuir na manutenção do gradiente de concentração medular dos rins (BUSH, 2004; THRALL,2007). A reabsorção de uréia no túbulo está relacionada de forma inversa com o fluxo de urina. Assim, em condições de alto fluxo, cerca de 40% da uréia da urina é reabsorvida, enquanto em casos de pouco fluxo de urina (desidratação e outros problemas pré-renais e pós-renais) pode reabsorver até 70% de uréia (GONZALES; SILVA, 2006; OLIVEIRA, 2004).

A concentração sérica de uréia é um dos parâmetros sanguíneos tradicionalmente utilizados na avaliação da TGF. Portanto, reduções na TGF levam no aumento do valor de uréia (BUSH, 2004).

A concentração de uréia não é influenciada apenas pela taxa de excreção renal, mas também pela taxa de excreção extra-renal e pela produção hepática de uréia. Assim, fatores que aumentam a produção de uréia no fígado provocam a elevação da concentração sanguínea de uréia (THRALL,2007).

Os fatores de elevação da produção de uréia no fígado vão desde aumento no consumo de proteínas na dieta, hemorragias de trato gastrointestinal superior e distúrbios que aumentem o catabolismo endógeno de proteínas. Como a concentração sérica de uréia também é influenciada pela excreção renal, quando o fluxo tubular diminui, a reabsorção de uréia aumenta, elevando o gradiente de concentração para a subsequente reabsorção de água e concentração urinária pelos túbulos coletores. Devido a isto, a desidratação pode reduzir desproporcionalmente o fluxo tubular em comparação a TFG, resultando em um aumento uréia sérica maior do que seria provocado apenas pela redução da TGF (THRALL,2007; GONZALES; SILVA, 2006). Por outro lado, doenças hepáticas graves podem resultar na diminuição da capacidade do fígado de catabolizar proteínas, levando a uma redução na taxa de desaminação e, conseqüentemente, baixa produção de uréia (GUYTON, 2003).

Portanto, o aumento dos valores de uréia provocados pela maior produção de uréia ou durante um quadro de desidratação, assim como a sua redução em função de uma menor capacidade funcional do fígado, podem levar o clínico a estimar erroneamente a TFG (THRALL, 2007; BUSH, 2003; BARSANTI et al., 2004).

A uréia é considerada um marcador específico, mas de baixa sensibilidade, para o diagnóstico de lesão renal, caracterizando-se também como um marcador tardio (FINCO et al., 1995; DiBARTOLA, 2000; KERR, 2003; FORTERRE; RAILA; SCHWEIGERT, 2004).

## 7.2 Creatinina

A creatinina se forma endogenamente a partir da conversão da creatina, composto que armazena energia no músculo (fosfocreatina) (GONZALES; SILVA, 2006). A quebra da creatina em creatinina ocorre em uma taxa constante (cerca de 2% por dia) (BUSH, 2004). Ela é formada pela condensação e desidratação espontânea da creatina muscular em uma estrutura anelar e sua produção está ligada à massa muscular do indivíduo (THRALL, 2007). Pacientes muito musculosos ou com massa muscular reduzida podem apresentar função renal superestimada ou subestimada, respectivamente (POLZIN et al, 1997).

Estudos em humanos demonstram que a idade e sexo dos pacientes podem, também, influenciar na produção diária de creatinina (THRALL, 2007).

Uma pequena quantidade de creatinina pode ser secretada nos túbulos renais proximais, isto é observado em humanos do sexo masculino e em cães (BUSH, 2004; THRALL, 2007; BURMEISTER et al., 2007).

Fontes dietéticas de creatinina, por exemplo, dietas ricas em proteínas a base de carne vermelha, aumentam a concentração sérica de creatinina após sua absorção pelo trato intestinal, mas no entanto, a verdade é que a maioria das dietas pode causar diminuição do teor sérico de creatinina. Isto por que os nutrientes absorvidos induzem um aumento pós-prandial da TGF (THRALL, 2007; BURMEISTER et al., 2007).

Fatores como citocinas, que aumentam o catabolismo muscular endógeno durante a sepse, e caquexia por neoplasia, podem aumentar a liberação de creatina e, conseqüentemente, a quantidade de creatinina produzida, assim como a desnutrição grave pode acarretar na redução dos níveis de creatinina. (STOCKHAM & SCOTT, 2002; FETTMAN & REBAR, 2004; HARI, 2007).

Na prática, a sua produção é constante e dificilmente é afetada por um aumento no catabolismo de proteínas alimentares ou teciduais, mesmo que uma pequena porção seja obtida do tecido muscular na dieta (BUSH, 2004).

A função tireoideana também pode interferir no nível sérico de creatinina. Em um estudo, foi demonstrado que os pacientes com hipotireoidismo apresentavam níveis de creatinina sérica mais elevados, enquanto pacientes com hipertireoidismo apresentavam níveis menores. Após o tratamento e consequente estado de eutireoidismo, os níveis se reduziram e se elevaram, respectivamente (GABRIEL, 2011).

Uma vez formada, a creatinina é excretada quase que completamente por via renal durante a filtração glomerular e não é reabsorvida no túbulo. Por este motivo é considerada melhor marcador de filtração glomerular quando comparada à uréia (THRALL, 2007; BURMEISTER et al., 2007; GONZALES; SILVA, 2006).

O principal motivo pelo qual a creatinina não é reabsorvida nos túbulos renais, como acontece com a uréia, é o tamanho de sua molécula, que é maior que a molécula de uréia e, devido a isto, é impermeante a membrana tubular. Portanto, praticamente toda creatinina filtrada pelo glomérulo é excretada na urina (GUYTON, 2003).

Nos animais domésticos, a creatinina sérica é o marcador endógeno mais comumente utilizado na prática clínica, sendo considerada de eleição para avaliar a função renal. Pode ser mensurada no soro ou plasma, sendo estável a 4°C por um dia e por mais tempo quando congelada. Sua mensuração consiste em um método simples, quando comparado às dificuldades e aos custos inerentes relacionado às demais técnicas (SCHOSSLER et al., 2001; STOCKHAM & SCOTT, 2002; FETTMAN & REBAR, 2004; PRATES et al., 2007).

Os principais problemas frente a utilização dos níveis séricos de creatinina no diagnóstico precoce da DRC, deve-se a sua ampla faixa de variação de valores de referência e a falta de linearidade pontual entre a relação TGF e a concentração sérica de creatinina (THRALL, 2007; BUSH, 2004). Deste modo, a perda de metade dos néfrons ativos produz um pequeno aumento na creatinina (2mg/dL) e, somente, após a perda de três quartos dos néfrons ocorre um aumento substancial na concentração de creatinina (BUSH, 2004).

A concentração sérica de creatinina é incapaz de detectar graus leves de perda de função renal, ou seja, não serve como diagnóstico precoce devido a sua baixa sensibilidade. Além disso, não identifica rápidas alterações funcionais. Entretanto, atua bem em pacientes com redução a partir de 75% na TFG, indicando acometimento renal de intensidade moderada a grave (SCHOSSLER et al., 2001; PRATES et al., 2007).

Outro fator que limita a utilização da creatinina como marcador ideal da função renal é o fato de ser secretada pelos túbulos renais, superestimando, dessa forma, a TFG (DEINUM & DERK, 2000).

No entanto, qualquer dano estrutural ao tecido renal que reduza a TFG, acaba refletindo em um pequeno aumento da concentração de creatinina e, devido a isto, a IRIS recomenda que o estadiamento primário da DRC deve ser baseado na mensuração seriada da creatinina, em um paciente bem hidratado com função renal estável (AUGUST, 2011).

É importante ressaltar que a hipercreatininemia identificada por uma única amostra não significa, necessariamente, que uma disfunção renal está presente, mas, certamente, indica a necessidade de se realizar outros testes para avaliar a doença e a função renal. Devido ao fato de que pacientes com alterações significativas da função renal podem apresentar valores de creatinina dentro dos limites normais, torna se necessário a reavaliação dos exames laboratoriais pedidos na rotina clínica, bem como estabelecimento de outras medidas que avaliem, com maior exatidão, veracidade e precocidade, função renal. Entretanto, a creatinina é melhor marcador frente a uréia, uma vez que ela é acrescida por uma quantidade menor de fatores extra-renais (BURMEISTER , 2007 ; LEFEBVRE, 2001; BROVIDA ,2004; BUSH,2004).

### **7.3 Densidade urinária**

A densidade urinária específica (DU) é o método de triagem mais utilizado para detectar alterações na capacidade de concentração da urina. A densidade específica corresponde a proporção do peso de um fluido em relação a igual volume de água e pode ser determinada por gravimetria ou refratometria (TRHALL, 2007). Esse parâmetro aumenta com o aumento da concentração de solutos, mas varia com o tipo de soluto presente, isto é, a densidade urinária reflete a habilidade do rim em concentrar ou diluir a urina (WATSON, 1998).

Os solutos encontrados na urina são os íons e moléculas dissolvidas, incluindo, em sua maioria, eletrólitos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>, PO<sub>4</sub> e NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) e produtos metabólicos, como uréia e creatinina. A concentração desses solutos no filtrado é modificada pela sua reabsorção ou secreção tubular e pela reabsorção da água do filtrado (STOCKHAM & SCOTT, 2011).

O filtrado glomerular, que é produzido por um processo físico, tem uma densidade relativa de 1,008 a 1,012 (290 a 300 mosmol/Kg), ou seja, sua densidade relativa e osmolalidade são as mesmas do plasma. Em geral, a maioria dos solutos não nitrogenados

será reabsorvida para conservá-los, resultando em densidade relativa entre 1,015 e 1,045 no cão e 1,035 e 1,060 no gato (BUSH, 2004).

Essa variável pode sofrer alterações devido ao peso, grau de hidratação, ingestão hídrica, dieta, exercício, idade, condições climáticas e metabolismo do animal. É influenciada não apenas pelo número de partículas de soluto por unidade de volume, mas, principalmente, pelo peso de cada partícula ( LOPES & VEIGA,2008).

Eustenúria é a excreção de urina com a osmolalidade esperada para um animal que tenha função renal adequada e um estado de hidratação normal, enquanto hiperesternúria é a excreção de urina altamente concentrada. Entretanto, os termos eustenúria e hiperesternúria raramente são utilizados (STOCKHAM & SCOTT, 2011).

Hipostenúria é definida como valores de densidade urinária abaixo de 1,008 e reflete a menor osmolalidade da urina em relação ao plasma. Se houver água em excesso para ser eliminada, a densidade urinária pode ser tão baixa quanto 1,001, tanto em cães como em gatos. A perda aumentada de água não acompanhada pela perda aumentada de soluto pode levar a densidade urinária baixa ou abaixo do normal. Essa alteração pode ser causada por *diabetes insipidus*, *diabetes insipidus* nefrogênica, hiperadrenocorticismo, hipercalcemia, piometra e prostatite (REINE; LANGSTON, 2005; BUSH, 2004).

Pacientes que sofrem de doenças que resultam em poliúria grave, invariavelmente, têm uma densidade urinária menor que 1,007 e, frequentemente, apresentam valores ainda mais baixos. Esta baixa densidade urinária também pode ser observada em cães com hiperadrenocorticismo, sendo que 85% dos pacientes apresentam a densidade menor que 1,007. Em casos de piometra canina, na qual a densidade urinária frequentemente apresenta valores menores do que 1,015 e nos estágios finais pode chegar a valores menores que 1,008. Em cães com hipercalcemia, a densidade observada em 70% dos casos é menor que 1,015, e em cães e gatos com hipoadrenocorticismo, a densidade urinária de 80 a 90% dos pacientes é menor que 1,030.(BUSH, 2004)

Pacientes que apresentam a concentração aumentada de ureia no sangue também podem apresentar valores baixos de densidade urinária (STOCKHAM & SCOTT, 2011). Para a diluição da urina, os túbulos contorcidos distais devem estar intactos. Pacientes com insuficiência renal não são capazes de diluir a urina a valores inferiores a 1,008 (REINE; LANGSTON, 2005).

Perdas aumentadas de água acompanhadas pelo aumento da perda de solutos refletem em uma densidade urinária discretamente elevada ou dentro dos parâmetros normais. A

densidade urinária, geralmente, está dentro da variação normal ou ligeiramente aumentada, com importante exceção dos casos de doença renal crônica e aguda (BUSH, 2004).

É importante frisar, também, que a contribuição feita pelo excesso de solutos não é tão grande quanto se espera. A densidade urinária aumenta 0,001 para cada 14mmol/L adicional de glicose ou 3 a 5 g/L (300 a 500 mg/dL) de albumina. As perdas de proteína raramente excedem 10 g/L, o que adiciona somente 0,003 extras a densidade urinária. No *diabetes mellitus* mal controlado, o nível de glicose urinária está acima de 220mmol/L, o que adiciona 0,016 a densidade urinária (BUSH,2004).

Na isostenúria, os valores de densidade urinária estão entre 1,008 e 1,012 e refletem a semelhança entre a osmolaridade da urina e do plasma. A presença dessa alteração sugere a ocorrência de insuficiência renal primária, embora pacientes com outras causas de poliúria e polidipsia também apresentem densidade urinária nessa mesma variação. A isostenúria ocorre quando há lesão renal superior a 66% (REINE; LANGSTON, 2005). A perda de três quartos do número total de nefrons funcionais resulta, no cão, na inabilidade de produzir urina mais concentrada ou mais diluída que o filtrado glomerular (isostenúria). No entanto, em gatos, a urina pode ainda estar concentrada até a densidade relativa de 1,025 ou acima disto, estes valores podem variar de acordo com o grau de hidratação do animal assim como o tipo de alimentação. Animais que comem ração úmida provavelmente terão valores de densidade urinária mais próximos a 1,025. Mas qualquer perda adicional de nefrons irá colocar a densidade urinária próximo dos valores de 1,008 a 1,012 (ROSS;FINCO, 1980). Essa densidade urinária “fixa” devido à redução da habilidade renal de concentrar ou diluir o filtrado glomerular é observada, em particular, tanto na doença renal crônica como na aguda, e a poliúria que ocorre nestes distúrbios está relacionada à necessidade de remoção de uma carga anormal de solutos na doença renal crônica (BUSH,2004).

A elevação da densidade urinária (hiperesternúria) está presente na urina concentrada ou hipertônica, indicando diminuição da filtração glomerular e/ou um aumento de reabsorção da água, geralmente associada à oligúria, com exceção da *diabetes mellitus*, na qual há uma elevação da DU acompanhada de poliúria devido ao fato da glicose carregar consigo uma maior quantidade de água (GARCIA-NAVARRO, 2005; STOCKHAM & SCOTT , 2011). O aumento da DU ocorre quando há redução de água sem a diminuição correspondente de perda de solutos. Com a perfusão renal inadequada, a densidade urinária do cão é, invariavelmente acima, de 1,030 e no gato acima de 1,035 a 1,040 (BUSH, 2004). Como causas da hiperesternúria, podemos citar a desidratação grave ou hemorragia, débito cardíaco diminuído em função de uma insuficiência cardíaca, choque grave, obstrução dos vasos renais, nefrites,

febre de qualquer natureza etiológica e edema devido a disfunções circulatórias (BUSH,2004; GARCIA-NAVARRO, 2005; STOCKHAM & SCOTT , 2011).

Na avaliação da função renal, a densidade urinária é considerada um dos métodos mais práticos e sensíveis, sendo indicador precoce de acometimento renal, pois suas alterações podem ocorrer antes das observadas na bioquímica sérica (BROWN, 2003; REYERS, 2003).

Em estudo realizado com cães sadios submetidos à terapia com anfotericina B, que é uma droga nefrotóxica que gerou disfunção tubular proximal e distal, a queda da densidade urinária foi a alteração obtida na urinálise, e ocorreu mais precocemente que a atividade da GGT urinária (SANTIN, 2006).

Entretanto, o achado de uma densidade relativa dentro das variações já mencionadas, não estabelece por si só um diagnóstico de insuficiência renal, sendo necessários outros achados laboratoriais para que se possa estabelecer, com maior precisão, o diagnóstico de doença renal (BUSH,2004).

#### **7.4 Proteinúria e microalbuminúria**

A proteinúria é a presença de qualquer tipo de proteína na urina e microalbuminúria está relacionada à presença de pequena concentração de albumina na urina (GREGORY, 2003; LESS, 2005; GRAUER, 2011). A proteinúria pode refletir função renal inadequada e, quando detectada, é importante avaliar sua origem, visando estabelecer um diagnóstico adequado (GREGORY, 2003). A perda urinária de proteínas plasmáticas, mais especificamente, a albumina, é um dos defeitos funcionais iniciais ocasionados pela glomerulonefrite e pela hipertensão glomerular (LEES, 2005).

Em condições normais, as proteínas não estão presentes, em grandes quantidades, no filtrado glomerular (GRAUER, 2011). Isto se deve ao fato de que grandes moléculas carregadas negativamente são filtradas com menor facilidade do que as moléculas com carga positiva de mesmo tamanho. O diâmetro molecular da albumina é cerca de seis nanômetros, enquanto supões-se que os poros da membrana glomerular tenham cerca de oito nanômetros. No entanto, a filtração da albumina é restrita por causa da sua carga negativa, que é repelida pelas cargas igualmente negativas dos proteoglicanos presentes nas paredes dos capilares glomerulares (GUYTON, 2003).

Em certas doenças renais, as cargas negativas da membrana basal são perdidas até mesmo antes que haja alterações histológicas notáveis, uma condição referida como

nefropatia com alteração mínima. Como resultado dessa perda de cargas negativas nas membranas basais, algumas das proteínas com baixo peso molecular, especialmente a albumina, são filtradas e aparecem na urina, causando a proteinúria ou albuminúria (GUYTON,2003).

Em cães normais, as concentrações de proteína de até 0,5 g/L (50mg/dL) são de pouca significância. Cerca de metade desta proteína urinária é de albumina proveniente dos rins, onde 90% da proteína filtrada é reabsorvida no túbulo contorcido proximal. A outra metade da proteína é proveniente dos túbulos distais e ductos coletores do trato urinário inferior e do trato genital. Estas são, na verdade, mucoproteínas de Tamn-Horsfall e algumas imunoglobulinas contra infecções. É importante ressaltar que a concentração de proteínas presentes na urina também é dependente do volume de água excretado, sendo assim, concentrações mais altas de proteína presentes em urinas de maior concentração podem ser fisiológicas (BUSH,2004).

A presença excessiva de proteína na urina pode ter causas fisiológicas ou patológicas (McCAW, 1985). O mecanismo pelo qual a proteinúria fisiológica ocorre ainda não está completamente esclarecido, mas acredita-se que esteja relacionado à vasoconstricção renal transitória, isquemia e/ou congestão (BUSH, 2004; LAROUTE, 2005). A condição fisiológica ou benigna é, geralmente, de baixa magnitude e transitória, tendendo a reduzir quando o agente desencadeante é removido. Suas principais causas são ingestão de alimento hiperprotéico, exercícios extenuantes, convulsões, febre, estresse e exposição ao calor ou frio (McCAW, 1985).

A proteinúria patológica pode ser oriunda de causa pré-renal, renal ou pós-renal. A proteinúria pré-renal relaciona-se a estados patológicos que aumentam a concentração de proteínas de baixo peso molecular na circulação e ocorre em casos de febre, problemas cardíacos, choque, lesões musculares extensas (mioglobulinúria) e anemia hemolítica (hemoglobulinúria). De forma menos comum, ocorre também em pacientes que apresentam plasmocitoma, pois produzem proteínas de baixo peso molecular capazes de atravessar o glomérulo (proteínas Bence-Jones) e que precipitam a uma menor temperatura que as proteínas normais. Estas proteínas de baixo peso molecular, quando em excesso, extrapolam a capacidade de reabsorção tubular e concentram-se na urina. Normalmente, a proteinúria pré-renal é transitória e de pouca magnitude (MEYER & HARVEY, 1998; SCOTT & STOCKHAM, 2002; BARSANTI et al.,2004; GRAUER, 2011, GONZALES, 2006).

A proteinúria renal ocorre por alteração da filtração glomerular, devido a alterações na permeabilidade dos glomérulos, ou em função de uma redução na capacidade da reabsorção,



aumentando, assim, de forma significativa, o conteúdo de proteínas na urina. Está associada à hipertensão intraglomerular, presença de complexos imunes, inflamação vascular nos capilares glomerulares ou defeitos estruturais na membrana basal do glomérulo (GRAUER, 2011). Na glomerulonefrite, a permeabilidade seletiva do mecanismo de filtração glomerular é perdida, permitindo a passagem de grande quantidade de proteínas séricas. A glomerulonefrite é uma das principais causas de proteinúria renal, por ser a principal causa de DRC em cães. A lesão glomerular, geralmente, evidencia proteinúria mais grave do que aquelas associadas às lesões tubulares (MEYER & HARVEY, 1998; SCOTT & STOCKHAM, 2002; BARSANTI et al., 2004; GRAUER, 2011, GONZALES; SILVA, 2006).

Quando evidenciada a proteinúria de origem renal, deve-se realizar um monitoramento, avaliando persistência e magnitude. É interessante realizar este monitoramento em associação à avaliação da concentração de creatinina sérica, pois a proteinúria pode reduzir com a progressão da doença renal, devido à diminuição da quantidade de néfrons funcionais. Essa condição, quando associada à creatinina sérica estável, indica resposta positiva ao tratamento e, quando associada ao aumento da creatinina sérica, sugere progressão da doença renal (GRAUER, 2011).

A proteinúria pós-renal está associada à inflamação do trato urinário inferior (bexiga, uretra e próstata) e nefrolitíases e ureterolitíase. Ela é a proteinúria de ocorrência mais comum, sendo a cistite a causa mais frequentemente observada. Para fazer a diferenciação entre a proteinúria renal e pós-renal, deve-se observar se no sedimento urinário há ocorrência de sangue, piúria, bacteriúria, aumento das células epiteliais de transição, leucócitos ou outros indicadores de inflamação (LESS et al., 2005; GRAUER, 2011, GONZALES; SILVA, 2006).

A proteinúria identifica um subgrupo de pacientes com elevado risco de dano progressivo renal e aumento da morbidade cardiovascular (KEANE; EKNOYAN, 1999; BRANTSMA, 2008; RUGGENENTI, 1998). A presença de proteínas na urina também é um forte indicador de que o paciente terá uma progressiva redução da função renal. Mesmo na presença da TFG normal, o paciente proteinúrico tem elevada chance de demonstrar perda progressiva da TFG (BRANTSMA et al., 2008). A proteinúria também é um fator de risco associado ao desenvolvimento de crise urêmica e óbito relacionado ao sistema renal em cães com doença renal crônica (JACOB, 2005).

Em alguns estudos (ROCHA; VEADO, 2005; VEADO, 2010), a mensuração da proteinúria foi um método confiável na identificação precoce de lesão glomerular em cães com insuficiência renal aguda. Um estudo realizado em cães (LEES et al., 2002), demonstrou que a microalbuminúria é um bom marcador da função renal considerando o início da doença, e

que ela estava presente em uma grande porcentagem dos cães que precisaram ser eutanasiados ou que morreram naturalmente, sugerindo que pode ser um indicador de prognóstico desfavorável.

Por fim, o aumento da excreção urinária de proteínas tem valor diagnóstico ou prognóstico na detecção inicial e confirmação de doença renal e pode ter valor considerável na avaliação da eficácia terapêutica e da progressão da doença renal (FORTERRE; RAILA; SCHWEIGERT, 2004; PRICE; NEWALL; BOYD, 2005; ROSSI, 2012).

### **7.5 Relação proteína: creatinina urinária**

A relação proteína:creatinina urinária (RPCU) é obtida dividindo-se a concentração de proteína pela concentração de creatinina obtidas em uma amostra de urina. O objetivo dessa avaliação é obter, aproximadamente, a magnitude de eliminação de proteína pela urina, detectando, assim, a gravidade das lesões renais, a resposta ao tratamento ou a progressão da doença (GREGORY, 2003).

Devido ao fato de que a concentração de proteína depende do volume de água que é excretado, assim como a quantidade de proteína, concentrações mais altas de proteína podem estar dentro da normalidade dependendo da concentração da urina. Por exemplo, em densidades acima de 1,020, uma concentração de proteína de 1 g/L (100mg/dL) e em densidades de 1,030 concentrações de 2 g/L (200mg/dL) podem ser normais. Para se avaliar com maior precisão a perda protéica, se faz necessária a mensuração desta em um período de 24 horas. Para isto, seria necessário colher toda urina excretada durante este período, mantendo o paciente por 24 horas em uma “gaiola metabólica”. No entanto, tal procedimento é pouco viável dentro de uma rotina clínica normal e relacionar a concentração de proteína com a concentração de creatinina obtidas na mesma amostra de urina se torna uma boa alternativa, visto que a excreção de creatinina neste período é constante o suficiente para calcular a excreção protéica (BUSH, 2004; BARSANTI E FINCO, 1979).

Essa razão é um método para ajuste do volume e da concentração de urina que é produzida durante o dia: se o volume é elevado, a concentração de creatinina será baixa e vice-versa (LEES, 2004; SYME, 2009).

Ao contrário das tiras reagentes para a detecção de proteínas na urina, a RPCU possui como vantagem não sofrer influência da concentração urinária e do volume da amostra sobre o seu resultado. Além disso, as tiras, comumente utilizadas na urinálise, detectam apenas concentrações protéicas entre 5 e 30 mg/dL, assim sendo, concentrações menores nas

amostras em que a urina encontra-se excessivamente diluída podem gerar resultados falso-negativos (MEYER & HARVEY, 1998; SCOTT & STOCKHAM, 2002; BARSANTI et al., 2004). Isso pode ocorrer devido às tiras reagentes não considerarem o quão concentrada ou diluída está a amostra de urina (SYME, 2009; GRAUER, 2011).

A excreção normal de proteínas urinárias em cães e gatos é de 10 a 30 mg/kg durante 24 horas e a RPCU considerada normal é menor ou igual a 0,2. A razão entre 0,2 a 0,5 em cães e 0,2 a 0,4 em gatos é considerada limítrofe. Proteinúria persistente que resulta em razão acima de 0,4 em gatos e acima de 0,5 em cães, é consistente com doença renal crônica tubulointersticial ou glomerular, enquanto que a razão acima de 2,0 é sugestiva de doença glomerular (LEES et al., 2005; GRAUER, 2007).

Um estudo avaliou a concentração de albumina na urina em cães com doença renal crônica (DRC) e também em cães hígdidos, além de estabelecer a relação albumina:creatinina urinária (RAC) e proteína:creatinina urinária (RPCU), correlacionando à pressão arterial. Foi observado aumento gradual na RPCU nos cães doentes, seguido por aumento igualmente gradual na RAC, acompanhados por aumento da pressão arterial. O estudo mostrou que a albuminúria resulta em hipertensão e esta causa efeito adverso sobre os rins de cães com DRC, assim como observado na medicina humana (REGO, 2006). O risco relativo de crise urêmica ou mortalidade em cães com doença renal crônica foi três vezes maior nos animais com a RPCU acima de 1,0 (JACOB, 2005).

Em gatos com doença renal crônica, a proteinúria intermediária (RPCU acima de 0,4) foi um fator negativo de sobrevivência. Esse aumento foi associado às elevações da concentração sérica de creatinina e da pressão arterial sistólica (SYME, 2006).

São necessárias múltiplas mensurações da RPCU para que se obtenham dados confiáveis dessa variável, pois a mesma sofre variações aleatórias que não estão relacionadas à progressão da doença ou resposta à terapia em animais com proteinúria estável (LEES et al., 2005; NABITY et al., 2007). Entretanto, outro estudo demonstrou que uma mensuração é adequada para estimar a razão proteína-creatinina urinária quando a mesma for menor que 0,4 e duas a cinco determinações são necessárias em razões proteinúria-creatinina urinária mais elevadas (NABITY, 2007).

Uma opção economicamente viável e confiável é a mensuração da RPCU em uma amostra combinada, contendo volumes iguais de várias amostras diferentes. Entretanto, esse método não deve ser aplicado em animais com proteinúria funcional ou com doença aguda, em que a RPCU se altera rapidamente, refletindo alterações fundamentais na gravidade da doença. (LEVINE, 2010). Na rotina clínica, a razão proteinúria-creatinina urinária não deve

ser avaliada em cães com piúria, hematúria ou bacteriúria devido à chance de aumento da albuminúria na amostra a ser avaliada (VADEN, 2004).

Os tipos de proteínas excretadas pela urina dependem da etiologia da doença renal. A excreção de albumina é mais frequente em diabéticos e em doenças renais hipertensivas e glomerulares; já a presença de proteínas de baixo peso molecular é mais frequente nas lesões de origem tubulointersticial (VASSALOTTI; STEVENS; LEVEY, 2007).

Em gatos com insuficiência renal crônica, a mensuração da RAC na urina tem o mesmo significado clínico que a mensuração da RPC na urina (SYME, 2006). A albumina é a proteína predominante na urina normal e muitos dos testes empregados clinicamente para a quantificação de proteinúria são mais sensíveis para a albumina. Por isso, há forte correlação entre as RAC urinária e RPC urinária nesses testes (SYME, 2009).

A albumina que passa pelos glomérulos é reabsorvida pelas células dos túbulos proximais, e a albuminúria resultante reflete um discreto excesso que é eliminado pela urina. A disfunção de ambos os processos resulta em aumento da excreção de albumina e a lesão glomerular e o dano tubular são os eventos atribuídos à proteinúria (GORRIZ; MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

Em gatos hipertensos, o aumento da RAC na urina indica hipertensão glomerular e capacidade reabsortiva tubular prejudicada (JEPSON, 2009). Um estudo revelou a associação entre a RAC na urina e hipertensão e azotemia (SYME, 2006).

A relação albumina:creatinina urinária é um bom índice para avaliar a microalbuminúria em cães saudáveis, sendo também uma boa medida de acompanhamento clínico em cães nefropatas (REGO, 2006).

Portanto, em pacientes com doença renal, as alterações de proteinúria observadas fornecem informações importantes sobre o prognóstico da doença (LEVINE, 2010).

## **7.6 Gama-glutamil Transferase (GGT)**

A enzima GGT é responsável por catalisar a transferência de grupos gamacarboxila do glutamato a um peptídeo, geralmente o dipeptídeo Gli-Gli. Também conhecida como gama-glutamil transpeptidase, encontra-se associada às membranas, mas também está presente no citosol, especialmente nos epitélios dos dutos biliares e renais. Embora possa ser encontrada no pâncreas e no intestino delgado, somente aquela de origem hepática é normalmente encontrada no plasma, pois a de origem renal é excretada pelos rins. Sua função ainda não está muito esclarecida, mas acredita-se que está relacionada com o metabolismo da

glutathiona. Seu peso molecular pode variar de 90 a 350 kD, dependendo da espécie (GONZÁLES, 2006).

Nos rins, ela se localiza na borda em escova dos túbulos proximais e é muito grande para ser filtrada normalmente pelos glomérulos. Quando presente na urina, indica injúria. Usualmente, aumentos de duas a três vezes superiores ao valor basal indicam lesão do epitélio tubular, sendo, por isso, considerada um marcador precoce de dano tubular renal (BOURBOUZE et al., 1984; GRECO et al., 1985; RIVERS et al. 1996; WALDROP, 2008).

A GGT urinária fornece informações importantes sobre a progressão da lesão tubular devido à variação de sua atividade no curso da doença renal. Além disso, o seu aumento pode, também, estar relacionado à lesão glomerular grave, permitindo o aumento da filtração das enzimas séricas (GRAUER & LANE, 1997).

Em um trabalho (SILVA et al. 2006), a atividade da GGT urinária foi avaliada utilizando um agente nefrotóxico, o acetaminofeno, induzindo lesão renal em ratos, com redução significativa na TFG. Concluiu-se que a dosagem de GGT urinária é um procedimento simples, de baixo custo e útil na detecção precoce de lesões renais.

A GGT urinária em cães é considerada não só um marcador precoce de lesão renal, mas também um marcador persistente da mesma (GRECO et al., 1985; RIVERS et al., 1996). Os valores de referência para a GGT urinária situa-se, em cães, entre 13 a 92 UI/L e, em gatos, entre  $19,4 \pm 10,3$  UI/L (MATSUOKA, 1995; De SCHEPPER; De COCK; CAPIAU, 1989).

Em cães, a enzima apresenta atividade estável por até 10 dias após a colheita se a amostra for acondicionada em temperaturas entre 2 e 8°C e 15 e 30°C. Portanto, a conservação das amostras e a realização do exame nos primeiros dias que sucedem a colheita são aspectos importantes e fundamentais para a obtenção de resultados reais de atividade da GGT urinária (VEADO et al., 2003).

Relatos indicam que cães nefropatas, mesmo na presença de função renal normal, podem apresentar aumento na atividade da GGT urinária, demonstrando sua precocidade em indicar lesões renais antes mesmo que ocorram alterações funcionais do órgão (UECHI et al., 1994; HARST et al., 2005).

Em uma avaliação comparativa entre a atividade da enzima GGT urinária e os testes utilizados na rotina clínica que avaliam a disfunção renal, durante a indução de lesão renal através do uso de gentamicina, concluiu-se que a enzima urinária GGT é mais sensível e específica quando comparada aos testes de função renal convencionais (HENNEMANN et al., 1997).

Em outro estudo similar, foi demonstrado que o uso de aminoglicosídeos causou redução significativa na TGF e, após estabelecimento de lesões tubulares graves, a GGT urinária teve aumento da sua atividade sérica quatro dias após indução da nefrotoxicidade, enquanto que a uréia e creatinina indicaram alterações renais após sete dias e a urinálise sofreu alterações após cinco dias da instalação do agente agressor (MELCHERT et al., 2007).

Na avaliação da integridade e função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão, foi observado que a atividade da GGT urinária é um dos métodos mais sensíveis em detectar lesão tubular aguda quando comparado à urinálise de rotina, apresentando nítidas vantagens ao detectar alterações precoces (MENEZES et al. 2010).

Vários artigos apontam a GGT urinária como o marcador mais sensível para detectar lesão renal, apresentando vantagens no que diz respeito à precocidade de diagnóstico, sendo comparada, nesse sentido, à urinálise e à determinação sérica de uréia e creatinina, que apresentam pouco ou nenhum valor (HENNEMANN et al., 1997; SILVA et al., 2006; MELCHERT et al., 2007; MENEZES et al., 2010).

### **7.7 N-acetil- $\beta$ -d-glicosamidase (NAG)**

A NAG é uma enzima hidrolítica localizada nos lisossomos das células dos túbulos proximais do sistema renal que possui a função auxiliar na degradação de glicoproteínas (OLBRICHT, 1992). Essas proteínas são degradadas em aminoácidos, que são levados, via membrana basolateral, para a circulação sanguínea. Baixos níveis da NAG são normalmente encontrados na urina, como resultado das atividades de exocitose e pinocitose das células epiteliais tubulares (PRINCE, 1992). Danos nos túbulos renais aumentam os níveis da NAG na urina no estágio inicial das lesões e durante a evolução da quebra estrutural das células tubulares, o que resulta em necrose celular. Por conseguinte, uma alta atividade urinária da NAG pode causar suspeita da presença de doença renal ou dano tóxico. Por isso, tem-se sugerido que a quantificação da atividade da NAG urinária serve como parâmetro no diagnóstico de danos renais (HOFMANN, 1991).

Estudo em ratos com proteinúria induzida por puromicina concluiu que a NAG pode ser usada como medida de avaliação da alteração da função renal e não somente como um marcador de lesão (BOSOMWORTH et al, 1999).

Em um estudo de excreção urinária do NAG em pacientes com glomerulonefrite primária, concluiu-se que a excreção dessa enzima pode ser um teste não invasivo e facilmente

reproduzível para avaliação de dano inicial das células epiteliais tubulares proximais, em estágios precoces de doença com potencial de progressão (BAZZI et al, 2002).

Outro estudo correlacionou os valores do NAG com a proteinúria e o seu valor como indicador precoce do desenvolvimento de azotemia. Como resultado, o NAG mostrou-se significativamente mais elevado nos animais que se tornaram azotêmicos. No entanto, apesar dos seus valores se correlacionarem positivamente com a razão PCU, a correlação mostrou-se fraca, não validando a sua utilidade como indicador precoce do desenvolvimento de azotemia (JEPSON et al, 2009 ; BAZZI et al, 2002).

No entanto, para SATO e colaboradores (2002), os níveis dessa enzima na urina são bons indicadores de lesão tubular em estágio inicial em gatos com insuficiência renal crônica, nos quais esta enzima mostrou elevação antes da elevação das concentrações séricas de ureia e creatinina. Essa enzima também pode ser uma ferramenta interessante na monitoração da lesão renal progressiva durante a terapia de gatos com hipertireoidismo (LAPOINTE et al., 2008).

Devido a seu elevado peso molecular, a filtração da enzima é impedida nos glomérulos, e, portanto, no decurso da doença renal ativa, os níveis de NAG permanecem persistentemente elevados, podendo ser um indicativo de dano as células tubulares. Porém, esta elevação pode estar somente evidenciando um aumento da atividade lisossomal sem danos celulares, assim como o fato de que a sua excreção aumentada na urina também pode ter relação com outras doenças, como nefropatia diabética, hipertireoidismo e doenças reumáticas, fato este que reduz, de certa forma, a sua confiabilidade como indicador de lesão renal precoce ( GRAUER, 2007; BAZZI et al, 2002; KATAGIRI et al, 2012; ERDENER, 2005).

## **7.8 Ultrassonografia**

A ultra-sonografia constitui a técnica preferida para identificar anormalidades no tamanho e na arquitetura renal. Pode também ser útil para diagnosticar nefropatias obstrutivas e nefrolitíases ( BICHARD, 2003).

A imagem ultra-sonografica é um complemento útil para pesquisar e contrastar as radiografias e pode fornecer informações se um ou ambos os rins estiverem anormais, qual a área está afetada e qual a extensão, composição do tecido e a presença de metástases. Oferece pouca ou nenhuma informação quanto à função renal, mas deve ser considerada sempre que descobertas clínicas ou laboratoriais indicarem insuficiência renal, ou quando o tamanho

renal, forma, contorno ou radiopacidade anormais for encontrado por outros meios (BROVIDA et al., 2004).

A ultra-sonografia nas patologias renais demonstra aumento de ecogenicidade do córtex e perda da definição cortico-medular. O córtex deve ser hipocóico em relação ao baço e hipo ou isoecóico em relação ao fígado. O corte de felinos pode ser fisiologicamente hiperecóico por causa do tecido adiposo (CHEW, BARTHEZ, 1988).

O aumento da ecogenicidade cortical resulta da substituição dos néfrons com lesão irreversível por tecido fibroso cicatricial (ADAMS, 2003).



## 8 CONCLUSÃO

Os exames utilizados para a detecção da doença renal crônica na rotina clínica veterinária são considerados pouco sensíveis e tardios, pois se alteram apenas quando há dano renal considerável, com perda de cerca de 65 a 75% dos néfrons funcionais. Faz-se necessário o emprego de testes que auxiliem no diagnóstico precoce da injúria renal, possibilitando, assim, a intervenção do clínico antes que o paciente se torne um doente renal crônico, ou possibilitando a estabilização da doença já instalada.

Neste sentido, destacam-se como teste de avaliação da função renal a mensuração da densidade urinária e, como testes precoces de detecção de lesão renal, a dosagem da enzima GGT na urina e a relação proteína/creatinina urinária. Ambos os testes demonstraram alterações detectáveis nos períodos iniciais da doença renal DRC, sendo considerados, portanto, marcadores precoces de lesão renal.

É de grande importância também salientar que o diagnóstico não deve ser feito tendo como base um único parâmetro e que é fundamental a avaliação combinada entre os sinais clínicos, resultado dos testes laboratoriais e histórico do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

alternativa prática para avaliação de função renal? **Jornal Brasileiro de**

ANDRADE,S.F. **Manual de terapêutica veterinária**, São Paulo: Roca,2002. 289p.

AUGUST,J.R. **Medicina interna de felinos**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 500p.

BARSANTI, J. A. et al Urinary disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 4th . Missouri: Saunders, 2004. 460 p.

BARSANTI,J.A.,FINCO,D.R. Proteinconcentration in urine of normal dogs. **American journal of veterinary research**, Chicago, V. 26, n. 113, p. 1583-1588, July 1979.

BAZZI,C. et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. **Nephrol Dial Transplant** , Oxford, V. 17, n.11, p.1890-1896. Nov. 2002.

BERNDTEIN, K. F; Métodos de tratamento da insuficiência renal crônica. **Nosso Clínico**, São Paulo, v. 6, n. 32, p. 30-32, mar 2003.

BICHARD, J S. **Manual Saunders** – clínica de pequenos animais: 2. ed. SãoPaulo: Rocca, 2003.

BILLER, D. S.; CHEW, D. J.; DiBARTOLA, S. P. Polycystic kidney disease in a family of persian cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 196, n. 8, p. 1288-90, Apr. 1990.

BITTENCOURT, E. et al. Nefropatia progressiva associada à displasia renal em lhasa apso: relato de caso, **Clínica Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 9 , n.48 , p. 24-26, jun. 2004.

BOURBOUZE, R. et al. Distribution of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase isoenzymes along the rabbit nephron. **Kidney International**, New York, v. 25, n. 4, p. 636-642, Aug. 1984.

BRANTSMA, A. H. et al. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 19, n. 9, p. 1785-1791, Jan. 2008

BROVIDA, C. et. al. **Diagnóstico precoce de insuficiência renal crônica**. Waltham: Revista Focus. Royal Canin, 2004.

BROWN, S. A. Clinical assessment of renal function: new methods, old ideas. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION CONGRESS, 28., Bangkok: Small animal veterinary association, 2003. **Proceedings...**

BROWN, S.A Evaluation of chronic renal disease: a staged approach. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.21, p.752, 1999.

BROWN, S.A. **Management of feline chronic renal failure**, In Waltham Focus,

BROWN, S.A., et al. Review: pathophysiology and management of progressive renal Disease. **The Veterinary Journal**, Chicago, v. 246, n. 154, p. 93-109, Jan. 1997.

BURMEISTER, J. E. et al . Creatinina plasmática normal significa função renal normal?. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 51, n. 2, p. 27-38, Ago. 2007.

BUSH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2004. 426 p.

CHANDLER, E. A; GASKELL, C. J; GASKELL,R.M; **Clínica e terapêutica em felinos**,São Paulo:Roca,2006. 231p.

De SCHEPPER, J.; De COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary gamma-glutamyltransferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**, London, v. 46, n. 3, p. 396-400, Jun. 1989.

DEINUM, J.; DERK, F. H. M. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? **The Lancet**, London, v. 6, n. 8, p. 1624-1625, Apr. 2000

DiBARTOLA, S. P. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). **Textbook of veterinary internal medicine**. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2000. p. 1600- 1614.

DONALD, V.; JUDITH, G. V. CHARLOTTE, W. P. **Fundamentos de Bioquímica**. Porto Alegre: Artmed, 2002.

ERDNER,D. et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) in lupus nephritis and rheumatoid arthritis. **Jornal of Clinical Laboratory Analysis**, Hobokan, v. 19, n. 4, p. 172-176, 2005

ETTINGER, J. S.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**: 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 684p.

FERREIRA, G. A **Insuficiência renal crônica canina**: Disponível em: <http://www.vetmix.com.br> (Portal da ciência e saúde animal). Acesso em 27 Julho de 2007.

FETTMAN, M. J.; REBAR, A. Laboratory evaluation of renal function. In: THRALL, M. A. et al. (Ed.) **Veterinary hematology and clinical chemistry**. 3<sup>rd</sup> . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 301-314.

FINCO, D. R. et al. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 18, n. 6, p. 418-421, Feb. 1995.

FINCO, D. R. Kidney function. In: KANEKO, J. J. (Ed.). **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Academic Press, 1980. p.389.

FINCO, D. R. Kidney function. In: KANEKO, J. J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. Davis: Academic Press, 1989. cap. 18, p. 496-542.

FORTERRE, S.; RAILA, J.; SCHWEIGERT, F. J. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Thousand Oaks: v. 16, n. 4, p. 271-277, July 2004.

GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; KIRSZTAJN, G. M. Cistatina C sérica: uma

GARCIA-NAVARRO, C. E. K. **Manual de urinálise veterinária**. 2.ed. São Paulo: Livraria Varela, 2005. 95 p.

Goldston, R. T; Hoskins, J. D. **Geriatrics e gerontologia cão e gato**. São Paulo: Roca, 1999. 365p.

GORRIZ, J. L.; MARTINEZ-CASTELAO, A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. **Transplantation Reviews**, Orlando, v. 26, n. 1, p. 3-13, May. 2012.

GRAUER, G. F. Insuficiência Renal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2001. cap. 44, p. 493-499.

GRAUER, G. F. Introduction: proteinuric renal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, Oxford, v. 26, n. 3, p. 119-120, Jan. 2011.

GRAUER, G. F. Measurement, interpretation, and implications

GRAUER, G. F.; LANE, I. F. Insuficiência renal aguda. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 2, cap. 133, p. 2374-2393.

GRECO, D. S. et al. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 46, n. 11, p. 2332-2335, Jan. 1985.

GREGORY, C. R. Urinary system. In: LATIMER, K. S.; MAHAFFEY, E. A.; GUYTON, A. C; HALL, J, E. **Tratado de fisiologia médica**, 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 1115 p.

HARI, P. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 22, n. 10, p. 1757-1761, June 2007.

HARST, V. D. et al. Gentamicin nephrotoxicitya comparison of in vitro findings with in vivo experiments in equines. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 29, n. 3, p. 247-261, Aug. 2005.

HENNEMANN, C. R. A. et al. Atividade da gama glutamil transpeptidase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 27, n. 2, p. 237-244, Mar. 1997.

HOFMANN, W. Diagnostic strategies for the exclusion and differentiation of proteinuria, leukocyturia and hematuria. **Wien Klin Wochenschr**, Wien: v. 103, p. 16-20, 1991.

JACOB, F. et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 226, n. 3, p. 393-400, July 2005.

JEPSON, R.E. et al. Evaluation of predictors of the Development of Azotemia in Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 23, n. 4, p. 806-813, July/Aug. 2009.

KATAGIRI, D. et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. **Annals of Thoracic Surgery**. Amsterdam, v. 93, n. 2, p. 577-583, Feb. 2012.

KEANE, W. F.; EKNOYAN, G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 33, n. 5, p. 1004-1010, Aug. 1999.

KERR, M. G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia**. São Paulo: Roca, 2003. 436 p.

KOGIKA, M. M. Etiologic study of urinary tract infection in dogs, Barzilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, São Paulo; v. 32, n. 1, p. 31-36, 1995.

LANIS, A. B. et al. Avaliação laboratorial das doenças renais em pequenos animais. **PUBVET**, Londrina, v. 2, n. 28, 2008.

LAROUTE, V. et al. Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. **Research in Veterinary Science**, London, v. 79, n. 1, p. 161-167, Sept. 2005.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 867-885, Nov. 2004.

LEES, G. E. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 19, n. 3, p. 377-385, Jan. 2005.

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

LEFEBVRE, H. **Plasma creatinine in dogs: try to avoid major misinterpretations**. Basel:International Renal Interesting Society. 2001. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/education/en/education01.shtml>> Acesso em 15 de agosto de 2007.

LEVINE, D. N. et al. The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. **Veterinary Clinical Pathology**, Baton Rouge, v. 39, n. 1, p. 53-56, Jan. 2010.

LOPES, S. T. A; VEIGA, A. P. M. Urinálise. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, LUSTOZA, M. D; KOGIKA, M.M. Tratamento de insuficiência renal crônica em cães e gatos. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária (MedveP)** - Pequenos animais e Animais de estimação. Curitiba, v.1, n.1, p. 62-69, Fev. 2003.

MATSUOKA, S. Diagnostic significance of urinary enzymes in veterinary practice. **Japanese Journal of Veterinary Research**, Hokkaido, v. 43, n. 1, p. 70-71, Feb.1995.

McCAW, D. L.; KNAPP, D. W.; HEWETT, J. E. Effect of collection time and exercise restriction on the prevention of urine protein excretion, using urine protein/creatinine ratio in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 46, n. 21, p. 1665-1669, Mar.1985.

MELCHERT, A. et al. Gama- glutamil transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 10, n. 2, p. 111-116, jun. 2007

MENEZES, L. B. et al. Avaliação do efeito da clorpromazina sobre a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 108- 114, ago. 2010.

MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. Assessment of renal function, urinalysis, and water balance. In: **Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p. 221-235.

NABITY, M. B. et al. Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 425-430, Apr. 2007. **Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 261-267, dez. 2011.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Insuficiência renal. In: \_\_\_\_\_ **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2001. 648 p.

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Ultra-som diagnostico em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004.

of proteinuria and albuminuria. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, n. 2, p. 283-295, Nov. 2007.

OLBRICHT, C. J. Distribution of cathepsins B and L in the kidney and their role in tubular protein absorption. **European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry**, Berlin, v. 30, n. 10, p. 675-681, Oct. 1992.

OLIVEIRA, J. et al. Avaliação urinária e pesquisa de gama-gt em cães submetidos ao envenenamento crotálico e tratados com hemodiálise e soro anti-ofídico. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 7, n. 2, p. 14, ago. 2004

OSBORNE, C. A; FINCO, R. D. **Canine and feline nephrology and urology**. New York. Willians e Wilkins, 1995. 338p.

PASQUALIN, O. **Rins em Risco**. [s.l], 2004. cópia xerográfica. Philadelphia: Blackwell, 2003. cap.9. p.231-257.

PODELL, M.; DiBARTOLA, S. P.; ROSOL, T. J. Polycystic kidney disease and renal lymphoma in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. Columbus v. 201, n. 6, p. 906-909, mai. 1992

POLZIN, D. J. OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 2, cap. 134, p. 2394-2431.

POPPL, A.G.; GONZÁLES, F.H.D.; SILVA, S.C. Alterações clinico-laboratoriais em transtornos renais de cães (*Canis familiaris*). **MEDVEP**. Vol. 2,n. 6, p. 92-8, 2004.

PRASSE, K. W. **Veterinary laboratory medicine: clinical pathology**.

PRATES, A. B. et al. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 48-55, set. 2007.

PRICE, C. P.; NEWALL, R. G.; BOYD, J. C. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic. **Clinical Chemistry**, Washington, v. 51, n. 9, p. 1-11, Oct. 2005.

PRINCE, R. G . The role of NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. **Clinical Nephrology**, Munchen, v. 38, p. 14-9, Jan. 1992. Suppl. 1.

RABELO, R.C; CROWE, D.T. **Fundamentos de terapia intensiva veterinária em pequenos animais**. Rio de Janeiro: L.F.Livros de Veterinária, 2005. 473p.

REGO, A. B. A. S. **Microalbuminúria em cães com insuficiência renal crônica: relação com pressão sanguínea sistêmica**, 2006, 108 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

REINE, N. J.; LANGSTON, C. E. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 2-10, May. 2005.

REYERS, F. Renal function assessment: the strengths and weaknesses of various parameters. In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION CONGRESS, 28., 2003, Vienna. **Proceedings...** World Animal Veterinary Association, 2003.

RIVERS, B. J. et al. Evaluation of urine gamma-glutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. **Journal of the American Hospital Association**, Lakewood, v. 32, n. 4, p. 323-336, Mar. 1996.

ROCHA, D. F.; VEADO, J. C. C. Gama-glutamil transpeptidase (GGT) urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda em cães. In: CONGRESSO MINEIRO DA ANCLIVEPA, 2., 2005, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2005.

ROSSI, G. Evaluation of factors that affect analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio determination in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 73, n. 6, p. 779-788, May. 2012.

RUGGENENTI, P. et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. **Kidney International**, New York, v. 53, n. 5, p. 1209-1216, Mar. 1998.

S. C. **Patologia clínica veterinária**, Porto Alegre: UFRGS, 2008. p.364.

SANTIN, F.; AMARAL, A. S.; TAKAHI, R. K. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães saudáveis tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1816-1823, Jan. 2006.

SANTOS, G. T.; CAVALIERI, F. L. B.; MODESTO, E. C. Recentes avanços em nitrogênio não protéico na nutrição de vacas leiteiras. In: SIMPOSIO INTERNACIONAL DE BOVINOCULTURA DE LEITE: NOVOS CONCEITOS DE NUTRIÇÃO, 2., 2001, Lavras. **Anais...** Lavras: UFLA, 2001. p. 199-228.

SCHOSSLER, D. et al. Função renal de cães tratados com doses terapêuticas de flunixin meglumine e ketoprofeno durante o trans e pós-operatório. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 16, p. 46-51, ago. 2001.

SCOTT, M. A.; STOCKHAM, S. L. Urinary system. In: **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. Ames: Iowa State Press, 2002. p. 277-336.

SILVA, M. D. A.; et al. Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as an marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 373, n. 1-2, p. 88-91, Nov. 2006.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 8, p. 368-375.

SYME, H. M. et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 20, n. 3, p. 528-535, Dec. 2006

SYME, H. M. Proteinuria in cats – prognostic marker or mediator? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 3, p. 211-218, Apr. 2009

TRHALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T.W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. 592 p.

UECHI, M. et al. The variation of excretory urinary glycyL-prolyl dipeptidyl aminopeptidase in dogs. **Research Veterinary Science**, Tokyo, v. 63, n. 1, p. 97-99, July 1997. v. 8, n.3, p. 27-31, 2008.

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**, Baton Rouge, v. 33, n. 1, p. 14-19, Sept. 2004.

VASSALOTTI, J. A.; STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. **American Journal Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 50, n. 2, p. 169-180, Dec. 2007.



VEADO, J. C. C. et al.  $\gamma$ -Glutamyltransferase urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda induzida em cães. In: CONFERÊNCIA SUL-AMERICANA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 10., 2010, Rio de Janeiro. **Anais...** Belo Horizonte: CSAMV, 2010.

VEADO, J. C. C. et al. Estabilidade da Gama Glutamyl Transferase e da Creatina Quinase séricas em cão. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 24., 2003, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2003.

WALDROP, J. E. Urinary electrolytes, solutes, and osmolality. **The Veterinary Clinics of North America**. Small Animal Practice, Philadelphia, v. 38, n. 3, p. 503- 512, Apr. 2008.

WATSON, A. D. Urine specific gravity in practice. **Australian Veterinary Journal**, Hurstville, v. 76, n. 6, p. 392-398, Feb. 1998.