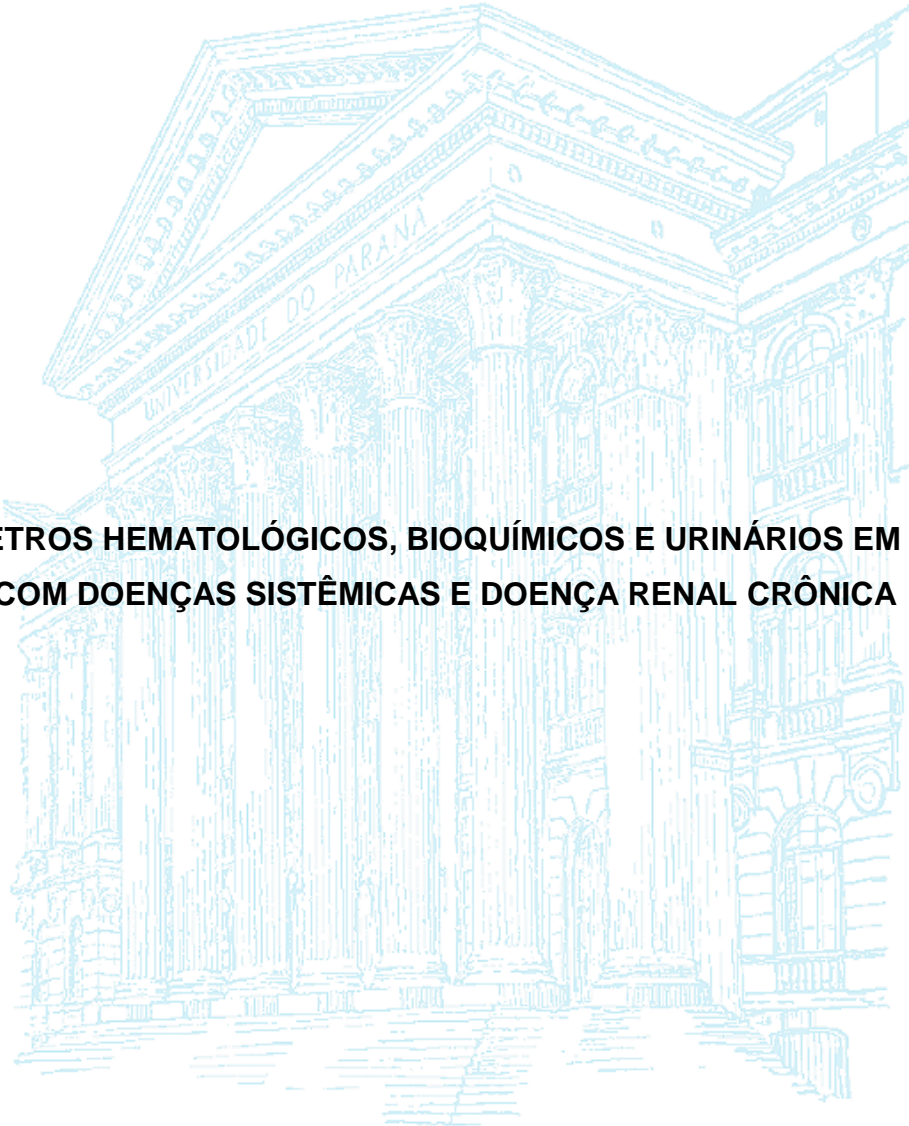


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

CLEVERSON SCHEIFER DIONISIO

**PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E URINÁRIOS EM GATOS  
COM DOENÇAS SISTÊMICAS E DOENÇA RENAL CRÔNICA**



CURITIBA

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

CLEVERSON SCHEIFER DIONISIO

**PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E URINÁRIOS EM GATOS  
COM DOENÇAS SISTÊMICAS E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

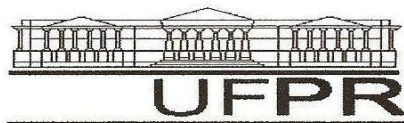
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Orientador (a): Professora Dra. Rosangela Locatelli Dittrich

CURITIBA

2014

## PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



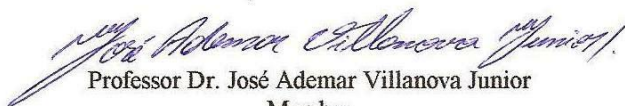
### PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada “**PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E URINÁRIOS EM GATOS COM DOENÇAS SISTÊMICAS E DOENÇA RENAL CRÔNICA**” apresentada pelo Mestrando **CLEVERSON SCHEIFER DIONISIO** declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09–CEPE/UFPR, que considerou o candidato Apelo para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

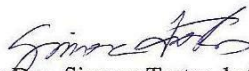
Curitiba, 28 de maio de 2014



Professora Dra. Rosangela Locatelli Dittrich  
Presidente/Orientadora



Professor Dr. José Ademar Villanova Junior  
Membro



Professora Dra. Simone Tostes de Oliveira Stedile  
Membro

*À minha mãe,  
com carinho e admiração.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe Sirlene que sempre se dedicou com muito amor para me proporcionar ótima educação e valores humanos, sendo um exemplo de luta e perseverança.

À Universidade Federal do Paraná e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias que contribuíram para a minha formação científica.

À professora Dra. Rosangela Locatelli Dittrich pela orientação segura e decidida em um momento de mudanças, sendo um exemplo de ética e competência.

À colega de mestrado Patrícia Yukiko Montañó que cooperou gentilmente nas coletas das amostras e nos exames laboratoriais.

Aos colegas do Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da UFPR, ao Carlos Czapak Kroetz, Rafael Hideki Hagi, Olair Carlos Beltrame, Fabiane Tieme Silva, pela cooperação nas análises laboratoriais e à Luciane Maria Laskoski pelo auxílio nos cálculos estatísticos.

Ao prof. Dr. Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani e à prof (a) Dra. Simone Tostes de Oliveira Stedille que participaram da minha qualificação, obrigado pelas contribuições que foram de grande valia e direcionamento para o bom andamento da pesquisa.

À Heska Corporation pelo apoio no projeto e por fornecer os kits para as análises de microalbuminúria.

Aos animais por proporcionarem grande alegria à minha vida, motivo de busca constante pelo conhecimento.

A todos que de alguma forma contribuíram nesse estudo, expresso minha gratidão.

*“Absorb what is useful, discard what is not,  
Add what is uniquely your own”*

*Bruce Lee*

## RESUMO

Nas últimas décadas o tempo médio de vida dos gatos domésticos (*Felis catus*) aumentou significativamente, entretanto, também houve maior predisposição dos animais em desenvolver a doença renal crônica (DRC), afecção irreversível e importante causa de morbidade e mortalidade. As doenças sistêmicas podem causar lesões aos rins, nesse sentido é fundamental estabelecer o diagnóstico precoce de uma simples injúria renal antes que o organismo desempenhe mecanismos compensatórios e adaptativos que resultem na DRC. O presente estudo objetivou avaliar os parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinários em gatos com doenças sistêmicas e nos portadores de doença renal crônica (DRC). Foram avaliados 70 gatos, sendo 23 saudáveis (grupo G1), 30 gatos com diversas doenças sistêmicas (G2) e 17 portadores de DRC (G3). No exame urinário além das análises física, química e sedimentoscopia, realizou-se avaliação da proteína urinária, microalbuminúria (MA), enzimas urinárias gama glutamiltransferase (GGTu) e fosfatase alcalina (FAu). A proteinúria foi mensurada pelo exame químico (fita colorimétrica urinária) e pelo método da relação proteína creatinina urinária (RPC) em analisador automatizado. A microalbuminúria foi avaliada por imunoenensaio (kit "E.R.D Health Screen Feline Urine Test") e as enzimas urinárias foram quantificadas em analisador bioquímico automatizado. Todos os animais saudáveis apresentaram parâmetros hematológicos dentro do padrão de normalidade. Observou-se que 11/30 (36,66%) dos doentes e 5/17 (29,41%) dos portadores de DRC estavam anêmicos (hematócrito < 24%). O leucograma inflamatório crônico foi a alteração leucocitária mais prevalente no grupo dos gatos doentes e o leucograma de estresse crônico no grupo dos portadores de DRC. A concentração da creatinina plasmática nos gatos saudáveis foi  $1,18 \pm 0,35$  mg/dL, nos doentes  $0,99 \pm 0,42$  mg/dL e nos portadores de DRC  $3,96 \pm 2,82$  mg/dL. Os gatos com DRC apresentaram em média valores de ureia e creatinina mais elevados, diferindo estatisticamente ( $p < 0,05$ ) do grupo G1 e G2. A microalbuminúria diferiu estatisticamente entre os grupos, sendo mais prevalente nos gatos portadores de DRC e nos doentes. Houve correlação moderada da MA com RPC ( $r 0,64$   $p < 0,05$ ) e correlação fraca da MA com a proteinúria avaliada pela fita colorimétrica urinária ( $r 0,30$   $p < 0,05$ ). A microalbuminúria foi o exame mais sensível na detecção de alteração renal precoce nos gatos doentes. O uso das enzimas urinárias GGTu e FAu não foi um método confiável na detecção de alteração renal precoce nas condições desse estudo. No Capítulo 1, são apresentados os principais métodos de avaliação da função renal utilizados na medicina veterinária, sob a forma de Revisão Bibliográfica. O artigo "Parâmetros Hematológicos, Bioquímicos e Urinários em Gatos com Doenças Sistêmicas e Doença Renal Crônica" compõe o capítulo 2 da Dissertação.

**Palavras-chave:** proteinúria, relação proteína creatinina urinária, microalbuminúria, enzimúria.

## ABSTRACT

In recent decades the average lifespan of domestic cats (*Felis catus*) significantly increased, however, there was also greater susceptibility of animals to develop chronic kidney disease (CKD), irreversible disease and major cause of morbidity and mortality. Systemic diseases can cause injury to the kidneys, in this sense is fundamental to establish an early diagnosis of a single kidney injury before the body play compensatory and adaptive mechanisms that result in the DRC. This study aimed to evaluate the hematological, biochemical and urinary parameters in cats with systemic diseases and in patients with chronic kidney disease (CKD). We evaluated 70 cats, 23 healthy (G1), 30 cats with various systemic diseases (G2) and 17 patients with CKD (G3). Urinary examination beyond the physical analysis, chemical and sediment, there was evaluation of urinary protein, microalbuminuria (MA), urinary enzymes gamma glutamyltransferase (GGTu) and alkaline phosphatase (Fau). Proteinuria was measured by chemical analysis (urinary colorimetric tape) and the ratio method urine protein creatinine (UPC) automated analyzer. Microalbuminuria was assessed by immunoassay (kit "ERD Feline Health Screen Urine Test") and urinary enzymes were quantified in automated biochemical analyzer. All healthy animals showed hematological parameters within normal limits. It was observed that 11/30 (36.66%) patients and 5/17 (29.41%) of patients with CKD were anemic (hematocrit <24%). Chronic inflammatory white blood cell count was the most prevalent leukocyte changes in the group of sick cats and the chronic stress leukocyte count in the group of patients with CKD. The concentration of plasma creatinine in healthy cats was  $1.18 \pm 0.35$  mg / dL in patients  $0.99 \pm 0.42$  mg / dL in patients with CKD and  $3.96 \pm 2.82$  mg / dL. The cats with CKD showed average values of urea and creatinine higher, statistically different ( $p < 0.05$ ) G1 and G2. Microalbuminuria statistically different between groups, being more prevalent in patients with CKD cats and patients. There was a moderate correlation between MA and PRC ( $0.64$   $r$   $p < 0.05$ ) MA and weak correlation with proteinuria assessed by urinary colorimetric strip ( $r$   $0,30$   $p < 0.05$ ). Microalbuminuria was the most sensitive test for early detection of renal impairment in patients cats. The use of urinary enzymes GG Tu and FAu was not a reliable method for early detection of kidney change the conditions of this study. In Chapter 1, the main methods of assessment of renal function used in veterinary medicine are presented in the form of Literature Review. The article "Hematologic, Biochemicals and Urinary Parameters in Cats with Systemic Disease and Chronic Kidney Disease" make up Chapter 2 of the dissertation.

**Keywords:** proteinuria, urinary protein creatinine ratio, microalbuminuria, enzymuria.



## LISTA ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 -	ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA DE ACORDO COM A IRIS.....	29
QUADRO 2 -	INTERPRETAÇÃO DA RELAÇÃO PROTEÍNA CREATININA URINÁRIA (RPC) .....	29
FIGURA 1 -	INTERPRETAÇÃO DO E.R.D. HEALTH SCREEN FELINE URINE TEST.....	41
GRÁFICO 1 -	DISTRIBUIÇÃO DAS AFECÇÕES NO GRUPO DOS GATOS DOENTES (G2).....	43

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS NOS GRUPOS DOS GATOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3).....	44
TABELA 2 -	INTERPRETAÇÃO DO LEUCOGRAMA NOS GATOS DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3).....	44
TABELA 3 -	PARÂMETROS BIOQUÍMICOS SÉRICOS E PROTEINOGRAMA DOS GATOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA (G3).....	48
TABELA 4 -	ESTADIAMENTO DA FUNÇÃO RENAL NOS GATOS COM DRC (G3) DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DA IRIS.....	49
TABELA 5 -	MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS PARÂMETROS URINÁRIOS NOS GATOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3).....	50
TABELA 6 -	SUBESTADIAMENTO DA FUNÇÃO RENAL DOS GATOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3) COM BASE NA RELAÇÃO PROTEÍNA CREATININA URINÁRIA (RPC).....	52
TABELA 7 -	MÉDIA DA ATIVIDADE DAS ENZIMAS URINÁRIAS NOS GRUPOS DOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3).....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIMBOLOS E SIGLAS

<b>ADA</b>	- <i>American Diabetes Association</i>
<b>ADH</b>	- hormônio anti-diurético
<b>ALT</b>	- alanino aminotransferase
<b>Cru</b>	- creatinina urinária
<b>DRC</b>	- doença renal crônica
<b>DTUI</b>	- doença do trato urinário inferior
<b>DU</b>	- densidade urinária
<b>E.R.D</b>	- <i>early renal injury</i>
<b>FA</b>	- fosfatase alcalina
<b>FAu</b>	- fosfatase alcalina urinária
<b>FAu/CrU</b>	- relação fosfatase alcalina urinária/creatinina urinária
<b>Felv</b>	- vírus da leucemia felina
<b>FIV</b>	- vírus da imunodeficiência felina
<b>G1</b>	- grupo 1
<b>G2</b>	- grupo 2
<b>G3</b>	- grupo 3
<b>GGT</b>	- gamaglutamiltransferase
<b>GGTu</b>	- gamaglutamiltranspeptidase urinária
<b>GGTu/Cru</b>	- relação gamaglutamiltranspeptidase urinária/creatinina urinária
<b>IRIS</b>	- <i>International Renal Interest Society</i>
<b>MA</b>	- microalbuminúria
<b>NP</b>	- não proteinúrico
<b>P</b>	- proteinúrico
<b>PCR</b>	- reação da cadeia da polimerase
<b>Pu</b>	- proteína urinária
<b>PL</b>	- proteinúrico no limite
<b>R</b>	- correlação de Pearson
<b>RPC</b>	- relação proteína creatinina urinária
<b>TFG</b>	- taxa de filtração glomerular
<b>UFPR</b>	- Universidade Federal do Paraná

**μL** - microlitro  
**WBC** - *white blood cell*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO GERAL.....</b>	<b>14</b>
REFERÊNCIAS.....	16
1.1 HIPÓTESE.....	17
1.2 OBJETIVO GERAL.....	17
1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>18</b>
<b>1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>18</b>
1.1 PARÂMETROS SÉRICOS DE AVALIAÇÃO RENAL.....	18
1.1.1 Ureia e creatinina.....	18
1.2 PARÂMETROS URINÁRIOS DE AVALIAÇÃO RENAL.....	20
1.2.1 Urinálise.....	20
1.2.2 Densidade urinária.....	20
1.2.3 Exame químico – proteinúria.....	21
1.2.4 Relação proteína creatinina urinária.....	24
1.2.5 Microalbuminúria.....	25
1.2.6 Enzimúria.....	26
1.2.7 Estadiamento da função renal em gatos com DRC.....	28
1.2.8 Sub-estadiamento da função renal em gatos com DRC.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>34</b>
<b>1 PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E URINÁRIOS EM GATOS COM DOENÇAS SISTÊMICAS E DOENÇA RENAL CRÔNICA.....</b>	<b>34</b>
RESUMO.....	34
ABSTRACT.....	35
1.1 INTRODUÇÃO.....	36
1.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	37
1.2.1 Local.....	37
1.2.2 Animais.....	37

1.2.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	38
1.2.4 Avaliação clínica.....	39
1.2.5 Avaliações sanguíneas.....	39
1.2.6 Exames urinários.....	40
a) Urinálise.....	40
b) Bioquímica urinária.....	40
c) Microalbuminúria.....	40
1.2.7 Análises estatísticas.....	42
1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
1.3.1 Doenças.....	42
1.3.2 Parâmetros hematológicos.....	43
1.3.3 Parâmetros bioquímicos.....	48
a) Ureia e creatinina.....	48
1.3.4 Parâmetros urinários.....	50
a) Densidade urinária.....	51
b) Exame químico – proteína.....	51
c) Relação proteína creatinina urinária (RPC).....	52
d) Microalbuminúria.....	53
e) Enzimúria.....	55
1.4 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	59
<b>2 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>63</b>

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

Atualmente os cães e gatos estão vivendo cada vez mais, nesse sentido se tornam mais vulneráveis a várias doenças crônicas degenerativas, entre elas a doença renal crônica (DRC) (LARSEN & FARCAS, 2014).

Embora a DRC seja a principal afecção renal do gato doméstico, causadora de significativa morbidade e mortalidade (KING et al., 2007), que afeta cerca de um terço dos gatos acima de 15 anos (LULICH et al., 1992; AMADOR, 2009) não se sabe por que os mesmos são particularmente suscetíveis ao declínio progressivo da função renal com a idade. Na ausência de uma resposta a esta questão, o tratamento é destinado a permanecer paliativo em vez de preventivo.

No monitoramento da função renal a mensuração sérica da ureia e creatinina é a prova laboratorial mais utilizada, no entanto somente quando mais de 75% do parênquima renal está comprometido ocorre aumento desses metabólitos (HEINE, 2008; KIRSZTAJN, 2009). O diagnóstico precoce de lesão renal é primordial para a elaboração de medidas terapêuticas e preventivas que auxiliem na recuperação do tecido renal danificado, antes que o organismo desempenhe mecanismos compensatórios e adaptativos que impossibilitem a reversão do quadro patológico (LITSTER, 2011).

A proteinúria é investigada em gatos por ser indicativa de lesão renal. Estudos descrevem sua associação a prognósticos negativos, e níveis mais elevados de proteinúria renal apresentam correlação com tempo reduzido de sobrevivência com ou sem insuficiência renal (GRAUER, 2007; SYME, 2009).

Para a avaliação da proteinúria tem-se utilizado a fita reagente urinária “*dipsticks*”, porém em decorrência dos problemas de sensibilidade e especificidade, esse método não é recomendado para a detecção da proteinúria de magnitude menos elevada, < 15 mg/dL (SYME, 2009).

A microalbuminúria, que é o aumento inicial na albumina urinária, é útil para definir traços de albumina inferior ao limite de detecção da proteinúria pelo método tradicional da fita reativa urinária (15 – 300 mg/dL). Atualmente, surgem novos questionamentos sobre o valor de referência da proteinúria que poderia estar associado à nefropatia incipiente e sua importância no gato acometido por afecções diversas (MARDELL & SPARKES, 2006).

Esse estudo aborda a proteinúria e a microalbuminúria como indicativas de nefropatia incipiente em gatos doentes (sintomáticos e assintomáticos), e portadores de doença renal crônica (DRC). Três métodos foram comparados, a fita colorimétrica urinária “dipsticks” – Uriquest plus®, a relação proteína creatinina urinária (RPC) em analisador bioquímico automatizado e a microalbuminúria pelo teste “E.R.D – Health Screen™ Feline Urine Test – Heska®”. As atividades das enzimas urinárias, gamaglutamiltransferase urinária (GGTu) e fosfatase alcalina urinária (FAu) também foram avaliadas.

Esta dissertação está dividida em dois capítulos, o capítulo I, aborda a revisão bibliográfica sobre os principais métodos de avaliação da função renal e o capítulo II descreve os resultados obtidos no estudo, e intitula-se “Parâmetros Hematológicos, Bioquímicos e Urinários em Gatos com Doenças Sistêmicas e Doença Renal Crônica”.



## REFERÊNCIAS

- AMADOR, S. M. S. **Doença Renal Crônica Idiopática Felina**. Lisboa, 2009. 162 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Técnica de Lisboa.
- GRAUER, G. F. Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria. **Veterinary Clinics Small Animals**. v. 37, p. 283-295, 2007.
- HEINE, R. Diagnóstico Laboratorial da Doença Renal Felina. **Veterinary Focus**. v. 18, n. 2, p.16-22, 2008.
- KING, J. N.; TASKER, S.; GUNN-MOORE, D. A.; STREHLAU, G. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**. v. 21, p. 906-916, 2007.
- KIRSZTAJN. G. M. Avaliação da função renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 31, p. 14-20, 2009.
- LARSEN, J. A.; FARCAS, A. Nutrition of aging dogs. **Veterinary Clinic Small Animal**. v. 44, p. 741-759, 2014.
- LITSTER, A. L. Chronic kidney disease in cats: An ounce of prevention is worth a pound of cure. **The Veterinary Journal**. v. 190, p. 301-302, 2011.
- LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; O'BRIEN, T. D.; POLZIN, D. J. Feline renal failure. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. v. 14, p. 127-152, 1992.
- MARDELL. E. J.; SPARKES, A. H. Evaluation of a commercial in-house test kit for the semi-quantitative assessment of microalbuminuria in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 8, p. 269-278, 2006.
- SYME, H. Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 211-218, 2009.

## **1.1 HIPÓTESE**

As doenças sistêmicas em gatos desencadeiam injúrias renais que podem ser avaliadas precocemente pela relação proteína creatinina urinária (RPC), microalbuminúria (MA) e atividade das enzimas urinárias gamaglutamiltransferase (GGTu) e fosfatase alcalina (FAu).

## **1.2 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a prevalência da proteinúria, relação proteína creatinina urinária (RPC), microalbuminúria (MA) e atividade das enzimas urinárias GGTu e FAu em gatos saudáveis, doentes e portadores de DRC.

## **1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1- Estabelecer a prevalência da microalbuminúria e proteinúria em gatos saudáveis, doentes e portadores de DRC;
- 2- Investigar se existe correlação entre a proteinúria avaliada pelo exame químico, RPC e MA;
- 3- Determinar a prevalência da MA em gatos com diferentes doenças;
- 4- Avaliar o uso das enzimas urinárias GGTu e FAu na detecção de alteração renal.

## **CAPÍTULO I**

### **1 REVISÃO BIBLIGRÁFICA**

Nesse capítulo serão apresentados os principais métodos de avaliação renal utilizados na medicina veterinária sob a forma de revisão bibliográfica.

#### **1.1 PARÂMETROS SÉRICOS DE AVALIAÇÃO RENAL**

A função renal pode ser mensurada por testes que avaliam a permeabilidade glomerular, a capacidade de concentração renal e, principalmente, a taxa de filtração glomerular que é geralmente obtida pela quantificação de um marcador que deve ser eliminado do organismo via renal (PRATES et al., 2007; KIRSZTAJN, 2009).

A filtração do sangue ocorre no glomérulo, uma rede de capilares, ele retêm os elementos celulares e proteínas de peso molecular médio a alto. O filtrado glomerular normal, geralmente contém pouca proteína com um peso molecular do tamanho de albumina (69.000 d) ou maior (GRAUER, 2007). A passagem do filtrado glomerular para a circulação ocorre nos túbulos renais onde aproximadamente 99% desse filtrado é reabsorvido. Além da absorção do filtrado glomerular, os túbulos renais também apresentam função de reabsorção de água, eletrólitos e pequenas moléculas bem como secreção de elementos plasmáticos (GRAUER, 2011).

Portanto, na avaliação renal são necessárias ferramentas diagnósticas de mensuração da filtração glomerular e reabsorção tubular. A seguir são apresentados os principais parâmetros séricos e urinários de avaliação da função renal.

##### **1.1.1 Ureia e creatinina**

A ureia é o produto nitrogenado sintetizado no fígado a partir da amônia, resultado final do catabolismo dos aminoácidos originados do metabolismo das proteínas tissulares e proteínas da dieta (AMADOR, 2009). Sua excreção urinária é influenciada não apenas pela taxa de filtração glomerular, pois pode ocorrer

reabsorção nos túbulos renais para contribuir na manutenção do gradiente de concentração renal (GONZÁLES & SILVA, 2008).

Na desidratação ou depleção do volume há redução do fluxo tubular da ureia facilitando a sua reabsorção tubular, isso diminui a sua eliminação embora não ocorra concomitante decréscimo na TFG. Os valores de ureia podem encontrar-se aumentados ou diminuídos dependendo da condição clínica do animal (HEINE, 2008).

Os fatores pré-renais relacionados com o aumento da ureia são fonte dietética rica em proteína, deficiência de carboidratos, hemorragia gastrointestinal, hipovolemia, neoplasia e insuficiência cardíaca congestiva, e os fatores pós-renais são principalmente a obstrução uretral e ruptura da bexiga urinária. Os fatores renais incluem todas as doenças dos rins em que há diminuição da taxa de filtração glomerular (KERR, 2003).

Os valores reduzidos de ureia ocorrem por deficiência protéica dietética, septicemia grave, problemas hormonais com efeitos dos anabólicos esteroidais, alteração congênita no metabolismo, desvio portocaval congênito ou nas hepatopatias terminais (HEINE, 2008).

A creatinina é proveniente da degradação da fosfocreatina muscular, envolvida no metabolismo energético e sua produção é determinada principalmente pela massa muscular. É excretada na urina em taxa constante e em algumas espécies, como nos cães, é também secretada pelas células dos túbulos proximais (KERR, 2003; GONZÁLES & SILVA, 2008).

Os testes mais utilizados na avaliação da função renal em medicina veterinária são a mensuração da concentração sérica da ureia e creatinina. Porém esses compostos nitrogenados só se alteram quando aproximadamente 70% da função renal está comprometida, sendo, portanto, tardio no diagnóstico (DiBARTOLA, 2000).

## **1.2 PARÂMETROS URINÁRIOS DE AVALIAÇÃO RENAL**

### **1.2.1 Urinálise**

A urinálise é um exame laboratorial simples, não invasivo e de baixo custo, sendo uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico na medicina veterinária. Esse exame compreende a avaliação física da urina (cor, odor, aspecto e densidade urinária), química através da fita colorimétrica urinária em que são avaliados os seguintes parâmetros (proteína, sangue, pH, bilirrubina, urobilinogênio, corpos cetônicos, nitrato, nitrito e glicose) e, análise do sedimento urinário por microscopia (GRAUER, 2007; AMADOR, 2009; SYME, 2009). Dos constituintes da urinálise, nesse estudo será dada ênfase à densidade e proteína urinária.

### **1.2.2 Densidade Urinária**

A densidade urinária (DU) é definida como o peso de uma solução, comparado ao volume igual de água destilada, sendo sua mensuração importante na avaliação funcional dos túbulos renais, os quais apresentam propriedade de concentrar a urina (AMADOR, 2009). Antes de ser transformado em urina o filtrado glomerular, que apresenta densidade entre 1,008 e 1,012 sofre uma série de modificações à medida que ocorre reabsorção ativa nos túbulos renais (McGROTTY, 2008).

No gato, densidade específica maior que 1,035 mg/dL demonstra adequada habilidade de concentração da urina pelos túbulos renais, pois um número substancial de néfrons em funcionamento é necessário para a produção de urina a esta densidade, de modo que a presença simultânea de azotemia sugere que a mesma seja decorrente de causas pré-renais (WATSON, 2013).

Uma ampla variação na densidade específica urinária pode ser encontrada em gatos saudáveis, de 1,001 a > 1,085 e qualquer valor poderia ser considerado "normal", em função de certos fatores, tais como o estado de hidratação, presença ou ausência de azotemia, entretanto, a DU normalmente varia entre 1,035 – 1,060 (AMADOR, 2009).

Na DRC os néfrons estão lesionados de maneira irreversível e, como consequência, o rim perde parcial ou totalmente a capacidade de concentração urinária. Uma densidade baixa sem azotemia é incompatível com o diagnóstico de insuficiência renal, embora a doença renal possa estar presente, com perda de até 2/3 da função renal (WATSON, 2013).

Apesar de a DRC ser uma das causas de baixa densidade urinária, outros fatores devem ser considerados, entre os principais estão a administração ou ingestão excessiva de fluido e terapia com diuréticos. A densidade específica urinária entre 1,013 a 1,034 é referida como uma urina moderadamente concentrada e frequentemente os animais apresentam função renal normal, embora tal densidade possa estar associada à DRC com deficiência parcial da função renal ou diminuição da capacidade de retenção de água, tal como ocorre na inibição da resposta tubular ao hormônio adrenocorticotrófico (ADH) (ELLIOTT & BROWN, 2004; WATSON, 2013).

No gato, na presença de uma DU < 1,035 recomenda-se investigação mais aprofundada, e pode-se incluir teste da capacidade de concentração urinária em resposta à privação de água, ou administração de ADH, avaliação da taxa de filtração glomerular, ultrassonografia e análise histopatológica do tecido renal (MEYER et al., 1995; WATSON, 2013).

A capacidade de concentração urinária ficará comprometida quando cerca de dois terços (2/3) do total de néfrons apresentam-se afuncionais. Dois aspectos característicos da doença renal devem ser considerados, inicialmente grande parte da função renal deve estar comprometida antes das alterações funcionais manifestarem sinais clínicos, e por outro lado, na DRC progressiva a perda da capacidade de concentração urinária ocorre antes da incapacidade de excreção dos resíduos metabólicos caracterizada pela azotemia renal (AMADOR, 2009).

### **1.2.3 Exame químico – proteinúria**

As fitas reagentes de imersão em urina “*dipsticks*” são tiras plásticas nas quais estão afixadas áreas reagentes que ao contato com a amostra urinária ocorrerá uma coloração de acordo com a concentração da proteína urinária. De fácil

execução e avaliação rápida, a fita dipsticks detecta a proteinúria de forma qualitativa e semi-quantitativa (GRAUER, 2007; AMADOR, 2009; SYME, 2009).

O princípio do teste baseia-se na reação conhecida como “erro protéico” de indicadores de pH, em que a região tamponada mudará de cor na presença de proteínas (ânions). Maior sensibilidade é conferida à albumina pela presença de muitos grupos aminos em relação aos outros tipos de proteínas como hemoglobina, globulina e mucoproteína (GRAUER, 2007; SYME, 2009).

A mudança na coloração da fita ocorrerá quando a quantidade de proteína ultrapassar 14 mg/dL, em um pH constante. Porém, resultados falsos positivos podem ocorrer em urina alcalina, contaminada com amônio quaternário, clorexidine, ou se a tira ficar em contato com a urina por tempo suficiente para lixiviar o tampão de citrato, incorporado na almofada de papel do filtro. Resultados falsos negativos estão associados com amostra urinária ácida, diluída ou presença de proteinúria de Bence-Jones (SYME, 2009).

Em gatos, a fita “dipsticks” pode ser indicada para avaliar pacientes com uma proteinúria suficientemente grave que possa resultar em hipoalbuminemia sistêmica e nesses casos geralmente há resultado de 3+ (100mg/dL). Porém, não pode ser usada com confiabilidade para identificar uma proteinúria menos grave (AMADOR, 2009).

Segundo Grauer (2007), a proteinúria fisiológica ou benigna geralmente é transitória e diminui quando a causa subjacente é corrigida, a mesma pode ocorrer durante e após exercícios físicos extenuantes, febre, convulsão, estresse, exposição ao calor ou frio extremo.

A proteinúria patológica pode ser decorrente de distúrbios urinários e não urinários, sendo a patológica não urinária frequentemente associada à excessiva produção de proteínas de baixo peso molecular e/ou de cadeias leves de imunoglobulina (proteínas de Bence-Jones) por plasmócitos tumorais e liberação de hemoglobina de eritrócitos danificados (GRAUER, 2007; SYME, 2009). Tais proteínas são filtradas pelos glomérulos e subsequentemente sobrecarregam a capacidade de reabsorção tubular (LESS, 2004).

A proteinúria patológica pode ser de origem renal ou não renal, sendo as causas não renais normalmente associadas com inflamação ou hemorragia do trato

urinário inferior. Por outro lado, a proteinúria renal é mais frequentemente causada por lesões glomerulares (GRAUER, 2007).

A proteinúria deve ser avaliada com outros parâmetros do exame urinário, como densidade e sedimentoscopia, pois o resultado de traços (15 mg/dL) ou 1+ (30 mg/dL) no teste da fita reagente urinária em urina hiperconcentrada pode estar associado à concentração urinária em vez de proteinúria anormal. O mesmo resultado em amostra urinária com densidade específica baixa, pode representar proteinúria renal significativa (SYME, 2009).

Qualquer resultado positivo para a proteína, independentemente da concentração da urina, pode ser anormal, exceto no caso de resultados falso-positivos. Da mesma forma a presença de hematúria e piúria têm efeito inconsistente na concentração de albumina na urina, porque nem todos os animais com hematúria e piúria apresentam albuminúria (AMADOR, 2009).

A quantidade de proteína urinária considerada normal e a que está associada à progressão da DRC não foi definida. Em animais de laboratório e no homem há fortes evidências de que a proteinúria pode causar dano glomerular e túbulo-intersticial, resultando em perda progressiva de néfrons (GRAUER, 2007; SYME, 2006).

Os principais mecanismos fisiopatológicos estão associados com lesão imunomediada, estrutural, hipertensão e hiperfiltração secundária à hipertrofia compensatória. As proteínas plasmáticas que cruzaram a parede capilar glomerular podem se acumular dentro do tufo glomerular e estimular a proliferação de células mesangiais na produção de matriz mesangial (JERUMS, 1997; GRAUER, 2011). Além disso, quantidade excessiva de proteína no filtrado glomerular desencadeia efeito citotóxico às células epiteliais tubulares resultando em inflamação intersticial, fibrose e morte das células por vários mecanismos (TANG, 1999; EDY, 2001; GRAUER, 2011).

Esses mecanismos incluem a obstrução tubular, ruptura lisossomal, danos mediados pelo complemento, dano peroxidativo bem como aumento da produção de citocinas e fatores de crescimento (GRAUER, 2011).

A sedimentoscopia urinária auxilia na identificação de algumas causas subjacentes de proteinúria (por exemplo, cálculos urinários, neoplasias, trauma ou



cistite bacteriana). Descartando-se as causas pré e pós-renais, a proteinúria renal pode ser identificada (GRAUER, 2007; SYME, 2009).

#### **1.2.4 Relação Proteína - Creatinina Urinária (RPC)**

A relação proteína creatinina urinária é definida como a razão entre a proteína urinária e a creatinina urinária em uma amostra de urina isolada. Como a concentração urinária de creatinina é proporcional à concentração total de soluto na urina, quando sua taxa excretada é comparada com a quantidade de proteína urinária tem-se a RPC, eliminando-se a interferência do volume urinário (BRUNKER, 2005).

A RPC apresenta boa correlação com a eliminação de proteína em amostra urinária de 24 horas, em humanos (NELL & GRINDEN 2000), em cães (RUGGENETI et al., 1998), e em gatos (ADAMNS et al., 1992).

A coleta total da urina de 24 horas, frequentemente realizada no homem é inviável na rotina veterinária, pois há necessidade do uso de gaiolas metabólicas ou a utilização de cateteres que aumentam o risco de lesões e infecção urinária (SYME, 2009; WHITE, 2011).

A medida da taxa de filtração glomerular (TFG) é a prova laboratorial mais utilizada na avaliação da função renal em pessoas, com o uso de substâncias de excreção renal que não são sintetizados pelo organismo (KIRSZTAJN, 2009).

Na medicina veterinária a dosagem sérica da creatinina é utilizada por ser um bom indicador indireto da estimativa da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, a concentração urinária de creatinina é proporcional à concentração total de soluto na urina. Portanto, a proteinúria pode ser quantificada eliminando-se a interferência do volume urinário através da relação entre a proteína e creatinina urinária, a RPC (BRUNKER, 2005; KIRSZTAJN, 2009).

### 1.2.5 Microalbuminúria

A microalbuminúria (MA) é referida como a concentração de albumina na urina superior a 1 mg/dL (MARDELL & SPARKES, 2006; AMADOR, 2009).

Na medicina, vários estudos identificaram a microalbuminúria em diversas condições clínicas, tais como diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade, distúrbios cardiovasculares e síndrome metabólica (RAJASHEKAR et al., 2008). No homem, a microalbuminúria está associada a diversas condições consideradas de risco, que incluem hiperglicemia em pacientes diabéticos e não diabéticos, hipertensão arterial, dislipidemias, dieta protéica, resposta de fase aguda e disfunção endotelial difusa (KIRSZTAJN, 2009).

No homem, cerca de 20% a 40% dos indivíduos com diabetes tipo I e II desenvolvem lesão renal, caracterizada por uma perda urinária progressiva de albumina e piora na depuração de creatinina (KIRSZTAJN, 2009). Em estudo recente, verificou-se que gatos diabéticos tiveram maior prevalência de microalbuminúria em relação aos não diabéticos (AI-GHAZLAT, 2011).

A microalbuminúria persistente está associada à disfunção vascular generalizada que em conjunto com hipertensão arterial é fator preditivo para eventos cardiovasculares no homem e fator de prognóstico negativo para outras complicações (RODICIO, et al., 1998).

A pesquisa da microalbuminúria está inserida nos programas de detecção precoce e prevenção primária de fatores de risco para doença cardiovascular. Pessoas com predisposição para o desenvolvimento de DRC (particularmente os indivíduos com diabetes mellitus, hipertensão arterial e histórico familiar de DRC) devem ser triadas para microalbuminúria uma vez ao ano segundo recomendação da “National Kidney Foundation” (KIRSZTAJN, 2009).

Embora se reconheça a associação da microalbuminúria com diversas afecções sistêmicas na medicina, ainda há necessidade de estudos no âmbito clínico veterinário, especificamente em gatos (AMADOR, 2009). Alguns estudos avaliaram a microalbuminúria em cães e relacionaram sua ocorrência com doenças subjacentes (JENSEN et al., 2001; VANLEN, 2001; LESS et al., 2002; PRESSLER et al., 2003; GRAUER, 2005).

Em gatos, há poucos estudos sobre a microalbuminúria e suas implicações diagnósticas, sendo os primeiros relatos publicados por Langston (2004). Recentemente Al-Ghazlat et al., (2011), avaliaram a microalbuminúria em gatos diabéticos e nos estudos de Atkins et al., (2011), avaliou-se a microalbuminúria em gatos infectados com *Dirofilaria immitis*.

A doença tubulointersticial é mais frequente que a glomerular em gatos e parece estar relacionada com o principal mecanismo fisiopatológico da falha renal nessa espécie (MINKUS et al., 1994; GRAUER, 2007). Portanto, levantam-se questionamentos se a interpretação da microalbuminúria em gatos deve ser a mesma que em humanos e cães (LESS et al., 2004; MARDELL & SPARKES, 2006).

Com o desenvolvimento de um teste específico para a detecção de microalbuminúria de forma semi-quantitativa, o ensaio “E.R.D Health Screen feline urine test”, frações mínimas de albumina podem ser pesquisadas na urina para a identificação de nefropatia incipiente (MARDELL & SPARKES, 2006).

O método de uso tradicional, a fita reativa urinária “dipsticks” detecta a proteína urinária numa concentração acima de 14 mg/dL, enquanto o teste “E.R.D Health Screen” detecta especificamente a albumina urinária na concentração > 1 mg/dL. Portanto este teste é supostamente mais sensível do que a fita de urina tradicional. Por isso, tem sido utilizado na detecção da microalbuminúria em cães e gatos, semelhante à abordagem realizada em pessoas.

O conhecimento dos fatores de risco para a progressão da doença renal pode ser uma ferramenta útil na criação de protocolos de cuidados veterinários. Nesse sentido, justifica-se avaliar a microalbuminúria como método de detecção de lesão renal precoce nas várias afecções clínicas (JACOB et al., 2005).

### **1.2.6 Enzimúria**

As enzimas sanguíneas são importantes ferramentas diagnósticas. Os estudos da enzimologia iniciaram-se em 1901, porém somente em 1927 foi descrita a primeira enzima, a fosfatase alcalina, por King e Armstrong (WESTHUYZEN et al., 2003). Na avaliação renal, as enzimas urinárias podem ser utilizadas para a detecção de lesões incipientes, sendo a gama glutamil transferase urinária (GGTu) a mais estudada (SODRÉ et al., 2007).

Os túbulos renais são responsáveis por absorverem as proteínas e substâncias de baixo peso molecular provenientes do filtrado glomerular. A lesão de células tubulares induz o escape de enzimas e microproteínas para a luz tubular, e a magnitude dessas substâncias depende do tipo e gravidade da injúria às células tubulares (VIANNA, 2006; GRAUER, 2007; LOPES & VEIGA, 2008; MACEDO, 2011).

A detecção dos biomarcadores liberados de células tubulares lesionadas tem sido útil na investigação de lesão renal em várias circunstâncias clínicas. A origem ultraestrutural do biomarcador (citoplasmática, lisossômica ou membranosa) fornece a informação da extensão da lesão celular (VIANNA, 2006; MACEDO, 2011).

A N-acetyl- $\beta$ -D-glicosamidase (NAG) é o exemplo típico de enzima lisossomal encontrada predominantemente no túbulo proximal. As enzimas das bordas em escova são a fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transpeptidase (GGT) e alanina aminopeptidase (AAP). A alfa glutathione S-transferase (GST) é a principal enzima citoplasmática no homem (VIANNA, 2006).

A grande maioria das enzimas é originária da borda em escova dos túbulos proximais sendo a gama - glutamil transpeptidase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) as principais enzimas (RIVERS et al., 1996). Entretanto, a gama glutamil transpeptidase urinária é a mais frequentemente testada (RAMBABU & PITTABIRAMAN, 1982).

A dosagem da GGTu tem sido apontada como um bom método diagnóstico para lesão ou disfunção tubular renal (RIVERS et al., 1996). A elevação na atividade enzimática urinária GGTu foi sensível na detecção de lesão renal antes da alteração na depuração da creatinina e na fração de eletrólitos eliminados pela urina (MEYTS et al., 1988). O aumento na atividade da GGTu ocorreu antes da elevação da concentração da ureia e creatinina sérica, sugerindo ser sensível na detecção de lesão renal aguda (MENEZES, 2010).

Não foi observada variação circadiana na atividade da GGTu em gatos clinicamente saudáveis, sendo encontrado um valor de 12 - 159 U/L em amostras de 4h, e 30,7 - 85,1 U/L na urina de 24 horas. Portanto, a excreção urinária de GGTu pode ser estimada pelo índice de 4h, mas essa variação é maior do que a amostra de 24 horas (UECHI et al., 1998).

Segundo Rivers et al. (1996), pode-se obter o valor da atividade das enzimas urinárias através da razão entre o valor enzimático urinário mensurado e a creatinina

urinária. Além de ser tecnicamente mais fácil, tal valor é correlacionado com a atividade enzimática de 24 horas.

As limitações na utilização das enzimas urinárias consistem da baixa sensibilidade e da elevação que pode ocorrer na ausência de outra anormalidade renal mensurável. Outro aspecto a ser levado em consideração é que a elevação de uma única enzima apresenta valor diagnóstico limitado na detecção do dano renal, pois os aumentos espúrios de enzimas urinárias foram observados em cães saudáveis (CLEMO, 1998; VIANNA, 2006).

Portanto, na avaliação de nefrotoxicidade recomenda-se a quantificação de várias enzimas em diferentes períodos visando compensar a variação normal da enzima e identificar potenciais de seletividade no sítio anatômico da agressão (CLEMO, 1998).

### **1.2.7 Estadiamento da Função Renal nos Gatos com Doença Renal Crônica (DRC)**

A Sociedade Internacional de Interesse em Rim (IRIS) propôs um sistema de classificação da função renal em pacientes com doença renal crônica (DRC) para melhor compreensão e elaboração de protocolos de tratamento. Esse estadiamento se baseia na elevação da concentração de creatinina sérica, alterações clínicas compatíveis com doença renal, proteinúria e pressão arterial. O estadiamento da função renal com base nos valores da creatinina plasmática está apresentado no quadro 1.

QUADRO 1 – ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA DE ACORDO COM A IRIS

Estágio	Valor da Creatinina	Observações
I	< 1,6 mg/dl	Ausência de azotemia com alguma anormalidade renal macroscópica (alteração de tamanho ou irregularidade), alterações nos exames de imagem (radiografia e/ou ecografia), proteinúria renal, alterações histológicas ou perda da capacidade de concentração urinária
II	1,6 – 2,8 mg/dl	Moderada azotemia renal e sinais clínicos brandos
III	2,9 – 5,0 mg/dl	Azotemia moderada com diversas alterações clínicas
IV	> 5,0 mg/dl	Azotemia severa e presença de crise urêmica

(Adaptado da IRIS, 2014).

### 1.2.8 Subestadiamento da Função Renal em Gatos com DRC

No gato, a RPC menor que 0,4 é considerada normal (LEES et al., 2005; GRAUER, 2007). Entretanto para melhor interpretação desse parâmetro diagnóstico nos pacientes com DRC, a IRIS classifica os gatos como não proteinúricos os que apresentam RPC < 0,2; suspeitos de serem proteinúricos com valores da RPC entre 0,2 - 0,4; e proteinúricos os gatos com RPC > 0,4 (SYME et al., 2006) (Quadro 2).

QUADRO 2 – INTERPRETAÇÃO DA RELAÇÃO PROTEÍNA CREATININA URINÁRIA (RPC)

RPC	Classificação
< 0,2	Não Proteinúrico (NP)
0,2 – 0,4	Proteinúrico no limite/ suspeito (LP)
> 0,4	Proteinúrico (P)

(Adaptado da IRIS, 2014).

Um importante fator de limitação relacionado à DRC é a fase relativamente tardia de diagnóstico, quando o organismo já desempenhou mecanismos compensatórios e adaptativos que impossibilitam a reversão do quadro patológico.

Tendo como objetivo a compreensão dos métodos de diagnóstico precoce, o capítulo 2 apresenta o artigo “Parâmetros Hematológicos, Bioquímicos e Urinários em Gatos com Doenças Sistêmicas e Doença Renal Crônica”.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, L. G. et al. Correlation of urine protein/creatinine ratio and 24-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, p. 36-40, 1992.
- AI – GHAZLAT, A. S. et al. The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with diabetes mellitus. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 154-157, 2011.
- AMADOR, S. M. S. **Doença Renal Crônica Idiopática Felina**. Lisboa, 2009. 162 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Técnica de Lisboa.
- ATKINS, C. E. et al. Renal effects of *Dirofilaria immitis* in experimentally and naturally infected cats. **Veterinary Parasitology**, v. 176, p. 317-323, 2011.
- BRUNKER, J. Protein losing nephropaty. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 27, p. 686-695, 2005.
- CLEMO, F. A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. **Toxicologic Pathology**, Philadelphia, v. 26, n. 1, p. 29-32, 1998.
- 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.
- EDDY, A. Role of cellular infiltrates in response to proteinuria. **American Journal Kidney**, v. 37 (Suppl) p. 25-29, 2001.
- ELLIOTT, J.; BROWN, S. **Pocket guide to renal disease in the dog and cat**. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited, v. 1, 2004.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008, Cap. 6, p. 178-181.
- GRAUER, G. F. Early Detection of Renal Damage and Disease in Dogs and Cats. **Veterinary Clinical Small Animal**, v. 35, p. 581-596, 2005.
- GRAUER, G. F. Measurement, Interpretation and Implications of Proteinuria and Albuminuria. **Veterinary Clinics Small Animals**, v. 37, p. 283-295, 2007.
- GRAUER, G. F. Proteinúria: Measurement and Interpretation. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 121-127, 2011.
- HEINE, R. Diagnóstico Laboratorial da Doença Renal Felina. **Veterinary Focus**, v. 18, n. 2, p.16-22, 2008.

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**, v. 226, p. 393-400, 2005.

JENSEN, W. A.; GRAUER, G. F.; ANDREWS, J.; SIMPSON, D. F. Prevalence of microalbuminuria in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 300 (abstract), 2001.

JERUMS, G. et al. Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? **Kidney International**, v. 52 (Suppl), p. 87-92, 1997.

KERR, M. G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária – Bioquímica Clínica e Hematologia**, 2 ed. São Paulo: Roca, p. 119-130, 2003.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação da função renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, p. 14-20, 2009.

LANGSTON, C. L. Microalbuminuria in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, p. 251-254, 2004.

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**, v. 16, p. 353, 2002.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics Small Animal**, v. 34, p. 867-885, 2004.

LEES, G. E. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 3, p. 377-385, 2005.

LOPES, S. T. A.; VEIGA, A. Urinálise. In: GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto Introdutório**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. UFRJ, Cap. 5, p. 107-139, 2008.

MACEDO, E. **Biomarcadores na Injúria Renal Aguda**. E-book. 2011. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/pdf/biomarcadores.pdf>. Acesso em: 10/04/2013.

MARDELL, E. J.; SPARKES, A. H. Evaluation of a commercial in-house test kit for the semi-quantitative assessment of microalbuminuria in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, p. 269-278, 2006.

McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **In Practice**, v. 30, p. 502-507, 2008.

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



MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. Anormalidades em testes do trato urinário. In: **Medicina de Laboratório Veterinária - Interpretação e Diagnóstico**. São Paulo: Roca, cap. 6, p. 63-72, 1995.

MEYTS, E. R. de.; HEISTERKAMP, N.; GROFFEN, J. Cloning and nucleotide sequence of human  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 85, p. 8840-8844, 1988.

MINKUS, G. et al. Evaluation of renal biopsies in cats and dogs e histopathology in comparison with clinical data. **Journal of Small Animal Practice**, v. 35, p. 465-472, 1994.

NEEL, J. A.; GRINDEM, C. B. Understanding and evaluating renal function. **Veterinary Medicine**, v. 95, p. 555-565, 2000.

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

PRESSLER, B. et al. Urine albumin concentration is increased in dogs with lymphoma or osteosarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 404, 2003.

RAJASHEKAR, A.; PERAZELLA, M. A.; CROWLEY, S. Systemic diseases with renal manifestations. **Primary Care Clinics Office Practice**, v. 35, p. 297-328, 2008.

RAMBABU, K.; PATTABIRAMAN, T. N. Studies on the properties of the variants of gamma-glutamyl transpeptidase in human urine. **Journal of Bioscience**, v. 4, n. 3, p. 287-294, 1982.

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 Animal Hospital Association**, v. 32, n. 4, p. 323-336, 1996.

RODICIO, J. L.; CAMPOS, C.; RUILOPE, L. M. Microalbuminuria in essential hypertension. **Kidney International**, v. 54, n. 68, p.51-54, 1998.

RUGGENETI, P.; GASPARINI, F.; PERNA, A.; REMUZZI, G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: Creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic disease in patients without diabetes. **British Medicine Journal**, v. 316, p. 504-509, 1998.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 528-535, 2006.

SYME, H. Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 211-218, 2009.

TANG, S.; SHEERIN, N. S. ZHOU, W. et al. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. **Journal American Society Nephrology**, v. 10, p. 69-76, 1999.

UECHI, M.; NAKAIAMA, T. The circadian variation of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in clinically healthy cats. **Journal Veterinary Medicine Science**, v. 60, n. 9, p. 1033-1034, 1998.

VALEN, S. L.; JENSEN, W. A.; LONGHOFER, S.; SIMPSON, D. F. Longitudinal study of microalbuminuria in soft-coated wheaten terriers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, p. 300, 2001.

VIANNA, P. T. G. Marcadores biomoleculares da insuficiência renal. In: CAVALCANTE, I. L., CANTINHO, F. A. F.; ASSAD, A. **Medicina Perioperatória**. Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2006. p. 57-61.

WATSON, A. D. J. **Using Urine Specific Gravity**. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/urine-specific-gravity.shtml>. Acesso em 10/03/2013.

WESTHUYZEN, J. et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, p. 543-551, 2003.

WHITE, J. D.; MALIK, R.; NORRIS, J. M. Feline chronic kidney disease: Can we move from treatment to prevention? **The Veterinary Journal**, v. 190, p. 317-322, 2011.

## CAPÍTULO II

### 1 PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E URINÁRIOS EM GATOS COM DOENÇAS SISTÊMICAS E DOENÇA RENAL CRÔNICA

#### RESUMO

O presente estudo objetivou avaliar os parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinários em gatos com doenças sistêmicas e nos portadores de doença renal crônica (DRC). Foram avaliados 70 gatos, sendo 23 saudáveis (grupo G1), 30 gatos com diversas doenças sistêmicas (G2) e 17 portadores de DRC (G3). No exame urinário além das análises física, química e sedimentoscopia, realizou-se avaliação da proteína urinária, microalbuminúria (MA), enzimas urinárias gama glutamiltransferase (GGTu) e fosfatase alcalina (Fau). A proteinúria foi mensurada pelo exame químico (fita colorimétrica urinária) e pelo método da relação proteína creatinina urinária (RPC) em analisador automatizado. A microalbuminúria foi avaliada por imunoensaio (kit "E.R.D Health Screen Feline Urine Test") e as enzimas urinárias foram quantificadas em analisador bioquímico automatizado. Todos os animais saudáveis apresentaram parâmetros hematológicos dentro do padrão de normalidade. Observou-se que 11/30 (36,66%) dos doentes e 5/17 (29,41%) dos portadores de DRC estavam anêmicos (hematócrito < 24%). O leucograma inflamatório crônico foi a alteração leucocitária mais prevalente no grupo dos gatos doentes e o leucograma de estresse crônico no grupo dos portadores de DRC. A concentração da creatinina plasmática nos gatos saudáveis foi  $1,18 \pm 0,35$  mg/dL, nos doentes  $0,99 \pm 0,42$  mg/dL e nos portadores de DRC  $3,96 \pm 2,82$  mg/dL. Os gatos com DRC apresentaram em média valores de ureia e creatinina mais elevados, diferindo estatisticamente ( $p < 0,05$ ) do grupo G1 e G2. A microalbuminúria diferiu estatisticamente entre os grupos, sendo mais prevalente nos gatos portadores de DRC e nos doentes. Houve correlação moderada da MA com RPC ( $r 0,64$   $p < 0,05$ ) e correlação fraca da MA com a proteinúria avaliada pela fita colorimétrica urinária ( $r 0,30$   $p < 0,05$ ). A microalbuminúria foi o exame mais sensível na detecção de alteração renal precoce nos gatos doentes. O uso das enzimas urinárias GG Tu e FAu não foi um método confiável na detecção de alteração renal precoce nas condições desse estudo.

**Palavras chaves:** microalbuminúria, proteinúria, enzimúria, doença renal crônica

## ABSTRACT

This study aimed to evaluate the hematological, biochemical and urinary parameters in cats with systemic diseases and in patients with chronic kidney disease (CKD). We evaluated 70 cats, 23 healthy (G1), 30 cats with various systemic diseases (G2) and 17 patients with CKD (G3). Urinary examination beyond the physical analysis, chemical and sediment, there was evaluation of urinary protein, microalbuminuria (MA), urinary enzymes gamma glutamyltransferase (GGTu) and alkaline phosphatase (Fau). Proteinuria was measured by chemical analysis (urinary colorimetric tape) and the ratio method urine protein creatinine (UPC) automated analyzer. Microalbuminuria was assessed by immunoassay ("ERD Feline Health Screen Urine Test" kit) and urinary enzymes were quantified in automated biochemical analyzer. All healthy animals showed hematological parameters within normal limits. It was observed that 11/30 (36.66%) patients and 5/17 (29.41%) of patients with CKD were anemic (hematocrit <24%). Chronic inflammatory white blood cell count was the most prevalent leukocyte changes in the group of sick cats and the chronic stress leukocyte count in the group of patients with CKD. The concentration of plasma creatinine in healthy cats was  $1.18 \pm 0.35$  mg / dL in patients  $0.99 \pm 0.42$  mg / dL in patients with CKD and  $3.96 \pm 2.82$  mg / dL. The cats with CKD showed average values of urea and creatinine higher, statistically different ( $p < 0.05$ ) G1 and G2. Microalbuminuria statistically different between groups, being more prevalent in CKD cats and the sick ones. There was a moderate correlation between MA and PRC ( $0.64$   $r$   $p < 0.05$ ) MA and weak correlation with proteinuria assessed by urinary colorimetric strip ( $r$   $0,30$   $p < 0.05$ ). Microalbuminuria was the most sensitive test for early detection of renal impairment in patients cats. The use of urinary enzymes GG Tu and FAu was not a reliable method for early detection of kidney change the conditions of this study.

**Key words:** microalbuminuria, proteinuria, enzymuria, chronic kidney disease

## 1.1 INTRODUÇÃO

A urina do gato saudável contém pequena quantidade de albumina e outras proteínas, pois a permeabilidade seletiva da parede capilar do glomérulo restringe a filtração da maioria das proteínas do plasma principalmente com base no peso molecular, tamanho, carga e configuração espacial da proteína. As proteínas pequenas, eletricamente neutras ou carregadas positivamente passam mais facilmente pela parede capilar glomerular que as proteínas maiores e carregadas negativamente (GRAUER, 2011).

Em condições normais, o filtrado glomerular dos gatos saudáveis contém apenas de 2 a 3 mg/dL de albumina comparada a 4 g/dL do plasma, representando de 40% a 60% de albumina urinária em relação às demais proteínas (BARSANTI et al., 2004).

As proteínas de menor peso molecular, bem como as proteínas maiores carregadas positivamente filtradas pelo glomérulo são quase completamente reabsorvidas pelas células epiteliais tubulares por um processo ativo denominado pinocitose. A reabsorção da proteína ocorre principalmente no túbulo convoluto proximal e reduz a concentração de albumina no fluido tubular distal normal para menos de 1,0 mg/dL. As proteínas reabsorvidas podem ser usadas pelas células epiteliais tubulares ou retornar para o plasma (SYME, 2009; GRAUER, 2011).

A proteinúria tubular pode ocorrer nos casos de danos às células epiteliais tubulares ou quando a capacidade máxima de reabsorção é ultrapassada, por exemplo, como nos casos de produção excessiva de proteínas de baixo peso molecular ou proteínas de Bence - Jones, fragmentos protéicos de cadeias leves que passam livremente pelo glomérulo (SYME, 2009; GRAUER, 2011).

A presença de proteína na urina também pode resultar da secreção de enzimas, mucoproteínas, imunoglobulinas tubulares, células epiteliais do trato genital e urinário inferior, podendo representar até 50% das proteínas que estão presentes na urina de animais saudáveis (GRAUER, 2011).

A pesquisa de proteína na urina é fundamental por suas implicações diagnósticas e prognósticas. A proteinúria, mais especificamente, na forma de albuminúria, é relevante para o diagnóstico de lesão renal e, dependendo da

intensidade e duração, pode ser indicativa de evolução para insuficiência renal crônica (MARDELL & SPARKES, 2006).

A identificação precisa dos fatores causais de dano aos rins em gatos é necessária para a elaboração de medidas terapêuticas e preventivas visando à recuperação do tecido renal antes que o organismo desempenhe mecanismos compensatórios e adaptativos que impossibilitem a reversão das lesões.

O presente estudo avalia a proteinúria, microalbuminúria e enzimúria em gatos com doenças sistêmicas e nos portadores de doença renal crônica.

## **1.2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **1.2.1 Local**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Paraná (UFPR). A pesquisa foi realizada na cidade de Curitiba, Paraná, Brasil, no período de janeiro de 2013 a fevereiro de 2014.

### **1.2.2 Animais**

Foram avaliados 70 gatos divididos em três grupos: G1 (controle) = 23, G2 (doenças sistêmicas) = 30 e G3 (doença renal crônica) = 17. Todos os gatos foram submetidos a exame físico, hemograma, bioquímica sanguínea, urinálise, mensuração da proteinúria, microalbuminúria e enzimas urinárias. A doença renal crônica foi categorizada de acordo com os critérios de estadiamento da função renal recomendado pela “International Renal Interest Society” - IRIS (TABELA 1).

### 1.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo gatos machos e fêmeas, castrados e não castrados, com e sem raça definida, e idade variando entre um e 19 anos.

Gatos com doença do trato urinário inferior não foram incluídos no estudo. Os animais que não tinham sinais evidentes de DTUI, mas que apresentaram sedimento urinário ativo, bacteriúria, presença de hemácias e leucócitos acima de 5/campo na sedimentoscopia urinária, também foram excluídos do estudo. Outras condições, como gatos sedados, em terapia com corticoide, em tratamento ou com histórico do uso de drogas nefrotóxicas, convulsão, choque, trauma e intoxicação, não foram utilizados.

Consideraram-se saudáveis, os gatos sem alteração no exame clínico, hemograma, avaliações bioquímicas e sem doença do sistema geniturinário. Os gatos doentes foram divididos de acordo com o tipo de afecção em: viral, neoplásica, gastrintestinal, hepática, respiratória e hormonal. Os que apresentaram mais de uma afecção, exceto doença renal, foram inseridos no grupo de causas diversas.

Com base nos resultados do eritrograma os animais foram classificados em anêmicos e não anêmicos (considerou-se anemia o hematócrito < 24%). De acordo com o resultado do leucograma os animais foram classificados em diferentes subgrupos conforme o tipo de alteração leucocitária.

Foram considerados portadores de DRC os gatos com azotemia renal persistente, densidade urinária < 1,035 e/ou sinais ecográficos compatíveis com DRC (diminuição do parênquima renal e relação corticomedular) (NYLAND et al., 2002).

Os gatos foram classificados como proteinúricos, suspeitos e não proteinúricos com base na RPC. Os animais com (RPC < 0,2) foram considerados não proteinúricos, com (RPC entre 0,2 e 0,4) suspeitos e com (RPC > 0,4) proteinúricos, segundo o protocolo da IRIS (LEES, 2004).

#### 1.2.4 Avaliação clínica

Foi realizada avaliação clínica, com teste de elasticidade cutânea/hidratação, avaliação da cavidade oral, teste de preenchimento capilar, auscultação cardíaca e respiratória, palpação dos linfonodos, percussão abdominal, mensuração da temperatura retal e quando possível avaliação da pressão arterial.

#### 1.2.5 Avaliações sanguíneas

Foi coletado, de cada gato, de 3,0 a 5,0 ml de sangue da veia cefálica ou jugular, sendo 2,0 ml armazenados em um frasco com anticoagulante EDTA para a realização do hemograma e 3,0 ml armazenados em frasco sem anticoagulante para obtenção do soro.

O número de eritrócitos, leucócitos e hemoglobina foram obtidos por analisador automático de hematologia e a proteína plasmática total por refratometria. O hematócrito foi realizado pela técnica microhematócrito e o valor de VGM e CHCM foram obtidos por fórmulas matemáticas. Imediatamente após a coleta do sangue procedeu-se extensão sanguínea em lâmina, sendo as mesmas coradas com panótipo.

No soro foram realizadas as seguintes avaliações bioquímicas: Fosfatase Alcalina (FA), Alanina Aminotransferase (ALT), Gama Glutamil Transferase (GGT), ureia, creatinina, bilirrubina direta e indireta, albumina, globulina, proteína total e glicose utilizando *kits* comerciais.

Foi realizado um painel de Reação da Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real - IDEXX RealPCR™ (IDEXX Laboratories, Inc., Westbrook, ME, USA), para a detecção dos seguintes agentes: *Anaplasma spp.*, *Bartonella spp.*, *Candidatus Cytauxzoon felis*, *Candidatus Mycoplasma turicensis*, *Ehrlichia spp.*, *Mycoplasma haemofelis*, *Mycoplasma haemominutum*, vírus da imunodeficiência felina (FIV) e vírus da leucemia felina (FeLV). Também foi utilizado o método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*) para a detecção de anticorpos contra FIV e antígeno (proteína nuclear p27) da FeLV. Esse método foi realizado com *kit* comercial (*Snap combo felino* - IDEXX Laboratories, Inc., Westbrook, ME, EUA).



## 1.2.6 Exames urinários

### a) Urinálise

A coleta de urina foi realizada por cistocentese e os exames de urina foram a urinálise convencional, composta por avaliação física, química e sedimentoscopia urinária. Para a avaliação química foram utilizadas tiras reagentes Uriquest Plus Labtest® e a densidade urinária foi realizada no refratômetro manual. A centrifugação das amostras urinárias ocorreu em 1000 rpm durante 5 minutos e o precipitado de 0,5 ml da amostra foi homogeneizado para análise do sedimento urinário em microscopia óptica.

### b) Bioquímica urinária

No sobrenadante foram realizadas as seguintes análises: proteína urinária (Pu), creatinina urinária (Cru), gamaglutamiltransferase urinária (GGTu), fosfatase alcalina urinária (FAu) e microalbuminúria (MA).

A proteína urinária foi avaliada pela metodologia do biureto e a creatinina com o emprego do teste cinético sem despolarização de acordo com o método Jaffé Kovalent®. A enzima urinária (GGTu) foi quantificada pelo método cinético contínuo de Szasz modificado da marca Labtest® e a (FAu) foi dosada de forma cinética, utilizando *kits* da marca Bioclin®. Após a realização das análises bioquímicas urinárias foi determinada a relação da gama-glutamiltraspeptidase/creatinina urinária (GGtu/Cru) e fosfatase alcalina/creatinina urinária (Fau/Cru).

### c) Microalbuminúria

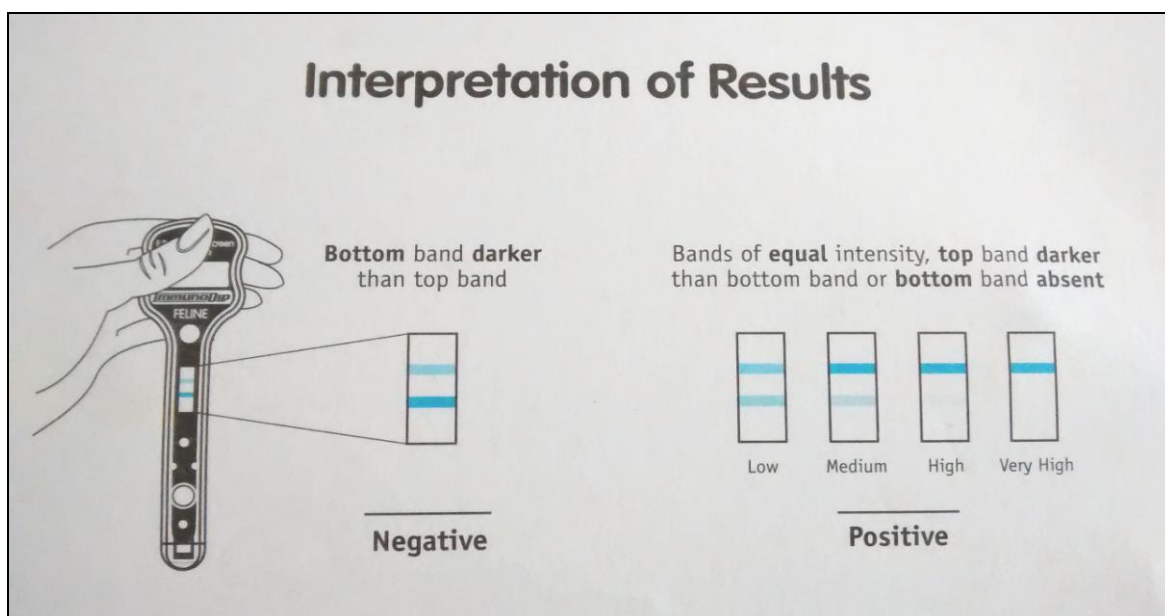
A microalbumina foi mensurada com o emprego do teste colorimétrico semi-quantitativo espécie-específica “E.R.D Health Screen® feline urine test” pelo método de imunoenensaio rápido. As amostras com densidade urinária > 1,020 foram diluídas com solução de água destilada para normalizar a densidade específica a 1,020.

A fita “E.R.D Health Screen® feline urine test” foi mergulhada por 10 minutos no tubo de análise e em seguida procedeu-se a leitura do teste colorimétrico. Na

avaliação da microalbuminúria a interpretação se faz pela intensidade das duas bandas colorimétricas (intensidade das bandas em azul) na janela do dispositivo de teste. As leituras correspondem a uma medida qualitativa do grau de MA expresso em negativo, baixo positivo, médio positivo, alto positivo e muito alto positivo.

O resultado é considerado negativo (quando a faixa inferior aparece com coloração mais intensa que a faixa superior); baixo positivo (bandas são de igual intensidade); médio positivo (faixa superior é ligeiramente mais escura que a inferior); alto positivo (banda superior muito mais escura) ou muito alto positivo (banda inferior ausente ou muito fraca) (FIGURA 1).

FIGURA 1 - Interpretação do “E.R.D Health Screen Feline Urine Test”



O resultado negativo indica a falta de MA detectável, significando que a amostra urinária apresenta limite inferior a 1,0 mg/dL ou 10 mg/ml de albumina. Os resultados positivos indicam MA detectável, porém a concentração exata de albumina por intensidade colorimétrica não está definida.

Nos gatos com microalbuminúria foi realizada nova avaliação da MA no intervalo de duas semanas e somente foram considerados positivos os que apresentaram MA persistente.

### **1.2.7 Análise estatística**

Os resultados do teste colorimétrico foram convertidos em valores numéricos (negativo = 0 e positivo = 1). Além do pesquisador, dois laboratoristas que desconheciam os resultados da urinálise também interpretaram o teste.

Os resultados obtidos em cada análise foram submetidos ao teste de Shapiro Wilk para verificação do padrão de normalidade. Os resultados paramétricos encontrados foram proteína da urina, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, proteína plasmática, proteína total e albumina, os quais foram avaliados pela análise de variância - ANOVA, e as médias comparadas pelo teste Exato de Fisher. Os demais resultados, não paramétricos, foram avaliados pelo Teste de Kruskal Wallis, e as médias comparadas pelo teste Qui-Quadrado.

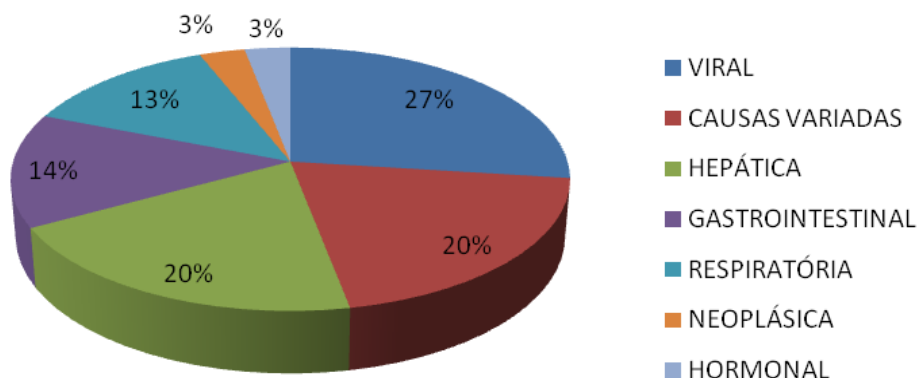
## **1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados hematológicos, perfis bioquímicos e urinários serão apresentados na sequência para os grupos G1, G2 e G3. Em relação ao sexo, 31 eram fêmeas e 39 machos. As idades dos gatos variaram entre um e 19 anos (média  $7,09 \pm 4,18$  e mediana de seis anos). No grupo dos gatos saudáveis a média foi de  $4,76 \pm 2,35$  (mediana 4 anos); no grupo dos doentes média  $6,16 \pm 3,54$ , (mediana 5 anos) e nos portadores de DRC a média de idade foi  $11,88 \pm 3,38$  (mediana 13 anos).

### **1.3.1 Doenças**

Dos gatos doentes, 27% apresentaram infecção viral; 20% afecção hepática; 14% doença gastrintestinal; 13% doença respiratória; 3% alteração hormonal (diabetes mellitus), 3% neoplasia e 20% causas variadas. Nesse estudo houve cinco gatos diabéticos, porém quatro foram incluídos no grupo 3 por apresentarem DRC. O gráfico a seguir apresenta a distribuição das afecções no grupo dos doentes.

GRAFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DAS AFECÇÕES NO GRUPO DOS GATOS DOENTES (G2)



A categorização das doenças em subgrupos teve como objetivo a identificação de possíveis fatores etiológicos associados à manifestação renal, conforme recomendado por estudos anteriores (LESS, 2004; GRAUER, 2007; LITSTER, 2011).

### 1.3.2 Parâmetros Hematológicos

Nos 23 animais saudáveis (G1) os parâmetros hematológicos estavam dentro do padrão de normalidade para a espécie (KANEKO et al., 2008). Observou-se que 11/30 (36,66%) dos doentes e 5/17 (29,41%) dos portadores de DRC estavam anêmicos (hematócrito < 24%).

Todos os gatos anêmicos portadores de DRC apresentaram anemia do tipo normocítica normocrômica (arregenerativa), o que pode ser explicado pela deficiência na produção de eritropoetina comum nesse tipo de afecção (COUTO & NELSON, 1998). Não houve diferença estatística significativa da microalbuminúria nem dos outros parâmetros urinários entre gatos anêmicos e não anêmicos.

A tabela 1 apresenta as médias dos eritogramas e a tabela 2 contém as classificações leucocitárias dos gatos com doenças sistêmicas e nos portadores de doença renal crônica.

TABELA 1 – MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS ERITROGRAMAS DOS GATOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3)

	Saudáveis	Doentes	DRC <sup>3</sup>	Valor de Referência
Eritrócitos (x10 <sup>6</sup> /uL)	8,71±1,26	6,76±3,07	6,42±2,17	5,0 a 10,0
Hemoglobina (g/dL)	11,39±1,70	9,23±4,01	9,64±0,10	8,0 a 15,0
Hematócrito (%)	36,00±0,05	27,00±0,11	29,00±0,10	24,0 a 45,0
VGM <sup>1</sup> (fL)	41,87±4,42	43,17±10,52	45,64 ±1,96	39,0 a 45,0
CHGM <sup>2</sup> (%)	31,51±3,39	33,82±8,22	33,21±1,43	30,0 a 36,0

VGM<sup>1</sup>: Volume globular médio; CHGM<sup>2</sup>: Concentração de hemoglobina globular média; DRC<sup>3</sup>: Doença renal crônica

TABELA 2 – INTERPRETAÇÃO DO LEUCOGRAMA NOS GATOS DOENTES E PORTADORES DE DRC

Classificação	Doentes		DRC <sup>3</sup>	
	FT <sup>1</sup> (30)	FR <sup>2</sup> (100%)	FT <sup>1</sup> (17)	FR <sup>2</sup> (100%)
Leucograma normal	11	36,66%	3	17,64%
Inflamação aguda	4	13,33%	2	11,76%
Inflamação aguda e eosinofilia	1	3,33%	-	-
Inflamação crônica	5	16,66%	4	23,52%
Inflamação crônica e eosinofilia	2	6,66%	-	-
Eosinofilia	1	3,33%	1	5,88%
Neutropenia	1	3,33%	-	-
Linfopenia	3	10,00%	2	11,76%
Monocitose	2	6,66%	-	-
Estresse crônico	-	-	5	29,41%

FT<sup>1</sup>: Frequência total; FR<sup>2</sup>: Frequência relativa; DRC<sup>3</sup>: Doença renal crônica

A variação na resposta leucocitária no grupo dos gatos doentes ocorreu devido à grande variedade de doenças e seus diversos estágios de evolução. A seguir serão discutidos os tópicos das alterações leucocitárias.

- **Inflamação Aguda**

A inflamação aguda ocorreu em 4/30 (13,33%) dos doentes e em 2/17 (11,76%) dos gatos com DRC. Os gatos com leucocitose por neutrofilia e desvio à esquerda regenerativo foram incluídos no grupo dos animais com leucograma inflamatório agudo. Quando a demanda tecidual por neutrófilos é superior à capacidade de reserva da medula óssea, o pool de neutrófilos maduros esgota-se e os neutrófilos imaturos são liberados para a circulação, ocorrendo o desvio à esquerda. No gato, o desvio à esquerda é considerado clinicamente significativo

quando neutrófilos imaturos excedem 500 - 1000 bastonetes/ $\mu$ L, com uma contagem de leucócitos totais normais ou elevados (VALENCIANO et al., 2010).

O desvio para a esquerda pode ser regenerativo ou degenerativo, sendo o regenerativo definido como uma leucocitose neutrofílica em que o número de neutrófilos imaturos não excede o número de neutrófilos segmentados. O desvio à esquerda degenerativo indica que a medula óssea não pode atender a demanda tecidual de neutrófilos (JAIN, 1993). Nesse estudo observou-se apenas desvio à esquerda regenerativo.

- **Inflamação crônica**

O leucograma inflamatório crônico foi a alteração leucocitária mais prevalente no grupo dos doentes, ocorrendo em 5/30 (16,66%) dos animais e nos portadores de DRC em 4/17 (23,52%).

Normalmente o leucograma inflamatório crônico é caracterizado por neutrofilia e linfocitose indicando que a liberação desses neutrófilos pela medula óssea excede a emigração dos mesmos nos tecidos, refletindo a capacidade da medula óssea em combater o agente agressor. Na inflamação estabelecida, a neutrofilia persistente indica que a liberação de neutrófilos maduros da medula óssea é maior que o uso nos tecidos. A linfocitose ocorre devido ao estímulo crônico por antígeno que causa a proliferação de linfócitos. Na medula óssea geralmente há hiperplasia granulocítica (VALENCIANO et al., 2010).

O fato de ser observada maior prevalência do leucograma inflamatório crônico no grupo dos gatos doentes pode estar relacionado com a condição sanitária desses animais, porque a maioria era gatos de abrigos, resgatados, sem acompanhamento veterinário periódico.

Normalmente a doença renal crônica tem curso longo e vários estágios que podem variar em função do tempo, portanto nesse grupo também foi observado diferentes alterações leucocitárias. As principais alterações foram o estresse crônico em 5/17 (29,41%) e a inflamação crônica em 4/17 (23,52%), representando mais de 50% das alterações desse grupo.

- **Linfopenia**

A linfopenia ocorreu em 3/30 (10,00%) dos doentes e em 2/17 (11,76%) dos portadores de DRC. A linfopenia é reconhecida por uma redução absoluta de linfócitos a uma quantidade menor que 1.500 linfócitos/ $\mu$ L de sangue em gatos adultos ou menos de 2.500 linfócitos/ $\mu$ L de sangue em gatos jovens (HALL, 1994; LATIMER, 1995).

A causa mais frequente de linfopenia é induzida por corticoide, outras causas incluem infecções virais, septicemia, endotoxemia, neoplasias, doenças cardiovasculares e gastrointestinais (VALENCIANO et al., 2010).

- **Neutropenia**

A neutropenia ocorreu em 1/30 (3,33%) dos gatos doentes, tal alteração caracteriza-se por um valor  $<$  2.500 neutrófilos/ $\mu$ L, podendo resultar de várias causas e mecanismos (HALL, 1994).

Os mecanismos de neutropenia são o maior uso e destruição dos neutrófilos nos tecidos do que a produção na medula óssea; diminuição da produção pela medula óssea e liberações dos neutrófilos; redistribuição e sequestro de neutrófilos (VALENCIANO et al., 2010).

- **Eosinofilia**

A eosinofilia ocorreu em 1/30 (3,33%) dos gatos doentes e nos portadores de DRC em 1/17 (5,88%). No grupo dos doentes, em 2/30 (6,66%) verificou-se eosinofilia associada à inflamação crônica e 1/30 (3,33%) eosinofilia associada com leucograma inflamatório agudo. Em ambos os casos, os animais apresentavam infecção por parasita intestinal.

Algumas causas de eosinofilia incluem hipersensibilidade ou lesões inflamatórias (gastroenterite ulcerativa, alergia alimentar, dermatite, atopia, ceratite eosinofílica, complexo eosinofílico granulomatoso felino, asma brônquica), parasitas (endo e ectoparasitas), neoplasias (FeLV, carcinomas, linfomas malignos, doença mieloproliferativa), síndrome idiopática hipereosinofílica, hipertireoidismo e

hipoadrenocorticismo (CENTER, 1991; BORTNOWSKI, 1992; HALL, 1994; LATIMER, 1995; LAPOINTE, 1997).

- **Monocitose**

A monocitose ocorreu em 2/30 (6,66%) dos doentes, sendo caracterizada por uma contagem absoluta de monócitos > 850 células/uL. Essa alteração inespecífica ocorre em aproximadamente 11% do leucograma de gatos hospitalizados (LATIMER, 1995).

Muitas condições podem resultar em monocitose, incluindo inflamação aguda e crônica, destruição tecidual e neutrofilia. Algumas causas de monocitose são: trauma, lesões relacionadas com supuração, necrose, inflamação piogranulomatosa, hemólise, hemorragia, neoplasia e doença imunomediada (VALENCIANO et al., 2010).

- **Estresse crônico**

Nos portadores de DRC, em 5/17 (29,41%) dos gatos verificou-se leucograma de estresse crônico (neutrofilia e linfopenia). Entretanto no grupo dos gatos doentes não houve nenhum animal com esse tipo de leucograma.

O estresse desencadeia respostas hormonais que alteram o número dos leucócitos (ENGLER et al., 2004; LEANDRO et al., 2006; FAM, A. L. P. D'A. et al., 2010). Os portadores de doença renal crônica apresentam com certa frequência lesão em múltiplos órgãos, desconforto, dor e uremia, condições que podem estar associadas ao estresse crônico.



### 1.3.3 Parâmetros Bioquímicos

Os resultados dos parâmetros bioquímicos séricos e proteinograma dos gatos saudáveis, doentes e portadores de DRC são apresentados na tabela 3.

TABELA 3 - PARÂMETROS BIOQUÍMICOS SÉRICOS E PROTEINOGRAMA DOS GATOS SAUDÁVEIS (G1) DOENTES (G2) PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA (G3)

Perfil/Grupo	Saudáveis	Doentes	DRC
Ureia (mg/dL)	48,46 ± 15,39a	53,05 ± 16,61a	<b>255,39 ± 246,80b</b>
Creatinina (mg/dL)	1,18 ± 0,35a	0,99 ± 0,42a	<b>3,96 ± 2,83b</b>
ALT <sup>1</sup> (UI/L)	55,09 ± 4,55a	79,02 ± 65,65a	75,19 ± 65,37a
GGT <sup>2</sup> (UI/L)	4,09 ± 4,55a	2,85 ± 2,55a	4,30 ± 2,14a
FA <sup>3</sup> (UI/L)	37,57 ± 18,25a	31,77 ± 20,19a	36,04 ± 40,87a
Glicose (mg/dL)	76,96 ± 0,40a	80,29 ± 32,67a	161,45 ± 170,28a
Albumina (g/dL)	3,20 ± 0,40a	2,93 ± 0,58a	3,09 ± 0,90a
Globulina (g/dL)	3,50 ± 1,10a	4,38 ± 1,20b	4,45 ± 1,83ab
Proteína Total (g/dL)	6,70 ± 0,88a	7,27 ± 1,26ab	7,6 ± 1,82b

ALT<sup>1</sup>: alanino aminotransferase; GGT<sup>2</sup>: gamaglutamiltransferase; FA<sup>3</sup>: fosfatase alcalina

\* Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si (p < 0,05)

#### a) Ureia e creatinina

A concentração da creatinina plasmática foi 1,18 ± 0,35 mg/dL no G1, 0,99 ± 0,42 mg/dL no G2 e 3,96 ± 2,82 mg/dL no G3. Os portadores de DRC apresentaram em média valores de ureia e creatinina mais elevados, diferindo estatisticamente (p < 0,05) do grupo G1 e G2. Houve correlação moderada positiva entre creatinina e ureia (r 0,87 p < 0,05) e correlação moderada negativa da ureia e creatinina com a densidade urinária (r - 0,53 p < 0,05; r - 0,57 p < 0,05), respectivamente.

O valor da creatinina sérica considerada normal para gatos é de 0,6 a 1,6 mg/dL, sendo esse valor referencial estabelecido pela IRIS para gatos saudáveis (LEES, 2004; KANECO et al., 2008). DiBartola (1997) descreve que os valores normais da creatinina variam de 0,8 mg/dL a 1,8 mg/dL, enquanto Barsanti et al. (2004) afirmam que são menores que 1,7 mg/dL. Nesse trabalho todos os gatos saudáveis apresentaram creatinina sérica menor que 1,6 mg/dL.

Considerando o valor da creatinina (> 1,6 mg/dL) utilizado para classificar os gatos em azotêmicos, tal como afirma Lees (2004) e de acordo com o sistema de classificação da função renal proposto pela IRIS, nos portadores de DRC, 1 gato

(5,88%) encontrava-se no estágio I, 7 (41,17%) no estágio II, 6 (35,29%) no estágio III e 3 (17,64%) no estágio IV (TABELA - 4).

TABELA 4 - ESTADIAMENTO DA FUNÇÃO RENAL NOS GATOS COM DRC (G3) DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DA IRIS

<b>Estágio</b>	<b>Creatinina</b>	<b>(%)</b>
<b>I</b>	< 1,6 mg/dL	1 (5,88%)
<b>II</b>	1,6 – 2,8 mg/dL	7 (41,17%)
<b>III</b>	2,9 – 5,0 mg/dL	6 (35,29%)
<b>IV</b>	> 5,0 mg/dL	3 (17,64%)

A maioria dos gatos com DRC encontrava-se na fase II, tal fato está associado ao início dos sinais clínicos percebidos pelos proprietários, quando recorrem ao auxílio veterinário. Em estudo epidemiológico recente, a maioria dos gatos se encontrava na fase II da DRC, de acordo com o estadiamento da função renal pela IRIS. Observou-se ainda que à medida que o grau de classificação aumentava o número de animais do estudo diminuía em consequência de óbitos, tal como se observou em estudo recente (AFONSO, 2012). Em nosso estudo, todos os gatos que estavam no estágio IV foram a óbito.

A menor quantidade de gatos encontrados na fase I da DRC pode ser decorrente da ausência de azotemia e sinais clínicos, pois os proprietários levam seu animal ao veterinário em uma fase mais evoluída da doença, o que contribui para que o diagnóstico nessa fase seja bem menor.

Sendo a DRC de caráter progressivo e com disfunção renal proporcional a sua gravidade, é fundamental a diferenciação entre seus estágios com a finalidade de se estabelecer condutas terapêuticas apropriadas, a fim retardar a progressão da doença, melhorar a qualidade e aumentar a expectativa de vida, além de reduzir as complicações inerentes a sua evolução (POLZIN et al., 2008).

Embora o aumento da creatinina no sangue reflita uma diminuição da taxa de filtração glomerular (SILVEIRA, 1988; MELCHERT et al., 2007), a fundamentação nos resultados da ureia e creatinina não é recomendado para a avaliação de lesão renal precoce pois tais parâmetros apresentam sensibilidade pobre e geralmente permanecem inalterado até que aproximadamente 70% da função renal seja perdida, além de sofrer alteração por fatores extra-renais (KIRSZTAJN, 2009).

Nesse sentido, os parâmetros urinários podem contribuir para uma investigação mais precoce das alterações renais.

Considera-se o exame urinário uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico veterinário. Sendo a urina um líquido tissular comparável à biópsia do sistema urinário conforme preconizado por Silveira (1988), Sodikoff (1996), Pacheco (1998), justifica-se a sua análise na avaliação renal em gatos.

### 1.3.4 Parâmetros Urinários

Os exames urinários de avaliação renal incluíram: urinálise, com ênfase em densidade e proteinúria; relação proteína creatinina urinária; microalbuminúria; atividade das enzimas gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina urinária, e suas relações pela creatinina urinária (TABELA 5).

TABELA 5 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS PARÂMETROS URINÁRIOS NOS GATOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3)

Parâmetro	Saudáveis	Doentes	DRC
<b>DU<sup>1</sup></b>	1052,00 ± 6,67a	1048,00 ± 14,81a	<b>1017,00 ± 7,05b</b>
<b>Pu<sup>2</sup></b>	18,90 ± 10,04a	23,00 ± 12,34a	<b>15,50 ± 12,02b</b>
<b>Cru<sup>3</sup></b>	276,70 ± 114,64a	209,60 ± 93,71a	<b>57,20 ± 49,27b</b>
<b>RPC<sup>4</sup></b>	0,07 ± 0,04a	0,10 ± 0,06a	<b>0,40 ± 0,33b</b>
<b>Prot<sup>5</sup></b>	30,00 ± 24,25a	27,50 ± 25,75a	<b>57,90 ± 36,44b</b>
<b>MA<sup>6</sup></b>	<b>0,00 ± 0,41a</b>	<b>1,00 ± 1,12b</b>	<b>2,30 ± 1,15c</b>
<b>GGTu<sup>7</sup></b>	11,54 ± 13,18ab	17,50 ± 16,02a	7,90 ± 5,27b
<b>GGTu/Cru<sup>8</sup></b>	<b>0,06 ± 0,10a</b>	0,10 ± 0,18b	0,20 ± 0,18b
<b>Fau<sup>9</sup></b>	<b>17,27 ± 17,11a</b>	37,50 ± 40,36b	51,70 ± 71,07b
<b>Fau/Cru<sup>10</sup></b>	<b>0,13 ± 0,21a</b>	0,30 ± 0,43b	1,10 ± 1,07b

DU<sup>1</sup>: Densidade urinária; Pu<sup>2</sup>: Proteína urinária; Cru<sup>3</sup>: Creatinina urinária; RPC<sup>4</sup>: Relação proteína/creatinina urinária; Prot<sup>5</sup>: Proteína avaliada pela fita colorimétrica; MA<sup>6</sup>: Microalbuminúria; GG Tu<sup>7</sup>: Gamaglutamiltransferase urinária; GG Tu/Cru<sup>8</sup>: Relação gamaglutamiltransferase/creatinina urinária; Fau<sup>9</sup>: Fosfatase alcalina urinária; Fau/Cru<sup>10</sup>: Relação fosfatase alcalina/creatinina urinária.

\* Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si (p < 0,05).

### **a) Densidade Urinária**

A densidade urinária no grupo dos saudáveis foi de  $1.052 \pm 6,67$ , nos doentes  $1.048 \pm 14,81$  e nos portadores de DRC  $1.017 \pm 7,05$ . Não houve diferença estatística significativa entre o grupo G1 e G2, porém o G3 diferiu estatisticamente dos demais ( $p < 0,05$ ).

Cinco gatos saudáveis e 10 doentes apresentaram valores de densidade acima do considerado normal para a espécie (1.035 a 1.060) (AMADOR, 2009). Em estado de privação de água, a densidade pode ser de 1.080 (BUSH, 1999), porém nesse estudo não houve restrição de água aos animais e mesmo assim alguns tiveram urina com densidade mais elevada.

A densidade urinária dos gatos com DRC teve média de  $1.017 \pm 7,05$  semelhante ao valor encontrado por Castro (2009) que foi de  $1.016 \pm 0,01$ . Essa densidade comprova a incapacidade de concentração urinária observada nesses animais (Di BARTOLA et al., 1997; ELLIOT et al., 2004; SYME et al., 2006; KING et al., 2007). A isostenúria como marcador urinário reflete a inabilidade renal em concentrar a urina, sendo uma das primeiras manifestações clínicas da DRC (McGROTTY, 2008).

### **b) Exame Químico (Proteína)**

A proteína avaliada pela fita reagente urinária variou de 0 mg/dL a 30 mg/dL nos saudáveis e doentes, e de 15 mg/dL a 100mg/dL nos portadores de DRC. Na tira reativa, um resultado de 1+ (30 mg/dl) é considerado normal na urina com uma  $DU \geq 1.035$ , entretanto qualquer resultado em uma amostra com  $DU \leq 1.035$  é potencialmente anormal. Isso ocorre com frequência, pois a fita colorimétrica não considera a densidade urinária (GRAUER, 2007; SYME, 2009).

Resultados falsos positivos são mais frequentes em gatos do que em cães (GRAUER, 2007). Todavia, é impossível determinar se o paciente é proteinúrico, o que limita o teste como meio de triagem em gatos (SYME, 2009). Pelo efeito de interferência da densidade urinária e ausência de diferença estatística entre saudáveis e doentes, a fita reagente urinária não foi confiável como método de identificação de lesão renal precoce. No entanto, foi importante na avaliação da

proteinúria nos gatos com DRC, conforme recomendado por Grauer (2007) para os casos em que há risco de hipoalbuminemia sistêmica, cujos resultados geralmente são de 3+ (100mg/dl) ou acima desse valor.

### c) Relação Proteína Creatinina Urinária (RPC)

Considerando os resultados da RPC, no G1 não houve proteinúrico (RPC > 0,4), nem suspeitos de ser proteinúrico (RPC 0,2 - 0,4). No G2, também não houve nenhum gato proteinúrico, porém 2/30 (6,66%) apresentaram RPC entre 0,2 – 0,4. No G3, 5/17 gatos (29,4%) foram proteinúricos, 7/17 (41,2%) foram suspeitos e 5/17 (29,4%) não foram proteinúricos de acordo com os critérios de estadiamento da função renal da IRIS (LEES, 2004) (TABELA - 6).

TABELA 6 – SUBESTADIAMENTO DA FUNÇÃO RENAL DE GATOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3) COM BASE NA RELAÇÃO PROTEÍNA CREATININA URINÁRIA (RPC)

Grupos	NP <sup>1</sup>	PL <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
	(RPC < 0,2)	RPC (0,2 - 0,4)	(RPC > 0,4)
Saudáveis	23 (100%)	0	0
Doentes	28 (93,3%)	2 (6,6%)	0
Renais	5 (29,4%)	7 (41,2%)	5 (29,4%)

NP<sup>1</sup>: Não proteinúrico; PL<sup>2</sup>: Proteinúrico no limite/suspeito; P<sup>3</sup>: Proteinúrico

Os valores da RPC para gatos saudáveis variam de 0,13 a 0,16 (ADAMS et al., 1992; SYME et al., 2006; CASTRO et al., 2009). No presente estudo verificou-se RPC < 0,2 nos gatos saudáveis.

Os gatos com DRC apresentaram RPC bastante variável e, à semelhança do que já havia sido previamente descrito, aproximadamente um terço dos gatos com DRC são proteinúricos (RPC > 0,4) (CASTRO et al., 2009).

No gato, uma razão (RPC > 0,4) é aceito como anormal (LESS, 2004), porém atualmente discute-se qual nível de proteinúria deve ser considerado normal e qual nível poderá estar relacionado com a progressão da doença renal (GRAUER, 2007). Se considerarmos os gatos com RPC entre 0,2 - 0,4 como proteinúricos, a incidência é de 50% nos gatos com DRC. Todavia ainda há 50% dos portadores de DRC, não proteinúricos, mesmo considerando uma RPC entre 0,2 e 0,4.

Sendo a DRC a forma mais comum de doença renal em gatos, a proteinúria além de marcador de lesão renal, é citada entre os vários fatores de progressão da doença em cães (JACOB et al., 2005) e em gatos (SYME et al., 2006). Com a perda progressiva dos néfrons na DRC ocorre aumento da taxa de filtração glomerular e esclerose glomerular desencadeando a proteinúria (BRENNER et al., 1996).

A persistência da proteinúria associada ao sedimento urinário normal, ou acompanhada pela formação de depósitos de hialina, é fortemente sugestiva de doença glomerular (GRAUER, 2007). Porém a proteinúria tende a diminuir com a progressão da doença e nos estágios mais avançados torna-se menos frequente (LITSTER, 2011).

Nos portadores de DRC a proteinúria apareceu em 5/17 (29,4%) dos gatos, resultado semelhante ao encontrado por Castro (2009). Observou-se que 12/17 (70,6%) dos gatos com DRC não foram proteinúricos, mas apresentavam densidade baixa e microalbuminúria, portanto questiona-se qual o nível da proteinúria está relacionada com a progressão da DRC.

#### **d) Microalbuminúria**

Em apenas um gato do G1 (4,34%), 16 gatos do G2 (53,33%) e 15 do G3 (88,23%), verificou-se microalbuminúria. Porém nenhum saudável e doente (0%), e apenas cinco gatos portadores de DRC (29,4%) foram proteinúricos.

A microalbuminúria diferiu estatisticamente ( $p < 0,05$ ) entre os grupos G1, G2 e G3 sendo mais prevalente nos portadores de DRC, doentes e saudáveis, respectivamente. Houve correlação moderada da MA com RPC ( $r 0,64$   $p < 0,05$ ) e correlação fraca da MA com a proteinúria avaliada pela fita colorimétrica “*dipsticks*” ( $r 0,30$   $p < 0,05$ ). Essa correlação fraca pode estar associada à ausência de especificidade para a albumina nos exames da fita urinária (GRAUER, 2007).

O único gato microalbuminúrico do G1 apresentou  $RPC < 0,2$  classificando-se como não proteinúrico segundo os critérios da IRIS. O mesmo era jovem e não havia nenhuma outra condição que indicasse doença renal ou do DTUI. A incidência da microalbuminúria no G1 foi menor que a relatada por Mardell e Sparkes (2006), que encontraram MA em aproximadamente 10% dos gatos saudáveis.

No G2, embora não houvesse proteinúrico, mais de 50% dos gatos desse grupo apresentaram microalbuminúria persistente. Nesse sentido, a RPC não foi confiável na detecção de lesão renal precoce nos gatos doentes. A maior porcentagem de gatos com MA em relação à RPC pode estar relacionada à maior sensibilidade e especificidade do “E.R.D Health Screen feline urine test” em detectar menor concentração de albumina urinária (GRAUER, 2007, AMADOR 2009, KIRSZTAJN, 2009).

Observou-se uma grande variedade de gatos doentes com microalbuminúria, todavia não houve diferença estatística significativa ( $p > 0,05$ ) entre as diversas categorias de doenças no aparecimento da MA. As razões podem estar relacionadas com os diferentes mecanismos fisiopatológicos e/ou severidade das afecções. Nos subgrupos anêmicos, não anêmicos, e nos diferentes tipos de leucogramas também não houve diferença estatística, demonstrando que tais grupos foram igualmente afetados.

Nesse estudo, todos os gatos que tinham diabetes mellitus e DRC apresentaram microalbuminúria persistente 5/5 (100%). Nos estudos de Al-Ghazlat et al. (2011), gatos diabéticos tiveram maior prevalência de microalbuminúria em relação a gatos não diabéticos.

O diabetes mellitus está associado com o desenvolvimento da nefropatia diabética (DN), uma síndrome clínica caracterizada por albuminúria persistente e um declínio da taxa de filtração glomerular (Al - GHAZLAT et al., 2011). A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda a dosagem da albumina urinária no monitoramento renal de pacientes humanos diabéticos, pois a deterioração das funções renais é uma das complicações mais frequentes nesses pacientes (MARESCO et al., 2013).

Tendo em vista a multiplicidade de condições que resultam em MA, na presença de resultado positivo persistente, mesmo não sendo possível identificar a causa subjacente, tal achado apresenta relevância clínica, pois a identificação e o monitoramento da microalbuminúria devem ser realizados em pacientes doentes com risco do desenvolvimento de nefropatia a fim de permitir precoce intervenção terapêutica (MARDELL & SPARKES, 2006).

Considerando que a doença tubulointersticial é mais frequente que a glomerular em gatos e parece estar relacionada com o principal mecanismo

fisiopatológico da falha renal nessa espécie (MINKUS et al., 1994), levantam-se questionamentos se a interpretação da microalbuminúria deve ser a mesma que em humanos e cães, decorrente de alteração glomerular (LESS et al., 2004; MARDELL & SPARKES, 2006).

A microalbuminúria persistente está frequentemente associada à alteração da permeabilidade seletiva glomerular por DRC ou disfunção endotelial, entretanto a reabsorção tubular prejudicada de pequenas quantidades de albumina, que atravessam a barreira de filtração glomerular normal, também pode causar microalbuminúria (LITSTER, 2011).

O aumento progressivo na magnitude da microalbuminúria é susceptível de indicar lesão renal significativa (BROWN, 2003), entretanto não há nenhuma maneira clinicamente aplicável para diferenciar a origem da microalbuminúria decorrente de lesão glomerular ou tubular (GRAUER, 2007).

#### e) Enzimúria

Na tabela abaixo estão apresentados os valores das enzimas urinárias gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina no grupo dos gatos saudáveis (G1), doentes (G2) e portadores de DRC (G3).

TABELA 7 – MÉDIA DA ATIVIDADE DAS ENZIMAS URINÁRIAS NOS GRUPOS DOS SAUDÁVEIS (G1), DOENTES (G2) E PORTADORES DE DRC (G3).

	Saudáveis	Doentes	DRC
GGTu <sup>1</sup>	11,54 ± 13,18ab	17,50 ± 16,02a	7,90 ± 5,27b
GGTu/Cru <sup>2</sup>	<b>0,06 ± 0,10a</b>	0,10 ± 0,18b	0,20 ± 0,18b
Fau <sup>3</sup>	<b>17,27 ± 17,11a</b>	37,50 ± 40,36b	51,70 ± 71,07b
Fau/Cru <sup>4</sup>	<b>0,13 ± 0,21a</b>	<b>0,30 ± 0,43b</b>	<b>1,10 ± 1,07c</b>

GGTu<sup>1</sup>: Gamaglutamiltransferase urinária; GGTu/Cru<sup>2</sup>: Relação gamaglutamil transferase/creatinina urinária; Fau<sup>3</sup>: Fosfatase alcalina urinária; Fau/Cru<sup>4</sup>: Relação fostatase alcalina urinária/creatinina urinária

\* Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si (p < 0,05).

No G1, o valor da GGT urinária variou de 1,1 – 60,8 UIL<sup>-1</sup>, no G2 de 2,0 a 85,1 UIL<sup>-1</sup> e no G3 entre 1,8 a 17,3 UIL<sup>-1</sup>. Nos estudos de Fonseca et al. (2012), os valores da GGTu em gatos saudáveis foi de 8,30 a 47,20 U/l em única amostra de urina, e Uechi et al. (1998) encontrou valor de 12 - 159 U/L em amostras de 4h, e de



30,7 - 85,1 U/L na urina de 24h. Em cães, De Schepper et al. (1989) encontraram valores basais da GGTu entre 13 a 92 U/l.

A média da GGTu no G1 foi de  $11,54 \pm 13,18$ ; no G2 de  $17,50 \pm 16,02$  e no G3  $7,90 \pm 5,27$ . Não houve diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) entre saudáveis e doentes nem entre saudáveis e portadores de DRC. Portanto seu uso isolado como marcador de lesão renal não é recomendado nas condições desse estudo.

A relação gama glutamil transferase/creatinina urinária (GGTu/Cru) no G1 variou de 0,00 a  $0,50 \text{ UIL}^{-1}/\text{mg/dL}$ , no G2 de 0,01 a  $1,07 \text{ UIL}^{-1}/\text{mg/dL}$  e no G3 0,01 a  $0,76 \text{ UIL}^{-1}/\text{mg/dL}$ . As médias foram G1 =  $0,06 \pm 0,10$ ; G2 =  $0,10 \pm 0,18$  e G3 =  $0,2 \pm 0,18$ . Na relação GGTu/Cru houve diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) entre saudáveis e doentes, e entre saudáveis e portadores de DRC.

Considerando que a taxa de excreção da creatinina é relativamente constante, ao se estabelecer a relação da enzima pela creatinina urinária, despreza-se o efeito da flutuação do volume urinário que contribui para o aumento ou diminuição no valor da enzima urinária (RIVERS et al., 1996).

Segundo Braun & Lefebvre (2008), o aumento na atividade da GGT urinária reflete lesão na borda em escova dos túbulos proximais antes mesmo da diminuição da taxa de depuração da creatinina.

Nos estudos de Fonseca et al. (2012), a GGT urinária mostrou-se sensível como marcador precoce de lesão tubular renal aguda induzida experimentalmente pelo uso de prednisona em gatos.

De acordo com Menezes et al. (2010), a atividade da GGT urinária foi mais sensível em detectar lesão tubular aguda que outro exame urinário de rotina, em cães com isquemia e reperfusão renal.

Há carência de estudos que avaliem a atividade da GGT urinária nas diferentes situações clínicas, em geral os estudos são direcionados para casos específicos, principalmente na avaliação de nefrotoxicidade induzida por fármacos (MENEZES et al., 2010).

A atividade da FAu no grupo dos gatos saudáveis variou entre 8,5 - 92,5  $\text{UIL}^{-1}$ , nos doentes entre 11,6 a 188  $\text{UIL}^{-1}$  e nos portadores de DRC entre 10,3 a 242,1  $\text{UIL}^{-1}$ . As médias foram no G1 =  $17,27 \pm 17,11$ ; G2 =  $37,50 \pm 40,36$  e G3 =  $51,7 \pm$

71,07. Houve diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) entre o G1 e G2 e entre os grupos G1 e G3.

Em média doentes e portadores de DRC não diferiram entre si, todavia considerando que os portadores de DRC apresentam alteração da membrana glomerular, o aumento da enzima é questionável, pois enzimas sistêmicas podem ultrapassar a barreira glomerular lesionada. Segundo Loeb (1998), devido ao tamanho molecular, enzimas séricas tendem a não passar para a urina na ausência de lesão glomerular, porém podem passar livremente quando há alterações na barreira de filtração glomerular.

A relação da fosfatase alcalina/creatinina urinária (FAu/CrU) nos saudáveis foi de  $0,02 - 1,0 \text{ UIL}^{-1}$ , nos doentes  $0,05$  a  $1,6 \text{ UIL}^{-1}$  e nos gatos com DRC  $0,05$  a  $4,6 \text{ UIL}^{-1}$ . As médias foram  $G1 = 0,13 \pm 0,21$ ;  $G2 = 0,30 \pm 0,43$  e  $G3 = 1,1 \pm 1,07$ . Houve diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ) entre os três grupos.

Observou-se importante variação da GGT e FA urinária entre os indivíduos, com valores discrepantes que alteraram a média final. Esses achados são compatíveis aos encontrados por Rivers et al. (1996) e Fonseca et al. (2012) sobre a sensibilidade da atividade de GGT urinária como marcador de lesão renal.

Não houve correlação entre GGTu e FAu, significando portanto que ambas podem se alterar de forma independente. Além disso, a elevação de uma única enzima é de valor diagnóstico limitado na detecção de dano renal, porque aumentos espúrios das enzimas urinárias foram observados em cães saudáveis (CLEMO, 1998, VIANNA, 2006).

Portanto, na avaliação de alteração renal recomenda-se a quantificação de várias enzimas em diferentes períodos visando compensar a variação normal da enzima e identificar potencial seletividade do sítio anatômico da lesão (CLEMO, 1998).

Considerando os resultados, ao interpretar a atividade das enzimas urinárias outros parâmetros de avaliação renal devem ser analisados conjuntamente, pois as diversidades de afecções podem agir por diferentes mecanismos fisiopatológicos, podendo ou não resultar em lesão tubular aguda, para qual se recomenda a quantificação das enzimas GGTu e FAu.

## 1.4 CONCLUSÃO

Os gatos doentes apresentaram maior prevalência de anemia do que os portadores de doença renal crônica e o tipo leucocitário mais prevalente nos doentes foi o leucograma inflamatório crônico. No grupo dos portadores de DRC, o leucograma de estresse crônico foi a classificação leucocitária mais encontrada.

Na avaliação bioquímica sanguínea dos gatos doentes, a enzima alanina aminotransferase foi a mais frequentemente alterada e nos portadores de doença renal crônica a ureia e creatinina representaram as maiores alterações bioquímicas.

Um grande número de gatos doentes com valor de ureia, creatinina, densidade urinária e relação proteína creatinina urinária dentro do padrão de normalidade, apresentaram microalbuminúria persistente. Nesse sentido, a avaliação da microalbuminúria foi mais sensível na detecção de alteração renal incipiente e pode ser utilizada de forma complementar para o monitoramento renal de gatos acometidos por doenças sistêmicas.

Nas condições desse estudo, as enzimas urinárias GGTu e FAu não foram eficientes na identificação de alteração renal devido à baixa sensibilidade e grande variação nos valores.

## REFERÊNCIAS

ADAMS L. G. et al. Correlation of urine protein/creatinine ratio and 24-hour urinary protein excretion in normal cats and cats with surgically induced chronic renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, p. 36-40, 1992.

AFONSO, A. R. C. **Estadiamento da Insuficiência Renal Crônica em 100 felinos, na Região de Lisboa**. Lisboa, 2012. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

AI – GHAZLAT A. S.; LANGSTON, C. E.; GRECO, D. S.; REINE, N. J.; MAY, S. N. The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with diabetes mellitus. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 154-157, 2011.

AMADOR, S. M. S. **Doença Renal Crônica Idiopática Felina**. Lisboa, 2009. 162 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Técnica de Lisboa.

BARSANTI, J. A.; LEES, G. E.; WILLARD, M. D.; GREEN, R. A. Urinary Disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**. 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, Cap. 7, p. 135-164, 2004.

BORTNOWSKI, H. B.; ROSENTHAL, R. C. Gastrointestinal mast cell tumors and eosinophilia in two cats. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 28, p. 271-275, 1992.

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P. Kidney function and damage. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, 6.ed. New York: Academic, p. 485, 2008.

BRENNER, B. M.; LAWLER, E. V.; MACKENZIE, H. S. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. **Kidney International**, v. 49, p. 1774-1777, 1996.

BROWN, S. A.; FINCO, D. R. et al. Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency. **American Journal Veterinary Research**, v. 64, p. 321, 2003.

BUSH, B. M. **Interpretação das Análises Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais**. Ediciones Harcourt, S. A, 1999, 616 p.

CASTRO, M. C. N.; MARCELLO, G. C. G.; ALENCAR, N. X.; FERREIRA, A. M. R. Avaliação da relação proteína-creatinina urinária em gatos com doença renal crônica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 8, p. 605-609, 2009.

CENTER, S. A.; RANDOLPH, J.F. Eosinophilia. In: **Consultations in Feline Internal Medicine**. Philadelphia: WB Saunders, 1991, p. 349-358.

CLEMO, F. A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. **Toxicologic Pathology**, Thousand Oaks, v. 26, n. 1, p. 29-32, 1998.

COUTO, C. G.; NELSON, R. W. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

DE SCHEPPER, J., DE COCK, I., CAPIAU, E. Urinary gama glutamil transferese and the degree of renal dysfuhction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**, v. 46, p. 396-400, 1989.

DiBARTOLA, S. P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da afecção renal. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária, Moléstias do cão e do gato**. 4 ed. São Paulo: Manole, Cap. 132, p. 2355-2373, 1997.

ELLIOTT, J.; BROWN, S. **Pocket Guide to Renal Disease in the Dog and Cat**. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited, 2004.

ENGLER, H. et al. Effects of social stress on blood leukocyte distribution: the role of alfa and beta-adrenergic mechanisms. **Journal of Neuroimmunology**, v. 156, p. 153-162, 2004.

FAM, A. L. P. D'A. et al. Alterações no leucograma de felinos domésticos (*Felis catus*) decorrentes de estresse agudo e crônico. **Revista Acadêmica Ciências Agrárias e Ambientais**, v. 8, n. 3, p. 299-306, 2010.

FONSECA, L. A. et al. Nefrotoxicidade da prednisona em felinos. **Ciência Animal Brasileira**, v.13, n. 3, p. 353-358, 2012.

GRAUER, G. F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. **Veterinary Clinics Small Animals**, v. 37, p. 283-295, 2007.

GRAUER, G. F. Proteinuria: measurement and interpretation. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, 2011.

HALL, R. L . Interpreting the leukogram. In: **Consultations in Feline Internal Medicine**, 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p. 489-494.

IRIS – **International Renal Interest Society**. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com>. Acesso em 10/01/2014.

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**, v. 226, p. 393-400, 2005.

JAIN, N. C. Interpretation of leukocyte parameters. In: **Essentials of Veterinary Hematology** . Philadelphia: Lea & Febiger, 1993 p. 295-306.

KANEKO J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. 2008. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, 5. ed. Academic, 904 p.

KING, J. N.; TASKER, S.; GUNN-MOORE, D. A.; STREHLAU, G. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 906-916, 2007.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação de função renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 3, p.14-20, 2009.

LAPOINTE, J. M.; HIGGINS, R. J.; KORTZ, G. D.; et al. Intravascular malignant T – cell lymphosarcoma (malignant angioendotheliomatosis) in a cat. **Vet Pathol**, v. 34, p. 247-250, 1997.

LATIMER, K. S. Leukocytes in health and disease. In: ETTINGER, S. J.; FELMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat**. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p. 1892-1929.

LEANDRO, C. G. et al. Efeito da L-glutamina sobre o perfil leucocitário e a função fagocítica de macrófagos de ratos estressados. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 4, p. 437-444, 2006.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics Small Animal**, v. 34, p. 867-885, 2004.

LITSTER, A. L. Chronic kidney disease in cats: An ounce of prevention is worth a pound of cure. **The Veterinary Journal**, v. 190, p. 301-302, 2011.

LOEB, W. F. The measurement of renal injury. **Toxicologic Pathology**, v. 26, n.1, p. 26-28, 1998.

MARDELL, E. J.; SPARKES, A. H. Evaluation of a commercial in-house test kit for the semi-quantitative assessment of microalbuminuria in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, p. 269-278, 2006.

MARESCO, R. N. et al. Diabetic nephropathy: Traditional to proteomic markers **Clinica Chimica Acta**, v. 421, p. 17-30, 2013.

McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **In Practice**, v. 30, p. 502-507, 2008.

MELCHERT, A.; LAPOSY, C. B.; MOTTA, Y. P.; GARCIA, A. C. F. Z. Gama - glutamil transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. **Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia**, v. 10, n. 2, p. 111-116, 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**, v. 30, n. 2, p. 108-114, 2010.

MINKUS, G. et al. Evaluation of renal biopsies in cats and dogs e histopathology in comparison with clinical data. **Journal of Small Animal Practice**, v. 35, p. 465-472, 1994.

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S.; HERRGESELL, E. J.; WISNER, E. R. Urinary Tract. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**, Philadelphia: Saunders, 2. ed, p.158-191, 2002.

PACHECO, G. R. **Exame de Urina em Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Edur, 1998. 129 p.

POLZIN, D. J. **Diagnosing & Staging Kidney Disease in Dogs and Cats**, 2008. Disponível em: <[www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf](http://www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf)>. Acesso em: 12/03/2014.

RIVERS, B. J. 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 Animal Hospital Association**, v. 32, n. 4, p. 323-336, 1996.

SILVEIRA, J. M. Urinálise Clínica. **Patologia Clínica Veterinária: Teoria e Interpretação**, 1. ed, Rio de Janeiro: Guanabara, p. 67-85, 1988.

SODIKOFF, H. C. **Pruebas Diagnósticas y de Laboratorio en las Enfermedades de Pequeños Animales**. Madrid: Mosby, p. 46-54, 1996.

SYME, H. M.; MARKWELL, D. P.; ELLIOT, J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 528-535, 2006.

SYME, H. Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 211-218, 2009.

UECHI, M. et al. The circadian variation of urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in clinically healthy cats. **Journal Veterinary Medicine Science**, v.60, n.9, p.1033-1034, 1998.

VALENCIANO, C. A.; DECKER, S. L.; COWELL, L. R. Interpretação de respostas de leucócitos felinos. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J.; SCHALM, O. W. (Eds.) **Schalm's Veterinary Hematology**, 6. ed, Wiley-Blackwell, Ames (IA), Cap. 49, p. 335, 2010

VIANNA, P. T. G. Marcadores biomoleculares da insuficiência renal, In: CAVALCANTE, I. L., CANTINHO, F. A. F.; ASSAD, A. **Medicina Perioperatória**, Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2006. p. 57-61.

## **2 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As doenças sistêmicas podem desencadear alterações renais e o diagnóstico em fase inicial pode prevenir o desenvolvimento da doença renal. É de fundamental importância a detecção de alterações renais em estágio inicial, antes da elevação das enzimas ureia e creatinina.

A avaliação da microalbuminúria foi o método mais confiável na detecção de injúria renal precoce antes da alteração de outros parâmetros considerados padrão ouro na avaliação renal. Esse método pode ser usado de forma complementar para a identificação de alteração renal incipiente e monitoramento visando à elaboração de cuidados preventivos, tratamento clínico e orientação prognóstica.

Mais pesquisas epidemiológicas devem ser realizadas para estudar a associação da microalbuminúria em maior número de categorias etiológicas de doenças, como infecciosas, hormonais, imunológicas, genéticas e nutricionais, para melhor compreensão das injúrias renais desencadeadas por afecções sistêmicas.