

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**EXAMES LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO DA DOENÇA RENAL
EM CÃES E GATOS**

PÂMELA SILVA

SÃO PAULO

2012

PÂMELA SILVA

**EXAMES LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO DA DOENÇA RENAL
EM CÃES E GATOS**

“Trabalho de conclusão de curso para obtenção do título de bacharel em medicina veterinária da Universidade de Santo Amaro, sob a orientação da Profª Dra. Elizabeth Bohland”.

SÃO PAULO

2012

PÂMELA SILVA

EXAMES LABORATORIAIS PARA DETECÇÃO DA DOENÇA RENAL EM CÃES E GATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro, sob a orientação da Prof^a. Dr.^a Elizabeth Bohland.

Área de Patologia Clínica.

Banca Examinadora

Nome: _____ Titulação: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Titulação: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Data: __/__/__

Conceito final:

Resumo

Os rins são órgãos fundamentais para a homeostasia do organismo, e em reflexo as suas múltiplas funções é de extrema importância um diagnóstico da alteração da funcionalidade renal. A doença renal tem grande repercussão na medicina humana e veterinária, com isso fazem-se necessários exames rápidos, de baixo custo e que detectem precocemente lesões e/ou redução na função renal. Na veterinária utilizam-se rotineiramente a dosagem de uréia e creatinina sérica ou plasmática, mas estas são pouco específicas e sofrem variações extrarenais, além de serem considerados marcadores tardios, ou seja, seu aumento reflete uma perda considerável da função renal. Dessa maneira, torna-se necessário o conhecimento e utilização de métodos que permitam o diagnóstico precoce da doença renal, tais como, depuração de substâncias exógenas e endógenas, densidade urinária específica, proteinúria, relação proteína:creatinina urinária e microalbuminúria que serão abordados ao longo do trabalho. Nenhum teste laboratorial atualmente disponível na medicina veterinária é completamente eficaz em analisar a função e/ou a lesão renal de forma precisa, portanto é imprescindível o conhecimento e correlação desses testes comuns na rotina laboratorial.

Palavras-chave: Cães. Gatos. Doença renal. Testes laboratoriais.

Abstract

The kidneys are essential organs for the homeostasis of the organism, reflecting its multiple functions, thus the diagnosis of any alteration of kidney function is extremely important. Kidney disease has an important impact on human and veterinary medicine, and so it's necessary to develop a quick and cheap test for an early detection on any alteration on its function. In veterinary medicine serum or plasma urea and creatinine are routinely measured, but these are imprecise and are affected by various extrarenal factors, moreover they are considered late markers, and its increases reflects a considerable loss of renal function. Thus, it becomes necessary knowledge and use of methods that permit the early diagnosis of renal disease, such as cleaning of exogenous and endogenous substances, urine specific gravity, proteinuria, urine protein to creatinine ratio and microalbuminuria will be discussed along the work. No laboratory test currently available in veterinary medicine is quite effective in analyzing the function and / or kidney damage accurately, so it is essential to know and correlation of these common tests in laboratories.

Key-words: Dogs. Cats. Kidney disease. Laboratory tests.

Dedico aos meus pais, Walter e Iracema, aos meus irmãos William e Wilza, e ao meu namorado Rodney, que sempre estiveram me apoiando ao longo dessa trajetória na graduação.

Sobretudo agradeço a Deus, pois sem a crença de sua existência nada seria possível de se realizar. Ele esteve ao meu lado em todos os momentos e deu forças para continuar mesmo nas situações mais difíceis da minha vida.

Agradeço aos meus pais, pois confiaram em mim e não mediram esforços para que meu sonho se tornasse realidade. Em especial, ao meu pai Walter (*in memoriam*), que infelizmente não está presente nesse momento tão especial da minha vida, mas que guardo com carinho em meu coração e pensamentos. Agradeço muito pelos ensinamentos, conselhos, atenção, muito amor e plena dedicação.

Ao meu namorado Rodney, por toda a paciência, compreensão, carinho e amor, e por me ajudar muitas vezes a achar soluções quando elas pareciam não existir.

As minhas amigas Eduarda Ruiz e Patrícia Regina, que me apoiaram e estiveram comigo durante esses 5 anos. Em especial a minha amiga/mãe Ana Carolina Ibanez, com quem compartilhei momentos de alegrias, risadas, tristezas angústias e ansiedade, e que sempre esteve ao meu lado me apoiando e ajudando.

Agradeço a minha orientadora Elizabeth Bohland, pelo apoio, confiança, amizade e por sua sábia e segura orientação no desenvolvimento deste trabalho.

Por último, mas não menos importante, aos professores, que souberam transmitir com sabedoria o conhecimento, e que se empenharam para fazer de nós alunos, médicos veterinários.

“Chegará o dia em que todo homem conhecerá o íntimo dos animais. Nesse Dia, um crime contra um animal será considerado um crime contra a própria humanidade”.

Leonardo Da Vinci

Sumário

1. Introdução	09
2. Revisão de literatura	10
2.1 Uréia	11
2.2 Creatinina sérica	13
2.3 Depuração Renal	14
2.3.1 Creatinina endógena	16
2.3.2 Creatinina exógena	16
2.4 Densidade urinária específica	17
2.5 Proteinúria/Albuminúria	18
2.6 Relação proteína:creatinina urinária	20
2.7 Microalbuminúria	21
3. Conclusão	22
Referências	23

1. Introdução

Os exames laboratoriais para a avaliação da função renal são de extrema importância, uma vez que os rins são responsáveis pela manutenção da homeostasia; por meio de excreção, filtração, reabsorção e produção de hormônios (GUYTON, 2006). A detecção precoce da funcionalidade renal é fundamental para a melhor assistência ao paciente uma vez que, em reflexo as suas múltiplas funções, existem inúmeros sinais clínicos associados à doença renal (REECE, 2006).

Para a avaliação deste órgão geralmente consideram-se os achados clínicos concomitantemente à averiguação da taxa de filtração glomerular (TFG) (STOCKHAM & SCOTT, 2008), sendo esta uma das partes fundamentais para o diagnóstico de afecção renal, pois reflete sua funcionalidade (DIBARTOLA, 1997).

A substância ideal a ser dosada para avaliar a função renal deve ser livremente filtrada pelos glomérulos, não ser ligada a proteínas, nem alterada pela reabsorção ou secreção tubular ou pelo metabolismo dos demais órgãos (REECE, 2006; NELSON & COUTO, 2010). A mensuração dessas substâncias é importante para o acompanhamento da doença ou do tratamento, além de verificar a progressão da injúria renal (MEYER *et al.*, 1995).

Na medicina humana, novos marcadores para avaliar este órgão são amplamente estudados, devido ao número crescente de pacientes acometidos e ao grande impacto econômico provocado pela doença renal na saúde pública (SODRÉ *et al.*, 2007).

Na veterinária a casuística de pacientes com doença renal é expressiva. Comumente ocorre a progressão a estados debilitantes, gerando um alto índice de morbidade e mortalidade em cães e gatos acometidos (MIYAGAWA *et al.*, 2010). Porém, raramente é possível estender os protocolos humanos à prática veterinária, seja pela dificuldade na contenção ou colheita de amostras, e principalmente pela ausência de *kits* de testes específicos para as diferentes espécies animais (SODRÉ *et al.*, 2007).

Os métodos mais rotineiros na medicina veterinária são dosagens de substâncias plasmáticas que normalmente são excretadas pelo rim, assim como a uréia e creatinina, porém a elevação dessas substâncias só ocorre quando cerca de

75% do parênquima renal já estão afuncionais. Para tanto, se propôs com esta revisão compilar o conhecimento de outros métodos que permitam o reconhecimento mais precoce da doença renal.

2. Revisão da literatura

De acordo com Grauer (2005), a doença ou dano renal pode ser provocado por insultos agudos ou crônicos nos rins. O termo doença renal é utilizado para descrever a existência de lesão renal, porém não indica a causa, distribuição ou severidade das lesões renais, nem o grau de função renal. O dano renal agudo está associado à causas isquêmicas, tóxicas e infecciosas, e comumente afeta a porção tubular do néfron. Diferentemente do que ocorre no dano renal agudo, a causa da doença renal crônica é difícil de determinar e pode afetar qualquer porção do néfron, incluindo fornecimento do sangue e apoio do interstício.

A insuficiência renal começa quando a reserva funcional do rim é perdida, ou seja, quando os néfrons suplementares (aqueles não necessários para manter a função renal normal – 50%) são perdidos. Nesse instante é comum à elevação da concentração de nitrogênio ureico, creatinina e outras substâncias residuais nitrogenadas não proteicas no sangue, tal evento é definido como azotemia. Se associado à elevação dessas substâncias houver sinais clínicos como anorexia, emese, diarreia, hemorragia gastrointestinal, estomatites ulcerativas, letargia, tremores musculares, convulsões, coma, hipertensão, perda de peso ou hálito amoniacal trata-se de uremia (NELSON & COUTO, 2010).

A azotemia possui causas pré-renais, renais e pós-renais. Segundo Stockham e Scott (2008), ocorre azotemia pré-renal em todos os processos que diminuem o fluxo de plasma renal, assim como a desidratação e diminuição do débito cardíaco secundário à alteração cardíaca. Nesses casos ocorre uma diminuição da taxa de filtração glomerular e conseqüentemente diminuição da depuração de uréia e creatinina. A azotemia de origem renal acontece frente a qualquer doença renal (aguda ou crônica), que resulte em perda de pelo menos 65% a 75% da capacidade funcional dos néfrons, levando assim redução da taxa de filtração glomerular e inadequada excreção de uréia e creatinina. Por fim, a azotemia pós renal está

relacionada à causas distais ao néfron, assim como obstrução do trato urinário ou situações que levem a liberação de urina na cavidade abdominal (trauma ou neoplasias em trato urinário inferior). Nos casos de obstrução do trato urinário inferior, há liberação de substâncias vasoativas que causam constrição das arteríolas glomerulares, que reduz o fluxo plasmático renal, taxa de filtração glomerular e conseqüentemente acúmulo de uréia e creatinina no sangue. No uroperitônio, a uréia e creatinina são absorvidas via endotélio peritonal e chegam ao plasma, aumentando os níveis sanguíneos.

Segue abaixo a revisão de literatura de alguns dos exames laboratoriais utilizados para a detecção de lesão ou função renal, que devem ser utilizados em conjunto para um diagnóstico eficaz.

2.1 Uréia

A uréia é um metabólito de baixo peso molecular (60 daltons) sintetizada no fígado a partir da amônia. Uma vez formada é transportada passivamente através do sistema vascular para todos os compartimentos líquidos do corpo; sua concentração é semelhante no líquido extracelular, intracelular, no plasma, no soro e sangue total (FINCO, 1995; OLIVEIRA, 2004). Do sangue a uréia pode ser filtrada pelo glomérulo ou transportada via sistema biliar e/ou circulação sanguínea para o trato gastrointestinal. Quando filtrada no glomérulo, parte da uréia é excretada na urina e parte é reabsorvida pelos túbulos renais. No trato gastro intestinal, a uréia é degradada por bactérias entéricas produtoras de urease e se transforma em amônia. Parte dessa amônia é reabsorvida passivamente pela via portal e reconvertida em uréia pelo fígado e a outra parte é excretada nas fezes (STOCKHAM & SCOTT, 2008).

O nitrogênio da uréia sanguínea é um dos parâmetros sanguíneos usualmente utilizado para avaliar a taxa de filtração glomerular (TFG), pois a maior parte da uréia produzida pelo organismo é excretada na urina através da filtração nos glomérulos (FETTMAN & REBAR, 2007). Deve-se resaltar que parte da uréia é reabsorvida nos túbulos renais para a manutenção do gradiente de concentração renal e que essa reabsorção é influenciada pelo fluxo de filtrado nos túbulos

(FINCO,1995). Um aumento na taxa de fluxo de filtrado diminui a reabsorção e resulta na excreção de maior quantidade de uréia na urina, enquanto uma diminuição na taxa de fluxo de filtrado aumenta a reabsorção e conseqüentemente resulta na excreção de menor quantidade de uréia na urina (FETTMAN & REBAR, 2007). Dessa forma, quando há desidratação, ocorre redução do fluxo de filtrado nos túbulos renais, conseqüentemente aumento da concentração de uréia no sangue, levando a uma subestimação da taxa de filtração glomerular. Entretanto, outros fatores também influenciam o aumento da concentração de uréia, assim como a taxa de produção no fígado, taxa de excreção renal e extra-renal (FETTMAN & REBAR, 2007).

O aumento da produção de uréia pelo fígado pode ocorrer em algumas situações, assim como na ingestão de dieta com alto teor proteico e hemorragias do trato gastrointestinal superior (essa situação é semelhante a dieta com alto teor proteico, pois o sangue é digerido como se fosse uma refeição) onde grande parte dos aminoácidos são absorvidos no trato gastrointestinal após a digestão das proteínas. Quando a quantidade de aminoácidos absorvida é maior que a necessidade energética do animal, o excesso é desaminado no fígado e as aminas dão origem à uréia. (FETTMAN & REBAR, 2007). Esse conceito pode ser aplicado também aos distúrbios que aumentam o catabolismo endógeno de proteínas, assim como inanição profunda, febre, queimaduras e neoplasia (OLIVEIRA, 2004; FINCO, 1995).

A diminuição de uréia pode ocorrer em condições de baixa ingestão de proteínas na dieta (OLIVEIRA, 2004); desordens que aumentem a excreção de uréia como acontece na glicosúria ou quando há volume extracelular expandido, os quais diminuem a reabsorção de água nos túbulos proximais e como a água é responsável por criar um gradiente de concentração para a reabsorção de uréia, menos uréia que foi filtrada é reabsorvida; e na diabetes insipidus central ou nefrogênica, onde há diminuição na reabsorção de uréia e água, pois ocorre redução da atividade do ADH ou da resposta nos túbulos coletores medular (STOCKHAM & SCOTT, 2008).

Segundo Fettman e Rebar (2007), a doença hepática grave também pode levar a uma taxa anormal de desaminação de aminoácidos e ureagênese baixa. Quando a doença hepática e a doença renal estão associadas o diagnóstico da doença renal pode se tornar obscuro pois não há produção de uréia suficiente para

que ocorra um acúmulo anormal de uréia mesmo na presença de diminuição da taxa de filtração glomerular.

Em reflexo a sua diversas interferências, a dosagem de uréia isoladamente não é um indicativo confiável da função renal e geralmente possui uma maior relevância clínica ao ser mensurada em conjunto com a creatinina (SODRÉ *et al.*, 2007). Para a dosagem bioquímica da uréia pode-se utilizar o soro ou o plasma do paciente, sendo a maioria das análises espectrofotométricas. Está disponível a dosagem por bioquímica úmida ou seca, pois em ambos os casos as reações são catalisadas pela urease (SODRÉ *et al.*, 2007; STOCKHAM & SCOTT, 2008).

2.2 Creatinina sérica

A creatinina é formada irreversivelmente pelo metabolismo não enzimático de fosfocreatina e de creatina presente no músculo. Sua produção é diária e relativamente constante e proporcional à massa muscular do animal, portanto, considera-se que animais com grande massa muscular produzem uma quantidade maior de creatinina quando comparado com animais com pequena massa muscular e vice e versa (DIBARTOLA, 2010).

Esse metabólito possui o peso molecular maior que o da uréia, de 113 Da, sendo lentamente difundido no organismo. Depois de produzida, a creatinina não é metabolizada e segue para os glomérulos, onde é livremente filtrada e excretada (KIRSZTAJN, 2007; NELSON & COUTO, 2010). Sua excreção ocorre quase que exclusivamente pelos rins e diferente da uréia não há reabsorção e excreção significativas (DIBARTOLA, 2010; STOCKHAM & SCOTT, 2008).

A análise bioquímica faz-se por meio de análises espectrofotométricas séricas ou plasmáticas, por reagentes seco ou úmido. São amplamente discutidos interferentes nas diferentes técnicas, como acetona, cefalosporinas, hemólise e glicose (interferência positiva), assim como o ácido acético, a bilirrubina, e lipídios (interferência negativa) (KIRSZTAJN, 2007; STOCKHAM & SCOTT, 2008;).

A dosagem de creatinina sérica é o método mais utilizado e aceito como forma de verificar a função renal (PERRONE *et al.*, 1992). Seu aumento plasmático ou sérico reflete tipicamente a diminuição do TFG, por causas pré-renais, renais ou pós-

renais. Mesmo com uma intensa lesão muscular e uma maior produção de creatinina, esta é rapidamente depurada se não houver comprometimento renal (STOCKHAM & SCOTT, 2008). Contudo, é considerada como um marcador pouco sensível, pois seus índices têm aumento significativo apenas quando há redução da TFG em torno de 75% (MIYAGAWA *et al.*, 2010).

Em cães e gatos, Miyagawa *et al.* (2010) verificaram uma correlação significativa entre o peso e a concentração de creatinina, sem no entanto verificar correlação com sexo dos animais. Notou-se no geral, que tanto a concentração de uréia como a de creatinina apresentaram baixa sensibilidade para detectar a redução na TFG, em concordância à literatura veterinária, uma vez que a azotemia é detectável na insuficiência/falência renal, quando $\frac{3}{4}$ dos néfrons de ambos os rins perdem a função, visto que o funcionamento da TFG em torno de 50% é suficiente para depurar tais substâncias adequadamente (NELSON & COUTO, 2010; STOCKHAM & SCOTT, 2008).

Segundo Lefebvre *et. al.* (2002), também pode ocorrer um aumento fisiológico de creatinina sérica em filhotes com idade entre 2 semanas e 24 semanas, que estabiliza após esse período.

A diminuição do valor de creatinina não apresenta relevância clínica (CHEW *et. al.*, 2011).

2.3 Depuração renal

A remoção de uma determinada substância do plasma pelos rins com sua excreção pela urina é denominada depuração ou *clearance* renal (NELSON & COUTO, 2010). Animais azotêmicos ou não, que apresentam sinais de doença renal, assim como proteinúria persistente ou densidade urinária baixa, podem realizar a determinação da depuração para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG). Na rotina clínica esse exame é solicitado apenas quando outros testes de triagem indicam disfunção renal, pois requer mais tempo, gastos analíticos, e possibilidade de administrar substâncias químicas exógenas (FETTMAN & REBAR, 2007).

Para uma avaliação fidedigna da taxa de filtração glomerular (TFG) a substância utilizada deve ser livremente filtrada pelos glomérulos, não deve sofrer reabsorção ou secreção pelos túbulos renais e acima de tudo, não deve modificar a função dos rins (GLEADHILL & MICHELL, 1996; NELSON & COUTO, 2010). De acordo com Heiene et al. (2010), a inulina é uma substância considerada padrão ouro para avaliar a TFG a partir da depuração, porém, é de difícil aplicação clínica, pela difícil obtenção do marcador, dificuldade e alto custo da dosagem laboratorial. Para tanto, utiliza-se a depuração renal de creatinina endógena ou exógena, pois é um método mais prático.

A determinação da depuração de creatinina pode ser calculada multiplicando-se a concentração de creatinina na urina pela taxa de produção urinária e, em seguida, dividindo-se o produto pela concentração sérica de creatinina (DIBARTOLA, 2010; FINCO, 1995; NELSON & COUTO, 2010; , assim como mostra a fórmula a seguir:

$$V_p \text{ (mL/min)} = \text{TFG (mL/min)} = \frac{C_u \text{ [mg/dL]} \times V_u \text{ [mL/min]}}{C_s \text{ (mg/dL)}}$$

Onde:

V_p = Volume de plasma depurado

TFG = Taxa de filtração glomerular

C_u = Creatinina urinária

V_u = Volume urinário

C_s = Creatinina sérica

O resultado final é dividido pelo peso do animal em quilogramas e expresso em mililitros por minuto por quilograma (NELSON & COUTO, 2010).

2.3.1 Creatinina endógena

A depuração com creatinina endógena pode ser realizada em 12 ou 24 horas, porém a segunda opção é a mais adequada, pois minimiza erros de coleta (CHEW et al., 2011) No início do exame, a bexiga urinária deve ser completamente esvaziada e após esse procedimento, toda a urina produzida deve ser coletada em gaiolas metabólicas ou por cateterização uretral. Ao final do teste toda a amostra de urina coletada deve ser bem homogeneizada e submetida à mensuração de creatinina urinária. Durante a colheita de urina, deve-se realizar apenas uma dosagem de creatinina sérica (STOCKHAM & SCOTT, 2008). Dibartola (2010) e Chew (2011), consideram valores de normalidade de 2 a 5 mL/min/kg em cães e gatos, enquanto, Nelson e Couto (2010), aceita valores normais de 2,8 a 3,7 mL/min/kg para cães e 2 a 3 mL/min/kg para gatos.

Alguns fatores podem prejudicar o resultado final, como falha na colheita de toda a urina, esvaziamento incompleto da bexiga urinária no início do exame, não identificação de desidratação e interferentes presentes na urina (cromógenos não relacionados à creatinina). Para diminuir as falhas devido aos cromógenos que não são referentes à creatinina, alguns autores defendem o uso da depuração com creatinina exógena (DIBARTOLA, 2010).

2.3.2 Creatinina exógena

A depuração de creatinina exógena possui a vantagem de ser determinada em um período de tempo relativamente curto, e devido a concentração sérica estar aumentada em aproximadamente 10 vezes, o efeito dos cromógenos não relacionados à creatinina é anulado (NELSON & COUTO, 2010). Tal teste possui a desvantagem de poder aumentar o percentual de secreção de creatinina pelos túbulos renais e não possuir padronização dos métodos (STOCKHAM & SCOTT, 2008).

O procedimento para obtenção da creatinina exógena é semelhante ao de creatinina endógena, entretanto, existe a necessidade de administrar a creatinina via subcutânea ou intravenosa. Há alguns anos, era preconizada a infusão contínua de creatinina, mas estudos recentes comprovaram que uma única aplicação subcutânea na dose de 100 mg/kg é suficiente (CHEW et al., 2011). Para evitar a

influencia da desidratação no teste, é recomendado a administração de água via sonda estomacal correspondente a 3% do peso corpóreo do animal (FETTMAN & REBAR, 2007). Após 40 minutos da administração da substância, a urina é coletada em intervalos de 20 minutos, e as amostras de soro para determinação de creatinina sérica antes da administração e após a colheita da urina. Verifica-se o teor de creatinina no soro e na urina e calcula-se a depuração para estimar a taxa de filtração glomerular. Os valores de referência são de 3,5 a 4,5 mL/min/kg em cães e 2,4 a 3,3 mL/min/kg em gatos (NELSON & COUTO, 2010).

2.4 Densidade urinária específica

A Densidade urinária específica é definida como a razão entre o peso de um volume de líquido para o peso de um volume igual de água destilada (REINE & LANGSTON, 2005). De acordo Fettman e Rebar (2007), essa é a parte mais importante da avaliação física da urina, pois avalia a capacidade dos túbulos renais em concentrar ou diluir a urina. Esse exame é muito utilizado e é obtido a partir refratômetro, que é um instrumento óptico que considera o tamanho, o peso e a quantidade de partículas presente na urina. As tiras reagentes de urinálise humana não devem ser utilizadas para a mensuração da densidade em cães e gatos, pois os valores não são confiáveis (BRAUN & LEFEBVRE, 2005; DIBARTOLA, 2010).

Em animais saudáveis os valores de referência são amplos (1.001 a 1.065), pois dependem do consumo de água ingerida pelo animal, assim como a atividade, dieta e outros fatores (REINE & LANGSTON, 2005). Atualmente, estabeleceu-se que cães com função renal normal devem ter densidade urinária específica acima de 1.030 e gatos acima de 1.035 (DIBARTOLA, 2010; GEIST & LANGSTON, 2011; REINE & LANGSTON, 2005).

Animais com densidade urinária entre 1.007 a 1.012 apresentam isostenúria, ou seja, possuem a mesma densidade na urina e no plasma. A presença de isostenúria é sugestiva de doença renal primária e demais causas de poliúria e polidipsia (Hiperadrenocorticism, diabetes mellitus, hipercalcemia, etc). Animais com doença renal apresentam isostenúria quando há perda de aproximadamente 66% do parênquima renal, o que torna a densidade específica urinária um método mais

precoce de detecção, quando comparado a dosagem sérica de animais em azotemia (REINE & LANGSTON, 2005).

Se a densidade específica for menor que 1.008 é considerada como hipostenúrica e reflete que a densidade da urina está menor que a densidade do plasma (REINE & LANGSTON, 2005). Nesse caso os túbulos renais estão funcionando apenas para diluir a urina (FETTMAN & REBAR, 2007). Tal condição também é observada nos casos de poliúria e polidipsia, assim como na diabetes insipidus central e nefrogênica, poliúria psicogênica, hipercalcemia, piometra, intoxicação por metais pesados, hiperadrenocorticismos, etc. O uso de medicações como glicocorticoides, fenobarbital e diuréticos também podem causar diluição da urina (GEIST & LANGSTON, 2011).

É muito importante relacionar a densidade urinária específica com o grau de hidratação do animal para uma boa interpretação. Nos casos de desidratação é inapropriado que a densidade esteja baixa, nesses casos deve-se suspeitar de doença renal, diabetes mellitus e hipoadrenocorticismos como causa da desidratação (REINE & LANGSTON, 2005).

Como o refratômetro avalia o tamanho, peso e quantidade de partículas presente na urina, deve-se levar em consideração os componentes presentes na urina para fazer uma interpretação correta (DIBARTOLA, 2010). Nos casos onde há alto teor de albumina ou glicose pode ocorrer uma falsa elevação da densidade urinária, dando a impressão de capacidade de concentração de urina normal, portanto, na interpretação dos resultados, essa possibilidade deve ser considerada sempre que a concentração dessas substâncias exceder 3+ na fita reagente (FETTMAN & REBAR, 2007).

2.5 Proteínúria / Albuminúria

Proteinúria é um termo genérico utilizado para descrever a presença de algum tipo de proteína na urina, assim como a albumina, globulinas, mucoproteínas e/ou proteína Bence-Jones. A albumina é uma proteína de baixo peso molecular (66,300 D a 69,000 D) que possui maior predominância na urina de cães e gatos saudáveis e doentes renais (GRAUER, 2011). Apesar da filtração seletiva do glomérulo

algumas dessas proteínas conseguem atravessar a barreira de filtração glomerular. Nos animais com a unidade funcional do rim preservada (néfron) essas proteínas são reabsorvidas no túbulo contorcido proximal, e nenhuma ou mínima quantidade de proteína é detectada na amostra de urina (STOCKHAM & SCOTT, 2008).

A presença de proteína na urina é indicativo de processo patológico em alguma porção do trato urinário ou secundário a contaminação genital. Para diferenciar os processos faz-se necessário a análise do sedimento urinário. Quando a análise do sedimento é negativa, a presença de proteína na urina é sugestiva de doença renal (CHEW et al, 2011).

Usualmente a mensuração da proteína urinária é realizada através do método semiquantitativo com a fita urinária reagente e/ou através do teste turbimétrico com ácido sulfossalicílico. A fita urinária reagente é o primeiro exame solicitado para rastrear a presença proteína na urina. Essa fita possui uma pequena almofada que contem um indicador colorimétrico de pH (tetrabromofenol azul); ao entrar em contato com o grupo amina ocorre uma ligação entre o corante e a proteína e é observado a mudança de cor na fita, que deve ser correlacionada com as cores padrão fornecidas pelo fabricante. (STOCKHAM & SCOTT, 2008). O indicador colorimétrico é mais sensível para a detecção de albumina do que para as demais proteínas. O resultado da reação é atribuído em traços (10 mg/dL), 1+ (30mg/dL), 2+ (100 mg/dL), 3+ (300 mg/dL) ou 4+ (1000 mg/dL) (REINE & LANGSTON, 2005).

Resultados falso-negativos podem ocorrer frente a baixas concentrações de albumina, em urinas com baixa densidade urinária ou ácidas e em proteinúria Bence Jones (GRAUER, 2011). Da mesma forma leituras podem ser falsamente positivas em urinas com pH elevado (> 8,0), pH moderado e densidade urinária elevada ou em urinas com a presença de clorexidine ou sais de amônio quartenário (STOCKHAM & SCOTT, 2008). Devido a essas características, muitos laboratórios confirmam as reações positivas com o teste turbimétrico com ácido sulfossalicílico (GRAUER, 2011).

O ácido sulfossalicílico é um sólido branco e inodoro que causa precipitação de proteínas, as quais são determinadas pelo grau de turbidez. A avaliação é visual ou por comparação com soluções padrão. Urinas turvas e com alta celularidade provocam interferência, portanto, devem ser centrifugadas previamente. Esse método pode apresentar resultados falsamente aumentados após o uso de contraste radiográfico, penicilina (altas doses), tolbutamida ou em urinas turvas por

coprecipitação de cristais devido ao pH baixo do ácido sulfossalicílico. Por outro lado se o pH da urina estiver altamente alcalino pode ocorrer uma falsa diminuição (STOCKHAM & SCOTT, 2008).

As causas de proteinúria podem ser pré-glomerular, glomerular ou pós-glomerular. Dentre as causas pré-glomerulares a febre, exercício intenso, hiperproteinemia, convulsões e excesso de calor ou frio se destacam. Já as causas glomerulares estão relacionadas à danos na barreira de filtração glomerular e normalmente há vários tipos de proteínas presente na urina. Por fim a proteinúria pós-glomerular pode ser ocasionada devido a uma inflamação em alguma porção do trato urinário (bexiga, trato genital, túbulos renais) (REINE & LANGSTON, 2005).

2.6 Relação proteína:creatinina urinária

Animais com proteinúria persistente podem ser avaliados através da determinação de proteína urinária em 24 horas ou realização da relação proteína e creatinina urinária (DIBARTOLA, 2010). Infelizmente a primeira opção não é viável na medicina veterinária, pois requer o uso de gaiola metabólica, passagem repetida ou fixação de cateter uretral, que além de serem trabalhosos e de alto custo predispoem o animal a infecções iatrogênicas (FINCO, 1995).

Entretanto White et al. (1984 apud Rego, 2006) afirmam que existe uma alta correlação entre o valor de excreção de proteína urinária em 24 horas e a relação proteína e creatinina urinária utilizando apenas uma amostra aleatória. De acordo com tal autor isso é possível, pois a creatinina é produzida constantemente e é livremente filtrada pelo glomérulo e não sofre taxas significativas de secreção e reabsorção, sendo assim, ao se dividir a concentração de proteína urinária (mg/dL) pela concentração de creatinina urinária (mg/dL), o efeito do volume de urina sobre a concentração de proteína em uma amostra de urina é anulado.

Há alguns anos havia certa discrepância entre os autores para definir valores de referência para a relação proteína:creatinina urinárias, porém, atualmente os autores chegaram a um consenso. DiBartola (2010) e Chew et al. (2011) consideram valores < 0,4 normais, tanto pra cão quanto pra gato, enquanto Grauer (2011), Lees et al. (2005), Nelson & Couto, (2010), Stockham & Scott (2008) e Geist & Langston

aceitam que valores normais em cães e gatos são $< 0,5$ e $< 0,4$ respectivamente. A Sociedade Internacional de Interesse em Rim (IRIS) propõe uma classificação que separa os animais em não proteinúricos, suspeitos e proteinúricos. Os cães com valores de relação proteína:creatinina urinária entre 0 a 0,2 são considerados não proteinúricos, entre 0,2 a 0,5 suspeitos e acima de 0,5 são proteinúricos. Da mesma forma os gatos são classificados, a única diferença é que eles são considerados proteinúricos acima de 0,4 de relação.

A urina tipo I deve ser sempre realizada antes ou concomitantemente a determinação de relação proteína:creatinina urinária, pois inflamação, presença de piúria ou hematúria podem indicar a presença de proteinúria não glomerular e levar a uma falsa interpretação (STOCKHAM & SCOTT 2008).

2.7 Microalbuminúria

A microalbuminúria (MA) é definida como concentrações baixas de albumina na urina, que estão acima dos valores de normalidade, porém não são detectáveis no método semiquantitativo convencional (GRAUER, 2005). O limite inferior de detecção de proteínas pela fita reagente urinária é de aproximadamente 30 mg/dL, sendo assim o termo microalbuminúria refere-se a uma quantidade de albumina urinária maior que 1,0 mg/dL e menor que 30 mg/dL (LEES et al., 2005).

A determinação de MA é recomendada quando os demais testes de triagem para albuminúria forem negativos e deseja-se maior sensibilidade para a detecção de possível lesão renal (NELSON & COUTO, 2010).

A excreção de albumina envolve um ritmo circadiano, na qual ocorre a liberação de albumina na urina em 24 horas, sendo considerado o método mais preciso e confiável para a detecção de MA a colheita de 24 horas (HEERSPINK et al., 2006). Entretanto, da mesma maneira que acontece com a proteína urinária, a concentração de albumina urinária deve ser ajustada quanto às diferenças no volume e na concentração das amostras de urina, sendo utilizado como alternativa a relação albumina:creatinina urinária (RAC). A utilização de RAC é considerada adequada para o acompanhamento clínico dos pacientes da espécie canina e humana (HEERSPINK et al., 2006; REGO, 2006).

Na medicina humana a quantificação da albumina pode ser realizada a partir das técnicas de radioimunoensaio, nefelometria, imunoturbidimetria e ensaios imunoenzimáticos (ELISA). Para cães e gatos utilizam-se métodos quantitativos e semiquantitativos específicos para cada espécie, devido a diferença estrutural da albumina. Atualmente, existem métodos semiquantitativos sob forma de tiras descartáveis para a determinação de MA (E.R.D – HealthScreen®), porém ainda não estão disponíveis no mercado nacional e por ser semiquantitativos são incapazes de detectar variações sutis e podem apresentar reações falso-positivas (REGO, 2006). Segundo Chew et al. (2011) o método mais utilizado para cães e gatos é o ELISA. Resultados positivos para MA devem ser repetidos em duas semanas ou mais com o intuito de determinar se a MA é persistente ou transitória. A MA persistente na ausência de inflamação do trato urinário inferior demonstra evidência de dano glomerular, que poderá ou não evoluir para doença renal e / ou falência renal.

Deve-se suspeitar de lesão glomerular progressiva se a magnitude da MA aumentar com o passar do tempo. Outros testes de função renal devem ser considerados para determinar se o aumento da MA está associado à perda de função renal excretora (CHEW et al., 2011).

3. Conclusão

Nos últimos anos, foram realizados numerosos avanços no desenvolvimento de marcadores laboratoriais de função e lesão renal. Na medicina veterinária diferentes tipos de exames laboratoriais estão disponíveis para detecção precoce da doença renal, porém, alguns ainda são de alto custo e indisponíveis na maioria dos laboratórios, dificultando a aplicação clínica. O teste mais simples e barato e já consagradamente utilizado é a dosagem sérica de creatinina, apesar de ser um marcador tardio, que detecta alterações nos rins apenas quando 75% dos néfrons já estão afuncionais. Outros testes possuem a mesma característica quanto a praticidade, porém são sub utilizados, assim como a densidade urinária específica e a proteinúria, realizados a partir da urinálise. Nenhum dos exames citados nesse trabalho pode suprir por si só todas as necessidades médicas. Todos apresentam

pontos que deixam a desejar, sendo assim, é necessário usá-los com cautela e em geral em conjunto para um correto diagnóstico, conseqüentemente, melhor prognóstico, tratamento e sobrevivência do animal.

Referências Bibliográficas

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P. Early detection of renal disease in the canine patient. **The European journal of companion animal practice**. Filiale di Piacenza. vol. 15, nº 1, p. 52-57, abril. 2005.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Canine and feline nephrology and urology**. St.Louis: Elsevier, 2011. 526 p.

DIBARTOLA, S. P. Urinary System. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. St Louis. Saunders Elsevier, 2010. Cap 308, p. 1955-1966.

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**. 4º Ed. São Paulo: Manole, 1997. Cap. 132. P. 2355-2373.

FELDMAN, E. C.; REBAR, A. Avaliação laboratorial da função renal. In: THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DENICOLA, D., FELDMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007. Cap 21, p. 285-310.

FINCO, D. R. Evaluation of renal functions. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Filadelfia: Lippincott William & Wilkins, 1995. Cap. 10. P. 216-228.

FINCO, D. R. Kidney function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRESS. M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. California: Academic Press, 1997. Cap. 17. p. 441-479.

GEIST, M.; LANGSTON, C. E. Laboratory evaluation of kidney disease: The results of routine blood and urine evaluation can reveal early indicators of renal disease. Know what to look out for to help you intervene before life-threatening damage occurs. **Veterinary medicine**. Vol. 106, nº 5, p. 242-251, may, 2011.

GLEADHILL, A.; MICHAEL, A. R. Clinical measurement of renal function. In: BAINBRIDGE, J.; ELLIOTT, J. **Manual of canine and feline nephrology and urology**. Iowa: Iowa State Press, 1996. Cap. 9. P. 107-115.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Urine formation by the kidneys: I. Glomerular filtration, renal blood flow, and their control. *In:_____*. **Textbook of medical physiology**. 11 ed. Philadelphia: Elsevier, 2006. Cap. 26. P. 309-364.

GRAUER, G. F. Proteinuria: measurement and interpretation. **Topics in companion animal medicine**. vol. 26, nº 3, p. 121-127, august, 2011.

HEERSPINK, H. L. J.; BRINKMAN, J. W.; BAKKER, S. J. L.; GANSEVOORT, R. T.; ZEEUM, D. Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. **Current opinion in nephrology an hypertension**. V. 15, p. 631-636, 2006.

HEIENE, R.; ELIASSEN, K. A.; RISOEN, U.; NEAL, L. A.; COWGILL, L. D. Glomerular filtration rate in dog as estimated via plasma clearance of inulin and iohexol and used of limited-sample methods. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 9, p. 1100-1107, 2010.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 4, p. 257-264, 2007.

LEES, G. E.; BROWN, S. A.; ELLIOT, J.; GRAUER, G. E.; VADEN, S. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement. **Journal of veterinary internal medicine**. V. 19, n. 3, p. 377-385, 2005.

LEFEBVRE, H. P.; BRAUN, J. P.; WATSON, A. D. Plasma creatinine for testing renal function: avoid misinterpretation. *In: 27thWORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION*, 2002. Espanha.

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. Anormalidades em testes do trato urinário. *In:_____*. **Medicina de laboratório veterinário – Interpretação e diagnóstico**. 1º Ed. São Paulo: Roca, 1995. Cap. 06. P. 63-72.

MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HITOSE, H. Assessments of factors that affect glomerular filtration rate and indirect markers of renal function in dogs and cats. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 72, n. 9, p. 1129-1136, 2010.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Provas diagnósticas para o estudo do sistema urinário. *In:_____*. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 42. p. 625-662.

OLIVEIRA, Simone Tostes. **Alterações de compostos nitrogenados não-proteicos em cães e gatos**. 30p. Dissertação (Pós graduação em ciências veterinárias) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2004.

PERRONE, R.D.; MADIAS, N. E.; LEVEY, A. S. Serum creatinine as na index of renal function: New insights into old concepts. **Clinical Chemistry**, v. 38,n. 10, p. 1933-1953, 1992.

REECE, W. O. Função renal dos mamíferos. *In:_____*. **Dukes Fisiologia dos animais domésticos I**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 5. P. 67-96.

REGO, A. B. A. S. **Microalbuminúria em cães com insuficiência renal crônica: relação com a pressão sanguínea sistêmica**. 108 p. Tese de Doutorado, Faculdade de medicina veterinária e zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

REINE, N. J; LANGSTON, C. E. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. **Clinical techniques in small animal practice**. New York, v.20, n. 2-10, Feb. 2005.

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

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Urinary sytem. *In:_____*. **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. Ames: Blackwell publishing, 2008. Cap.8. p.433-487.