

Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos

Evaluation tests of early renal injury in dogs and cats

Gabrielle Coelho Freitas^{1*}; Júlio César Cambraia Veado²;
Adriano Bonfim Carregaro³

Resumo

A identificação de injúrias renais é uma medida importante que tem como objetivo evitar a instalação de alterações irreversíveis, tal como a doença renal crônica, problema de incidência elevada em cães e gatos. As concentrações séricas de ureia e de creatinina são os parâmetros rotineiramente avaliados, quando se busca a identificação de insuficiência renal. Porém, estes valores só se encontram alterados quando 66 a 75% dos néfrons apresentam incapacidade de função excretora. Em muitas situações, uma agressão desta magnitude pode ser suficiente para causar a morte do animal. Avaliações que identifiquem a agressão, antes mesmo que as funções encontrem-se alteradas vêm sendo estudadas, mostrando serem importantes avaliadores precoces de possíveis danos irreversíveis. A quantificação das enzimas urinárias, proteína urinária, fração de excreção de eletrólitos, taxa de filtração glomerular e a observação do sedimento urinário têm grande valor como exames sensíveis de injúria renal precoce. Há a necessidade do emprego de testes que auxiliem, não somente na identificação precoce, mas também na determinação da progressão da doença e da eficácia do tratamento. A presente revisão objetiva descrever os testes laboratoriais que podem ser realizados para a avaliação precoce de injúria renal de cães e gatos.

Palavras-chave: Injúria renal, diagnóstico precoce, taxa de filtração glomerular, proteinúria

Abstract

The identification of kidney injury is an important measure that aims to prevent the installation of irreversible changes, such as chronic kidney disease, seen most frequently in dogs and cats. Serum urea and creatinine parameters are routinely assessed, when searching renal failure. However, these values are only changed when 66 to 75% of glomerular filtration rate has been lost. In many situations, an attack of this magnitude may be enough to cause the animal's death. Evaluations that identify the aggression, even before the functions themselves are altered, have been studied and shown to be important early evaluators, signaling prior to possible irreversible damage. The quantification of urinary enzymes, urinary protein, fractional excretion of electrolytes, glomerular filtration rate and urinary sediment, have shown great value as sensitive tests of renal injury. There is the need of the use of tests that assists in early diagnosis and also determines the progression of disease and efficacy of the treatment. The present review aims to describe the laboratory tests that may be performed to evaluate early kidney injury in dogs and cats.

Key words: Kidney damage, early diagnosis, glomerular filtration rate, proteinuria

¹ Prof^a da Universidade Federal da Fronteira Sul, UFFS, Campus Realeza. Acesso PR 182 KM 466, Rua Edmundo Gaievski, 1000, Realeza, PR. CEP: 85770-000. Telefone: (46) 3543-8300, E-mail: gcfreitas@yahoo.com.br

² Prof. do Dept^o de Clínica e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, UFMG, Belo Horizonte, MG. E-mail: cambraia@ufmg.br

³ Prof. da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, FZEA, Universidade de São Paulo, USP, Pirassununga, SP. E-mail: carregaro@usp.br

* Autor para correspondência

Introdução

A prevalência de doenças renais em cães é de 0,5 a 7%, e em gatos é de 1,6 a 20% (LUND et al., 1999; WATSON, 2001). Embora a doença renal crônica ocorra em animais de todas as idades, a taxa de mortalidade usualmente aumenta com o aumento da idade (MIYAGAWA; TAKEMURA; HIROSE, 2010). A doença renal crônica é comumente diagnosticada em gatos geriátricos (LULICH et al., 1992). Acredita-se que 30% dos gatos acima de 15 anos de idade apresentem evidências de disfunção renal (LULICH et al., 1992; ELLIOTT; BARBER, 1998). Em estudo retrospectivo avaliando 32 gatos com insuficiência renal aguda, 20% morreram, 36% foram submetidos à eutanásia, 20% sobreviveram, mas progrediram para doença renal crônica, e somente 24% retornaram à função renal normal (WORWAG; LANGSTON, 2008).

Vários fatores causam alterações renais e os indicadores comumente utilizados para análise destas alterações (ureia e creatinina) somente variam quando aproximadamente 66% a 75% da função total dos néfrons esteja perdida (FINCO et al., 1995; DiBARTOLA, 2000). Portanto, na análise da bioquímica sérica, o paciente com insuficiência renal intrínseca que demonstra azotemia, geralmente tem a injúria renal presente, antes do início das alterações bioquímicas (WATSON et al., 2002).

A lesão renal aguda frequentemente resulta de isquemia e agentes tóxicos ou infecciosos, afetando tanto o glomérulo quanto a porção tubular do néfron, e a sua detecção precoce facilita a apropriada intervenção para atenuar ou inibir o dano e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (GRAUER, 2005). A detecção precoce de insuficiência renal aguda e início de tratamento são vitais, uma vez que 50% dos pacientes acometidos por esta condição podem vir a óbito, além da mesma ser a principal causa de insuficiência renal crônica (YU et al., 2002).

Estratégias para a identificação de injúrias renais que poderiam culminar em insuficiência renal aguda

são baseadas na detecção de certas alterações, e envolvem a avaliação de testes hematológicos e urinários (LEES, 2004). Os indicadores urinários de injúria renal aguda são oligúria, aumento da turbidez da urina, alterações no sedimento urinário, como aumento do número de leucócitos, eritrócitos e células epiteliais renais, aumento da excreção de sódio e cloro, glicosúria com normoglicemia, redução da taxa de filtração glomerular, enzimúria (GGT e NAG) e proteinúria (BEHREND et al., 1996; GRAUER, 2005; VEADO et al., 2010).

Observa-se que a doença renal pode permanecer não identificada, já que muitos casos podem evoluir inicialmente sem manifestações clínicas ou mesmo laboratoriais. Isso culmina em um prognóstico desfavorável, uma vez que várias medidas preventivas ante a progressão da perda da função renal deixam de ser adotadas. A presente revisão objetiva descrever os testes laboratoriais que podem ser realizados para a avaliação de lesão renal em gatos, enfatizando-se os testes que permitem diagnóstico precoce dessa alteração.

Ureia e Creatinina

A creatinina produzida é filtrada pelos glomérulos e excretada na urina, sem ser reabsorvida ou reexcretada pelos túbulos renais (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003; FINCO; BARSANTI, 1982). Já a ureia é livremente filtrada pelos glomérulos e passivamente reabsorvida nos túbulos, o que confere um valor sempre significativo de suas concentrações séricas (BUSH, 2004). A ureia não é um indicador inteiramente específico de lesão renal, além de estar elevada no sangue devido a efeitos pré-renais. Para permitir que o aumento da concentração de ureia pré-renal seja diferenciado dos quadros renais e efeitos metabólicos e circulatórios, usualmente as mensurações de ureia e de creatinina são analisadas em conjunto (KERR, 2003).

Os exames séricos primários apropriados para o diagnóstico inicial de insuficiência renal são ureia e creatinina. Entretanto, suas concentrações séricas

mantêm-se na faixa de normalidade até que mais de 66% dos néfrons passem a ficar afuncionais, ou seja, trata-se de um marcador específico, mas de baixa sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal aguda, caracterizando-se como um marcador tardio (FINCO et al., 1995; DiBARTOLA, 2000; KERR, 2003; FORTERRE; RAILA; SCHWEIGERT, 2004).

Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

A mensuração desse parâmetro é útil devido a TFG estar diretamente relacionada à massa funcional renal. Na prática clínica, a principal aplicação para a mensuração da TFG é a identificação da disfunção renal em cães ou gatos que apresentem isostenúria, sem a ocorrência de azotemia. A mensuração da TFG é um método preciso e direto de avaliação da função glomerular, e é mais sensível na detecção da diminuição da função renal antes da ocorrência de insuficiência ou doença renal crônica (DiBARTOLA, 2000). A avaliação da TFG também pode ser usada para ajustar doses de fármacos em pacientes que apresentam doença renal, a fim de evitar sobredose de medicamentos que são excretados pelos rins ou como alternativa para permitir detecção precoce de nefrotoxicidade (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011).

Para a mensuração da TFG, realiza-se a depuração plasmática de uma substância que seja excretada somente por filtração renal. Essa substância pode ser de ocorrência natural (creatinina) ou ser administrada ao organismo (inulina, agentes de contraste ou radioisótopos). As características de uma substância ideal para essa avaliação incluem ausência de metabolismo sistêmico, filtração livre pelos glomérulos e ausência de secreção ou absorção através dos túbulos renais (KERL; COOK, 2005; VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011). O desaparecimento dessas substâncias no plasma e o seu reaparecimento na urina são mensurados durante um período de tempo por vários tipos de métodos. Alguns métodos requerem a quantificação da urina

durante um determinado período, ao passo que outros utilizam quantificação sanguínea ou estudos radiográficos para a determinação de alterações da substância excretada pelo sistema renal. Substâncias como a ureia não são usadas para avaliação da TFG, visto que 50% da substância filtrada nos glomérulos é reabsorvida nos túbulos renais (KERL; COOK, 2005).

Quando se avalia uma substância excretada somente por filtração renal, o desaparecimento dessa substância após um período de tempo é a taxa de filtração glomerular, representada matematicamente pela seguinte fórmula: $TFG \times 1440 \times Sr_{cr} \times P = U_{cr} \times V$, em que TFG é a taxa de filtração glomerular, 1440 é o número de minutos por dia, Sr_{cr} equivale à concentração sérica da creatinina, P é o peso do animal, U_{cr} representa a concentração urinária de creatinina, e V representa o volume de urina, em mL, produzido em 24 horas (DiBARTOLA, 2000). Por convenção, a TFG é representada em mL/min/kg. Em pacientes muito pequenos e de grande superfície de área, para a TFG não ser superestimada, é representada em mL/min/m² (HALLER et al., 1998).

O principal marcador utilizado para avaliar a TFG é a administração de inulina exógena. A inulina não se liga às proteínas plasmáticas, é excretada somente via filtração glomerular e não há interferência dos túbulos renais em seu processo de excreção (HALLER et al., 1998; KUKANICH et al., 2007). A inulina pode ser administrada em infusão contínua, com posteriores colheitas de sangue e urina em tempos definidos (ROSS; FINCO, 1981) ou administrada em uma dose única, com posteriores colheitas de sangue (KERL; COOK, 2005).

Estudos de depuração da creatinina também têm sido utilizados na avaliação da TFG, devido à sua produção ser estável e a sua excreção ocorrer via filtração glomerular (FINCO et al., 1991; WATSON et al., 2002). Em cães, uma pequena quantidade de creatinina é ativamente secretada nos túbulos proximais (BUSH, 2004). A taxa de depuração da

creatinina representa a TFG em gatos (FINCO; BARSANTI, 1982). A depuração da creatinina endógena é mensurada por meio da colheita de urina durante 24 horas e mensuração sérica de creatinina no período médio desse intervalo (FINCO et al., 1991). A principal vantagem desse método é a sua realização sem a administração de substâncias exógenas e não haver a necessidade do emprego de equipamentos específicos. Entretanto, toda a urina produzida deve ser colhida, e falhas no procedimento de colheita podem resultar em resultados duvidosos (SMARICK et al., 2004).

A depuração da creatinina exógena envolve a administração sistêmica de creatinina, seguida por colheitas urinárias em períodos definidos (ROGERS et al., 1991; TOTO, 1995). Devido ao aumento da creatinina sérica, essa técnica não deve ser usada em animais com uremia ou azotemia moderada (FINCO et al., 1991; FINCO; BRASELTON; COOPER, 2001; WATSON et al., 2002; BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003). As desvantagens desse método incluem a falta de uma preparação comercial de creatinina para administração e a necessidade de colheita de urina em tempos precisos (ROSS; FINCO, 1981; FINCO et al., 1991; KRAWIEC, 1994; WATSON et al., 2002). Esse método ainda não foi relatado em gatos (KERL; COOK, 2005).

Embora as determinações das taxas de depuração de creatinina e inulina sejam consideradas os melhores métodos para a avaliação da TFG em animais e em humanos, esses métodos são de difícil execução em situações clínicas devido à necessidade de manutenção de um cateter urinário, o qual está associado ao risco de infecções do trato urinário ou lesões uretrais, colheita completa de toda a amostra de urina produzida e infusão contínua de um marcador (MIYAMOTO, 2001a; MIYAGAWA; TAKEMURA; HIROSE, 2010).

Como alternativa ao uso da inulina ou da creatinina para a mensuração da TFG de gatos, pode-se avaliar a depuração plasmática de um contraste

radiográfico, como o iohexol (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011), que apresenta propriedades semelhantes à inulina: é filtrado livremente pelos glomérulos e não é secretado nem reabsorvido pelos túbulos renais. A depuração plasmática do iohexol foi validada tanto em cães quanto em gatos (MIYAMOTO, 2001b) e aparenta ser uma técnica confiável e de maior simplicidade para a prática clínica. Devido a isso, vários estudos tem objetivado a determinação do menor número possível de colheitas sanguíneas necessárias para a obtenção de resultados confiáveis (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011). Outro método de depuração plasmática em gatos que demonstrou ser vantajoso foi com o uso do contraste radiográfico iodixadinol, devido à administração de uma única dose intravenosa e a necessidade de colheita de apenas uma amostra sanguínea (KATAYAMA et al., 2012). Esse composto é isotônico e rapidamente excretado na urina sem degradação metabólica (SVALAND et al., 1992; JACOBSEN; BLINDHEIM; SKOTLAND, 1995).

Um estudo mais recente validou o uso da tomografia computadorizada para a determinação da taxa de filtração glomerular em gatos. A tomografia computadorizada demonstrou vantagens por ser um método mais seguro para o animal, não necessitar da administração de radioisótopos e por permitir o cálculo da TFG e visualização das alterações morfológicas específicas de cada rim, o que não é possível com o uso de métodos de depuração plasmática. Entretanto, é um método que ainda requer estudos adicionais em um maior número de animais (SCHMIDT et al., 2012).

Sedimento Urinário

Alterações do sedimento urinário podem ser indicativas de disfunção renal aguda, onde observa-se aumento do número de leucócitos, hemácias, células epiteliais renais e cilindros celulares ou granulares (GRAUER, 2005). O aumento do número das células epiteliais de transição na urina pode

estar associado à infecção, inflamação, irritação e neoplasia de qualquer desses segmentos anatômicos. Essas são células epiteliais que revestem a mucosa da pelve renal, ureter, bexiga e uretra. Existem também células epiteliais escamosas associadas à próstata, vagina e útero, que geralmente não têm importância diagnóstica (REINE; LANGSTON, 2005).

Os cilindros são estruturas moldadas no formato dos túbulos e compostos por mucoproteína, que é secretada na alça de Henle, no túbulo distal e no ducto coletor. Os cilindros são classificados com base no componente predominante (REINE; LANGSTON, 2005). Cilindros hialinos são precipitados proteináceos puros de mucoproteína que geralmente têm significância patológica mínima e podem ter breve formação em situações como febre, exercícios e congestão renal passiva. Também podem ser observados em doenças glomerulares associadas à proteinúria marcante, como glomerulonefrite (CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Os cilindros celulares são compostos por hemácias, leucócitos ou células epiteliais tubulares e são frequentemente encontrados na doença renal (REINE; LANGSTON, 2005). Cilindros leucocitários são sugestivos de pielonefrite, mas também podem ser considerado nefrite intersticial aguda e glomerulonefrite. Cilindros eritrocitários são os cilindros celulares mais frágeis e raramente são observados na urina de cães e gatos. Podem ser vistos em casos de glomerulonefrite aguda, trauma renal ou após exercício intenso. Os cilindros de hemoglobina são variações dos cilindros eritrocitários nos quais os eritrócitos perderam sua membrana celular, mas houve persistência da hemoglobina e têm a mesma relevância clínica dos cilindros eritrocitários (CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Os cilindros epiteliais renais são mais comuns em pacientes com necrose tubular aguda ou pielonefrite. Geralmente estão associados a lesões

renais nefrotóxicas ou isquêmicas, mas também podem estar relacionados a infarto renal, nefrite intersticial aguda e pielonefrite. Os cilindros granulosos representam a degeneração de células em outros cilindros ou a precipitação de proteínas plasmáticas filtradas e a sua presença no sedimento urinário sugere degeneração tubular acelerada. Os cilindros céreos representam o estágio final de degeneração dos cilindros granulosos e estão associados à insuficiência renal crônica avançada (CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011). Cilindros largos geralmente se originam nos ductos coletores e, em grande número, geralmente indicam doença grave, como insuficiência renal crônica; mas também podem estar presentes durante a recuperação da insuficiência renal aguda (REINE; LANGSTON, 2005).

Um grande número de cilindros indica doença renal generalizada ativa, geralmente aguda; e poucos cilindros são encontrados nas alterações crônicas. Entretanto, a ausência de cilindros não descarta qualquer doença renal (BUSH, 2004). A presença dos cilindros também não diferencia doenças tubulares, intersticiais ou glomerulares (REINE; LANGSTON, 2005).

Densidade Urinária

A densidade específica da urina é definida como a razão entre o peso de um volume de urina e o peso do mesmo volume de água destilada, na mesma temperatura. Esse parâmetro aumenta com o aumento da concentração de solutos, mas varia com o tipo de soluto presente. Para a maioria dos propósitos clínicos, a densidade pode ser satisfatoriamente estimada com o uso de um refratômetro e reflete a habilidade dos rins em concentrar ou diluir a urina (WATSON, 1998). Os valores de referência para cães estão entre 1,015 a 1,045 e para gatos estão entre 1,035 e 1,060 (OSBORNE et al., 1995), podendo haver variação conforme o consumo de água, dieta e atividade. Aceita-se que gatos com função renal normal

tenham valores acima de 1,035, o que evidencia a adequada habilidade dos rins em concentrar urina para manter a adequada homeostase renal (LEES, 2004; REINE; LANGSTON, 2005).

Hipostenúria é definida como valores de densidade urinária abaixo de 1,008 e reflete a menor osmolaridade da urina em relação ao plasma. Para a diluição da urina, os túbulos contorcidos distais devem estar intactos. Essa alteração pode ser causada por *diabetes insipidus* e por *diabetes insipidus* nefrogênica (síndrome de Cushing, hipercalcemia, piometra, prostatite). Pacientes com insuficiência renal não são capazes de diluir a urina a valores inferiores à 1,008 (REINE; LANGSTON, 2005).

Na isostenúria, os valores de densidade urinária estão entre 1,008 a 1,012 e refletem a semelhança entre a osmolaridade da urina e do plasma. A presença dessa alteração sugere a ocorrência de insuficiência renal primária, embora pacientes com outras causas de poliúria e polidipsia também apresentem densidade urinária nessa mesma variação. A isostenúria ocorre quando há lesão renal superior a 66% (REINE; LANGSTON, 2005).

É importante interpretar os valores de densidade urinária em relação ao grau de hidratação do paciente. Dependendo do seu balanço hídrico, animais saudáveis com rins normais podem excretar urina pouco concentrada ou urina diluída. Por essa razão, não é possível a avaliação de disfunção renal em animais aparentemente saudáveis apenas por meio da densidade específica da urina (LEES, 2004).

Glicose

Toda a glicose filtrada é reabsorvida nos túbulos proximais por co-transporte de glicose com sódio. Quando a concentração sanguínea excede a capacidade de reabsorção dos túbulos proximais (180mg/dL para cães e 300mg/dL para gatos), a glicose é excretada na urina (DiBARTOLA, 2000).

Alterações dos túbulos proximais, como necrose tubular aguda, pielonefrite, síndrome de Fanconi ou glicosúria renal primária podem levar à glicosúria normoglicêmica (REINE; LANGSTON, 2005).

Enzimas Urinárias

Devido às diferentes porções do néfron conterem enzimas características, as enzimas urinárias podem ser utilizadas para a localização da lesão renal. As enzimas urinárias também podem ser usadas para avaliar o grau de lesão renal através do aumento da sua excreção (CLEMO, 1998). Em cães, as enzimas urinárias têm sido primariamente utilizadas na avaliação de nefrotoxicidade aguda por serem testes sensíveis e não invasivos de lesão tubular renal. O aumento na atividade de enzimas urinárias foi observado em nefropatias induzidas pela gentamicina, mesmo quando os testes de função renal são normais, o que sugere que as enzimas urinárias podem ser úteis na detecção de lesões renais precoces (UECHI et al., 1994; ROCHA; VEADO, 2005; VAN DER HARST et al., 2005; VEADO et al., 2010).

A enzima gama-glutamiltransferase (GGT) se localiza da borda em escova dos túbulos proximais e é muito grande para ser filtrada normalmente pelos glomérulos. Quando presente na urina indica injúria, usualmente associada à lesão epitelial tubular ou necrose. A enzima N-Acetil-β-D-Glucosaminidase (NAG) está presente primariamente nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais e quando há maior excreção de proteínas nos túbulos renais, há aumento da atividade lisossomal e consequente excreção da NAG (BOURBOUZE et al., 1984; GRECO et al., 1985; RIVERS et al. 1996; WALDROP, 2008). Quando comparadas as atividades urinárias de diferentes enzimas (alanina aminotransferase – ALT, lactato desidrogenase – LDH, aspartato aminotransferase – AST, creatinina fosfoquinase – CPK, glutamato desidrogenase – GLDH, fosfatase alcalina – FA, NAG e GGT), NAG e GGT foram superiores na detecção precoce

de lesão renal em gatos com glomerulonefrite experimental (BISHOP et al., 1991).

A GGT urinária em cães é considerada não só um marcador precoce de lesão renal, mas também um marcador persistente da mesma (GRECO et al., 1985; RIVERS et al., 1996). Em cães com nefrotoxicidade induzida por gentamicina, a elevação da atividade da GGT urinária antecedeu o aparecimento de proteinúria e glicosúria (HENNEMANN et al., 1997) e elevações de ureia e creatinina (VEADO et al., 2010). Já em cães com lesão renal induzida por anfotericina B a GGT urinária não teve eficiência como marcador de injúria precoce (SANTIN et al., 2006). Embora a determinação da atividade das enzimas urinárias durante 24 horas forneça mensurações mais precisas da lesão tubular, a avaliação da razão entre a GGT urinária e a creatinina urinária é tecnicamente mais simples e é correlacionada à atividade enzimática da urina em 24 horas (RIVERS et al., 1996). Os valores de referência para a GGT urinária de cães e gatos situam-se entre 13 a 92 UI/L (De SCHEPPER; De COCK; CAPIAU, 1989) e $19,4 \pm 10,3$ UI/L (MATSUOKA, 1995), respectivamente. Em cães, a enzima apresenta atividade estável por até 10 dias após a colheita, se a amostra for acondicionada em temperaturas entre 2 e 8 °C e 15 e 30 °C. Portanto, a conservação das amostras e a realização do exame nos primeiros dias que sucedem a colheita são aspectos importantes e fundamentais para a obtenção de resultados reais de atividade da GGT urinária (VEADO et al., 2003).

A enzima NAG foi considerada um indicador de lesão tubular em estágio inicial em gatos. Ademais, gatos com insuficiência renal crônica demonstraram elevação dessa enzima antes da elevação das concentrações séricas de ureia e creatinina (SATO et al., 2002). Essa enzima também pode ser uma ferramenta interessante na monitoração da lesão renal progressiva durante a terapia de gatos com hipertireoidismo (LAPOINTE et al., 2008). Não existem kits laboratoriais no Brasil disponíveis para a realização deste exame.

Proteinúria

A perda urinária de proteínas plasmáticas, mais especificamente albumina, é um dos defeitos funcionais iniciais ocasionado pela glomerulonefrite e pela hipertensão glomerular (LEES et al., 2005) e, associada à avaliação da taxa de filtração renal, são a base para avaliação da doença renal crônica. A proteinúria identifica um subgrupo de pacientes com elevado risco de dano progressivo renal (RUGGENENTI et al., 1998) e aumento da morbidade cardiovascular (KEANE; EKNOYAN, 1999; BRANTSMA et al., 2008). A proteinúria também é um fator de risco associado ao desenvolvimento de crise urêmica e óbito relacionado ao sistema renal em cães com doença renal crônica (JACOB et al., 2005). Ademais, o aumento da excreção de proteínas tem valor diagnóstico ou prognóstico na detecção inicial e confirmação de doença renal; e pode ter valor considerável na avaliação da eficácia terapêutica e da progressão da doença renal (FORTERRE; RAILA; SCHWEIGERT, 2004; PRICE; NEWALL; BOYD, 2005; ROSSI et al., 2012).

A mensuração da proteinúria foi um método confiável na identificação precoce de lesão glomerular em cães com insuficiência renal aguda (ROCHA; VEADO, 2005; VEADO et al., 2010). A presença de proteínas na urina também é um forte indicador de que o paciente terá uma progressiva redução da função renal. Mesmo na presença da TFG normal, o paciente proteinúrico tem elevada chance de demonstrar perda progressiva da TFG (BRANTSMA et al., 2008). A proteinúria acelera a progressão da doença renal (ABBATE; ZOJA; REMUZZI, 2006) e a sua mensuração auxilia na monitoração da função renal: quanto maior a sua redução, menores as chances de perda da função renal (ROSSING et al., 1994; APPERLOO; DE ZEEW; DE JONG, 1994).

O método mais confiável para a determinação da proteinúria é a quantificação da excreção de proteínas urinárias por meio de colheita da urina

produzida durante 24 horas, o que a torna um método de difícil execução. Como alternativa, a razão proteína-creatinina urinária de uma amostra se correlaciona bem à excreção diária de proteínas e pode ser avaliada em uma amostra aleatória de urina (MOORE; BRUM; BROWN, 1991; LEES et al., 2005; SYME, 2009). Essa razão é um método para ajuste do volume e da concentração de urina que é produzida durante o dia: se o volume é elevado, a concentração de creatinina será baixa e vice-versa (LEES, 2004; SYME, 2009). Além disso, somente alterações moderadas na excreção de creatinina durante 24 horas foram relatadas em cães (UECHI et al., 1997). Na rotina clínica, a razão proteinúria-creatinina urinária não deve ser avaliada em cães com piúria, hematúria ou bacteriúria devido à chance de aumento da albuminúria na amostra a ser avaliada (VADEN et al., 2004).

Outro método para mensuração de proteinúria é o teste de precipitação em ácido sulfossalicílico. Entretanto, trata-se de um método específico, mas não sensível, não sendo útil na clínica, mesmo como teste de triagem (WELLES et al., 2006; SYME, 2009). As tiras reagentes para urinálise fornecem informações rápidas e semi quantitativas de proteinúria, além de serem de fácil execução. Essas tiras são mais sensíveis à albumina. Elas podem ser usadas para identificar pacientes com proteinúria suficientemente severa (gatos com mensuração de três cruces ou mais) que resulte em hipoalbuminemia sistêmica severa (SYME, 2009; GRAUER, 2011).

As tiras reagentes não podem ser usadas com confiabilidade para identificar proteinúria menos severa em felinos devido à ocorrência de um elevado número de amostras falso-positivas (SYME, 2009; LYON et al., 2010), principalmente em situações de baixa albuminúria. Isso pode ocorrer devido às tiras reagentes não considerarem o quão concentrada ou diluída está a amostra de urina (SYME, 2009; GRAUER, 2011). Por isso, a detecção de albuminúria em felinos deve ser sempre realizada com um teste de alta qualidade, como

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) (LYON et al., 2010; GRAUER, 2011). Comparado ao ELISA, a especificidade e sensibilidade do teste convencional de fitas reagentes para a detecção de albuminúria foi de 11% e 90,1%, respectivamente (LYON et al., 2010).

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

Evidências que ligam a proteinúria à progressão da doença renal são demonstradas em cães e gatos. O risco relativo de crise urêmica ou mortalidade em cães com doença renal crônica foi três vezes maior nos animais com a razão proteína-creatinina urinária acima de 1,0 (JACOB et al., 2005). Em gatos com doença renal crônica, a proteinúria intermediária (razão proteinúria-creatinina urinária acima de 0,4) foi um fator negativo de sobrevivência. Esse aumento foi associado às elevações da concentração sérica de creatinina e da pressão arterial sistólica (SYME et al., 2006).

Os tipos de proteínas excretadas pela urina dependem da etiologia da doença renal: a excreção de albumina é mais frequente em diabéticos e em doenças renais hipertensivas e glomerulares; já a presença de proteínas de baixo peso molecular é mais frequente nas lesões de origem tubulointersticial (VASSALOTTI; STEVENS; LEVEY, 2007). Isso explica a preferência da mensuração da albumina urinária em *diabetes mellitus*, hipertensão glomerular e doenças glomerulares; e de proteínas totais urinárias em doenças tubulointersticiais (GORRIZ; MARTINEZ-CASTELAO, 2012). A nefropatia diabética é uma síndrome clínica caracterizada por albuminúria persistente e declínio da taxa de

filtração glomerular que ocorre em pacientes com *diabetes mellitus* (GROSS et al., 2005). Em um estudo, a prevalência de microalbuminúria em gatos diabéticos foi de 70% (AL-GHAZLAT et al., 2011). Em gatos com insuficiência renal crônica, a mensuração da razão albuminúria-creatinina na urina tem o mesmo significado clínico que a mensuração da razão proteinúria-creatinina na urina (SYME et al., 2006).

Devido a albumina ser a proteína predominante na urina normal, muitos dos testes empregados clinicamente para a quantificação de proteinúria são mais sensíveis para a albumina. Por isso, há forte correlação entre as razões albumina-creatinina urinária e proteína-creatinina urinária nesses testes (SYME, 2009). A albumina que passa pelos glomérulos é reabsorvida pelas células dos túbulos proximais, e a albuminúria resultante reflete um discreto excesso que é eliminado pela urina. A disfunção de ambos os processos resulta em aumento da excreção de albumina, e a lesão glomerular e o dano tubular são os eventos atribuídos à proteinúria (GORRIZ; MARTINEZ-CASTELAO, 2012). Em gatos hipertensos, o aumento da razão albumina-creatinina na urina indica hipertensão glomerular e capacidade reabsortiva tubular prejudicada (JEPSON et al., 2009). Um estudo revelou a associação entre a razão albumina-creatinina na urina e hipertensão e azotemia (SYME et al., 2006).

Baixas concentrações de albumina na urina podem ser quantificadas por vários tipos de imunoensaios. A maioria dos anticorpos empregados nesses ensaios não apresenta reação cruzada entre as espécies, o que significa que ensaios caninos e humanos não podem ser generalizados para uso em amostras de urina felina. O termo microalbuminúria é usado para descrever a detecção de quantidades anormais de albumina na urina em quantidade insuficiente para ser detectada por tiras reagentes convencionais (abaixo de 30mg/dL). A prevalência de microalbuminúria em gatos aparentemente saudáveis foi de aproximadamente 15%, e está correlacionada ao aumento da idade (GRAUER, 2005).

Outro estudo demonstrou que a microalbuminúria é o teste que tem maior sensibilidade e especificidade em prever a presença de doenças sistêmicas em gatos (WHITTEMORE et al., 2007). Cães e gatos com microalbuminúria persistente apresentam grande risco de desenvolver doenças sistêmicas, que podem ter efeitos adversos nos rins, ou doença renal crônica (GRAUER, 2005). Além da elevada especificidade de testes de microalbuminúria, há também menor influência da inflamação e da hematúria oriundas da porção inferior do trato urinário (VADEN et al., 2004).

Quando a proteinúria e a albuminúria são detectadas, é importante identificar a sua origem. A proteinúria pode ser causada por condições fisiológicas ou não fisiológicas. A proteinúria fisiológica ocorre em situações de exercício intenso, convulsões, febre, exposição a calor ou frio intensos e estresse. É geralmente transitória, de baixa magnitude, e diminui quando a causa é corrigida. O mecanismo desse tipo de proteinúria não é completamente esclarecido, mas envolve vasoconstrição renal transitória, isquemia e ou congestão (McCAW; KNAPP; HEWETT, 1985).

A proteinúria não fisiológica pode ser de origem renal ou não renal. A proteinúria não renal ocorre em associação à inflamação ou hemorragia do trato urinário inferior. A proteinúria de origem renal ocorre devido a alterações da permeabilidade do capilar glomerular, comum na hipertensão glomerular e nas glomerulonefrites. A proteinúria renal também pode ser causada por redução da reabsorção das proteínas plasmáticas filtradas devido a alterações tubulointersticiais. Em alguns casos, a proteinúria intersticial é acompanhada por glicosúria normoglicêmica e aumento da excreção de eletrólitos. As lesões glomerulares resultam em proteinúria mais severa do que a associada à lesões tubulointersticiais. A proteinúria renal também pode ser causada por desordens inflamatórias ou infiltrativas dos rins, como pielonefrite, leptospirose e neoplasias, que são frequentemente acompanhadas por sedimento urinário ativo e alterações ultrassonográficas renais (GRAUER, 2011).

São necessárias múltiplas mensurações da razão proteína-creatinina urinária para que se obtenham dados confiáveis dessa variável, pois a mesma sofre variações aleatórias que não estão relacionadas à progressão da doença ou resposta à terapia em animais com proteinúria estável (LEES et al., 2005; NABITY et al., 2007). Um estudo demonstrou que uma mensuração é adequada para estimar a razão proteína-creatinina urinária quando a mesma for menor que 4,0, e duas a cinco determinações são necessárias em razões proteinúria-creatinina urinária mais elevadas (NABITY et al., 2007). Uma opção economicamente viável e confiável é a mensuração da razão proteína-creatinina urinária em uma amostra combinada, contendo volumes iguais de várias amostras diferentes. Entretanto, esse método não deve ser aplicado em animais com proteína funcional ou com doença aguda, em que a razão proteinúria-creatinina urinária se altera rapidamente, refletindo alterações fundamentais na severidade da doença, e não variações biológicas aleatórias. Nessa situação, as alterações de proteinúria observadas fornecem informações importantes sobre o prognóstico da doença (LEVINE et al., 2010).

Fração de Excreção de Eletrólitos

Devido aos túbulos renais estarem envolvidos na reabsorção e secreção de muitos componentes hidrossolúveis, especialmente os eletrólitos, a avaliação desses componentes renais, aliada às suas concentrações plasmáticas, é de interesse para a investigação da função dos túbulos renais (LEFEBVRE et al., 2008).

As mensurações de fração de excreção (FE) de eletrólitos são raramente usadas como exames de rotina em medicina veterinária, provavelmente devido à grande variabilidade individual, que acaba limitando o seu potencial de uso para a identificação de anormalidades tubulares. A FE dos eletrólitos pode variar em função da raça, idade, alimentação e atividade física de cada animal. Portanto, algumas alterações não necessariamente têm relevância

clínica, indicando que o túbulo tem que reabsorver o eletrólito, mais ou menos eficientemente para assegurar a homeostase de eletrólitos (LEFEBVRE et al., 2008).

Para um dado eletrólito, a FE pode ser calculada de acordo com a seguinte equação: $FE = (U_e \times P_{Cr}) / (P_e \times U_{Cr}) \times 100$, em que U_e é a concentração do eletrólito na urina, P_{Cr} é a concentração plasmática de creatinina, P_e é concentração plasmática do eletrólito e U_{Cr} é a concentração urinária de creatinina (WALDROP, 2008).

Deve-se padronizar as condições de colheita das amostras para garantir uma interpretação clínica válida. Assim, para a realização do procedimento às 11 horas, o animal deve estar em jejum alimentar desde as 17 horas do dia anterior e a vesícula urinária deve ser esvaziada às oito horas do mesmo dia (FINCO et al., 1995). Quando testes de FE são comparados no mesmo animal, as condições ambientais devem ser mantidas o mais similares possível para evitar alterações no volume de urina produzido (LEFEBVRE et al., 2008).

A concentração de eletrólitos na urina é de difícil interpretação devido à dependência do volume de urina produzida. A quantidade total de eletrólitos excretados na urina durante um determinado período de tempo é mais relevante, mas é dependente da quantidade de eletrólitos filtrados pelo glomérulo. Por essas razões, a FE é considerada o melhor marcador para a avaliação renal de eletrólitos. Nesse caso, podem ser mensuradas as FEs de sódio, potássio, cloro, fósforo, cálcio e magnésio. A FE do bicarbonato é documentada com menor frequência (LEFEBVRE et al., 2008).

A maioria do Na^+ extracelular é reabsorvido ativamente pelos rins nos túbulos contorcidos proximais, resultando em reabsorção passiva de água (RIVERS et al., 1996). 25% da carga tubular de sódio é reabsorvida no segmento espesso ascendente da alça de Henle (REECE, 2006); e reabsorção adicional de Na^+ ocorre nos túbulos contorcidos distais, secundária à reabsorção ativa de

íons cloro, e nos ductos coletores, controlada pela aldosterona (RIVERS et al., 1996).

A elevação dos valores de FE de sódio (FENa) acima de 1% é indicativa de disfunção tubular aguda (WALDROP, 2008) e abaixo de 0,02% é um indicador que o corpo está armazenando sódio. Somente o aumento da FENa é de real valor diagnóstico (GROSSMAN et al., 1982; MORRIS; DIVERS; WHITLOCK, 1984). Esse aumento pode ser resultado de excesso de ingestão na dieta; doença de Addison, como resultado da redução da produção de aldosterona ou redução do número ou sensibilidade de receptores nos túbulos distais; desidratação; e insuficiência tubular renal, resultante da perda de sódio filtrado na urina, pois os rins falham na reabsorção de sódio nos túbulos distais (GARRY; CHEW; HOFFIS, 1990; LAROUTE et al., 2005).

A FE do cloro acrescenta pouca informação em relação à fornecida pela FENa. A avaliação das concentrações urinárias de sódio e cloro auxiliam na diferenciação de azotemia pré-renal e disfunção tubular renal em pacientes que apresentam azotemia. A monitoração desses eletrólitos é útil nas situações de intoxicação por anti-inflamatórios não esteroides, monitoração da nefrotoxicidade por aminoglicosídeos e após episódios de severa hipotensão, em que essas variáveis apresentam alteração antes da ocorrência de alterações na bioquímica plasmática (WALDROP, 2008). O fósforo também demonstrou ser um marcador sensível de lesão renal aguda, verificando-se elevação de sua concentração antes que ureia e creatinina se mostrassem aumentadas na corrente sanguínea (ROCHA; VEADO, 2005; VEADO et al., 2010).

A FE do potássio e a concentração urinária desse eletrólito são alterados pela aldosterona e variam conforme a ingestão de potássio. A aplicação clínica mais útil desses parâmetros é no auxílio do diagnóstico de uroabdome (SCHMEIDT; TOBIAS; OTTO, 2001).

Conclusão

Devido ao fato dos exames utilizados na rotina para a avaliação de funções renais serem considerados marcadores tardios, que se elevam somente quando a perda de néfrons excede a 66% de seu total, há a necessidade do emprego de testes que auxiliem na identificação mais precoce de injúrias, permitindo que o clínico possa tomar ações que impeçam a instalação de uma injúria renal, ou ações no controle de doença renal crônica já instalada. Nesse sentido, para a rotina clínica, destacam-se a quantificação da GGT urinária, da proteína urinária, do sódio sérico e da fração de excreção do sódio. Esses testes demonstraram-se marcadores precoces de injúria renal aguda e são testes de fácil execução em medicina veterinária. Salienta-se que o diagnóstico não deve ser baseado na avaliação de um único parâmetro, o que torna fundamental a avaliação combinada entre resultados laboratoriais, histórico, exame físico e em algumas situações, exames de imagem.

Referências

- ABBATE, M.; ZOJA, C.; REMUZZI, G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *Journal of the American Society of Nephrology*, Baltimore, v. 17, n. 11, p. 2974-2984, 2006.
- AL-GHAZLAT, S. A.; LANGSTON, C. E.; GRECO, D. S.; REINE, N. J.; MAY, S. N.; SHOFER, F. S. The Prevalence of Microalbuminuria and Proteinuria in Cats with Diabetes Mellitus. *Topics in Companion Animal Medicine*, New York, v. 26, n. 3, p. 154-157, 2011.
- APPERLOO, A. J.; DE ZEEW, D.; DE JONG, P. E. Short term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney International Supplements*, New York, v. 45, n. 1, p. S174-178, 1994.
- BEHREND, E. N.; GRAUER, G. F.; MANI, I.; GROMAN, R. P.; SALMAN, M. D.; GRECO, D. S. Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 208, n. 4, p. 537-541, 1996.
- BISHOP, S. A.; LUCKE, V. M.; STOKES, C. R.; GRUFFYDD-JONES, T. J. Plasma and urine biochemical changes in cats with experimental immune complex

- glomerulonephritis. *Journal of Comparative Pathology*, London, v. 104, n. 1, p. 65-76, 1991.
- BOURBOUZE, R.; BAUMANN, F. C.; BONVALET, J. P.; FARMAN, N. Distribution of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase isoenzymes along the rabbit nephron. *Kidney International*, New York, v. 25, n. 4, p. 636-642, 1984.
- BRANTSMA, A. H.; BAKKER, S. J.; DE ZEEUW, D.; DE JONG, P. E.; GANSEVOORT, R. T. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *Journal of the American Society of Nephrology*, Baltimore, v. 19, n. 9, p. 1785-1791, 2008.
- BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P.; WATSON, A. D. J. Creatinine in the dog: A review. *Veterinary Clinical Pathology*, Baton Rouge, v. 32, n. 4, p. 162-179, 2003.
- BUSH, B. M. Nutrientes e metabólitos. In: _____. *Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2004. cap. 5, p. 169-232.
- CHEW, D. J.; DiBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. Urinálise. In: _____. *Urologia e nefrologia do cão e do gato*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap. 1, p. 1-31.
- CLEMO, F. A. Urinary enzyme evaluation of nephrotoxicity in the dog. *Toxicologic Pathology*, Thousand Oaks, v. 26, n. 1, p. 29-32, 1998.
- De SCHEPPER, J.; De COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary gamma-glutamyltransferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. *Research in Veterinary Science*, London, v. 46, n. 3, p. 396-400, 1989.
- 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.
- ELLIOTT, J.; BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *The Journal of Small Animal Practice*, Oxford, v. 39, n. 2, p. 78-85, 1998.
- FINCO, D. R.; BARSANTI, J. A. Mechanism of urinary excretion of creatinine by the cat. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 43, n. 12, p. 2207-2209, 1982.
- FINCO, D. R.; BRASELTON, W. E.; COOPER, T. A. Relationship between plasma iothexol clearance and urinary exogenous creatinine clearance in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 15, n. 4, p. 368-373, 2001.
- FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; CROWELL, W. A.; BARSANTI, J. A. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 52, n. 7, p. 1029-1032, 1991.
- FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; VADEN, S. L.; FERGUSON, D. C. Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 18, n. 6, p. 418-421, 1995.
- FORTERRE, S.; RAILA, J.; SCHWEIGERT, F. J. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 16, n. 4, p. 271-277, 2004.
- GARRY, F.; CHEW, D. J.; HOFFIS, G. F. Urinary indices of renal function in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. *American Journal of Veterinary Research*, Philadelphia, v. 51, n. 3, p. 420-427, 1990.
- GORRIZ, J. L.; MARTINEZ-CASTELAO, A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplantation Reviews*, Orlando, v. 26, n. 1, p. 3-13, 2012.
- GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.
- _____. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 37, n. 2, p. 283-295, 2007.
- _____. Proteinuria: measurement and interpretation. *Topics in Companion Animal Medicine*, New York, v. 26, n. 3, p. 121-127, 2011.
- GRECO, D. S.; TURNWALD, G. H.; ADAMS, R.; GOSSETT, K. A.; KEARNEY, M.; CASEY, H. Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 46, n. 11, p. 2332-2335, 1985.
- GROSS, J. L.; DE AZEVEDO, M. J.; SILVEIRO, S. P.; CANANI, L. H.; CARAMORI, M. L.; ZELMANOVITZ, T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*, New York, v. 28, n. 1, p. 164-176, 2005.
- GROSSMAN, B. S.; BROBST, D. F.; KRAMER, J. W.; BAYLY, W. M.; REED, S. M. Urinary indices for differentiation of prerenal azotemia and renal azotemia in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 180, n. 3, p. 284-288, 1982.
- HALLER, M.; MÜLLER, W.; BINDER, H.; ESTELBERGER, W.; ARNOLD, P. Single-injection

- inulin clearance: A simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. *Research in Veterinary Science*, London, v. 64, n. 2, p. 151-156, 1998.
- HENNEMANN, C. R. A.; SILVA, C. F.; SCHOENAU, W.; KOMMERS, G. D.; POLYDORO, A. S.; LEITZKE, M. R. M. Atividade da gama glutamil transpeptidase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 27, n. 2, p. 237-244, 1997.
- JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; NEATON, J. D.; KIRK, C. A.; ALLEN, T. A.; SWANSON, L. L. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 226, n. 3, p. 393-400, 2005.
- JACOBSEN, P. B.; BLINDHEIM, L.; SKOTLAND, T. Bioanalytical methods for iodixanol and their application to studies on metabolism and protein binding. *Acta Radiologica Supplementum*, Copenhagen, v. 399, n. 1, p. 61-66, 1995.
- JEPSON, R. E.; BRODBELT, D.; VALLANCE, C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 23, n. 4, p. 806-813, 2009.
- KATAYAMA, R.; SAITO, J.; KATAYAMA, M.; YAMAGISHI, N.; YAMASHITA, T.; KATO, M.; FURUHAMA, K. Simplified procedure for the estimation of glomerular filtration rate following intravenous administration of iodixanol in cats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 73, n. 9, p. 1344-1349, 2012.
- KEANE, W. F.; EKNOYAN, G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases*, Philadelphia, v. 33, n. 5, p. 1004-1010, 1999.
- KERL, M. E.; COOK, C. R. Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 31-38, 2005.
- KERR, M. G. *Exames laboratoriais em medicina veterinária: bioquímica clínica e hematologia*. São Paulo: Roca, 2003. 436 p.
- KRAWIEC, D. R. Quantitative renal function tests in cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, Yardley, v. 16, n. 10, p. 1279-1284, 1994.
- KUKANICH, B.; COETZEE, J. F.; GEHRING, R.; HUBIN, M. Comparative distribution of pharmacologic markers for cytochrome P- 450 mediated metabolism, glomerular filtration rate, and extracellular and total body fluid volume of greyhound and beagle dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 30, n. 4, p. 314-319, 2007.
- LAPOINTE, C.; BÉLANGER, M. C.; DUNN, M.; MOREAU, M.; BÉDARD, C. N-Acetyl-b-D-glucosaminidase index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 22, n. 5, p. 1103-1110, 2008.
- LAROUTE, V.; CHETBOUL, V.; ROCHE, L.; MAUREY, C.; COSTES, G.; POUCHELON, J. L.; DE LA FARGE, F.; BOUSSOUF, M.; LEFEBVRE, H. P. Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs. *Research in Veterinary Science*, London, v. 79, n. 2, p. 161-167, 2005.
- LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 867-885, 2004.
- LEES, G. E.; BROWN, S. A.; ELLIOTT, J.; GRAUER, G. E.; VADEN, S. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 377-385, 2005.
- LEFEBVRE, H. P.; DOSSIN, O.; TRUMEL, C.; BRAUN, J. P. Fractional excretion tests: a critical review of methods and applications in domestic animals. *Veterinary Clinical Pathology*, Baton Rouge, v. 31, n. 1, p. 4-20, 2008.
- LEVINE, D. N.; ZHANG, D.; HARRIS, T.; VADEN, S. L. The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Veterinary Clinical Pathology*, Baton Rouge, v. 39, n. 1, p. 53-56, 2010.
- LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; O'BRIEN, T. D.; POLZIN, D. J. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compendium On Continuing Education For The Practicing Veterinarian*, Yardley, v. 14, n. 2, p. 127-152, 1992.
- LUND, E. M.; ARMSTRONG, P. J.; KIRK, C. A.; KOLAR, L. M.; KLAUSNER, J. S. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 214, n. 9, p. 1336-1341, 1999.

- LYON, S. D.; SANDERSON, M. W.; VADEN, S. L.; LAPPIN, M. R.; JENSEN, W. A.; GRAUER, G. F. Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein creatinine ratio, and species-specific ELISA methodologies for detection of albumin in canine and feline urine samples. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 236, n. 8, p. 874-879, 2010.
- MATSUOKA, S. Diagnostic significance of urinary enzymes in veterinary practice. *Japanese Journal of Veterinary Research*, Hokkaido, v. 43, n. 1, p. 70-71, 1995.
- McCAW, D. L.; KNAPP, D. W.; HEWETT, J. E. Effect of collection time and exercise restriction on the prevention of urine protein excretion, using urine protein/creatinine ratio in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 46, n. 8, p. 1665-1669, 1985.
- MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, 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*, Tokyo, v. 72, n. 9, p. 1129-1136, 2010.
- MIYAMOTO, K. Evaluation of plasma clearance of inulin in clinically normal and partially nephrectomized cats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 62, n. 8, p. 1332-1335, 2001a.
- _____. Use of plasma clearance of iohexol for estimating glomerular filtration rate in cats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 62, n. 4, p. 572-575, 2001b.
- MOORE, F. M.; BRUM, S. L.; BROWN, L. Urine protein determination in dogs and cats: comparison of dipstick and sulfosalicylic acid procedures. *Veterinary Clinical Pathology*, Baton Rouge, v. 20, n. 4, p. 95-97, 1991.
- MORRIS, D. D.; DIVERS, T. J.; WHITLOCK, R. H. Renal clearance and fractional excretion of electrolytes over a 24-hour period in horses. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 45, n. 11, p. 2431-2435, 1984.
- NABITY, M. B.; BOGGESS, M. M.; KASHTAN, C. E.; LEES, G. E. Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 425-430, 2007.
- OSBORNE, C. A.; STEVENS, J. B.; LULICH, J. P.; ULRICH, L. K.; BIRD, K. A.; OEHLER, L. A.; SWANSON, L. A clinician's analysis of urinalysis. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. p. 136-205.
- PRICE, C. P.; NEWALL, R. G.; BOYD, J. C. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic. *Clinical Chemistry*, Washington, v. 51, n. 9, p. 1-11, 2005.
- REECE, W. O. *Dukes fisiologia dos animais domésticos*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 926 p.
- REINE, N. J.; LANGSTON, C. E. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 2-10, 2005.
- RIVERS, B. J.; WALTER, P. A.; O'BRIEN, T. D.; KING, V. L.; POLZIN, D. 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 Hospital Association*, Lakewood, v. 32, n. 4, p. 323-336, 1996.
- ROCHA, D. F.; VEADO, J. C. C. Gama-glutamil transpeptidase (GGT) urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda em cães. In: CONGRESSO MINEIRO DA ANCLIVEPA, 2., 2005, Belo Horizonte. *Anais...* Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2005. CD-ROM.
- ROGERS, K. S.; KOMKOV, A.; BROWN, S. A.; LEES, G. E.; HIGHTOWER, D.; RUSSO, E. A. Comparison of four methods of estimating glomerular filtration rate in cats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 52, n. 6, p. 961-964, 1991.
- ROSS, L. A.; FINCO, D. R. Relationship of selected clinical renal function tests to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 42, n. 10, p. 1704-1710, 1981.
- ROSSI, G.; GIORI, L.; CAMPAGNOLA, S.; ZATELLI, A.; ZINI, E.; PALTRINIERI, S. Evaluation of factors that affect analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio determination in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 73, n. 6, p. 779-788, 2012.
- ROSSING, P.; HOMMEL, E.; SMIDT, U. M.; PARVING, H. H. Reduction of albuminuria predicts beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia*, Bristol, v. 37, n. 5, p. 511-516, 1994.
- RUGGENENTI, P.; PERNA, A.; MOSCONI, L.; PISONI, R.; REMUZZI, G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney International*, New York, v. 53, n. 5, p. 1209-1216, 1998.

- SANTIN, F.; MOUTINHO, F. Q.; AMARAL, A. S.; TAKAHIRA, R. K. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães saudáveis tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1816-1823, 2006.
- SATO, R.; SOETA, S.; SYUTO, B.; YAMAGISHI, N.; SATO, J.; NAITO, Y. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease. *The Journal of Veterinary Medical Science*, Tokyo, v. 64, n. 4, p. 367-371, 2002.
- SCHMEIDT, C.; TOBIAS, K. M.; OTTO, C. M. Evaluation of the abdominal fluid: peripheral blood creatinine and potassium ratios for diagnosis of uroperitoneum in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, San Antonio, v. 11, n. 4, p. 275-280, 2001.
- SCHMIDT, D. M.; SCRIVANI, P. V.; DYKES, N. L.; GOLDSTEIN, R. M.; ERB, H. N.; REEVES, A. P. Comparison of glomerular filtration rate determined by use of single-slice dynamic computed tomography and scintigraphy in cats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 73, n. 4, p. 463-469, 2012.
- SMARICK, S. D.; HASKINS, S. C.; ALDRICH, J.; FOLEY, J. E.; KASS, P. H.; FUDGE, M.; LING, G. V. Incidence of catheter-associated urinary tract infection among dogs in a small animal intensive care unit. *Journal of American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 224, n. 12, p. 1936-1940, 2004.
- SVALAND, M. G.; HAIDER, T.; LANGSETH-MANRIQUE, K.; ANDREW, E.; HALS, P. A. Human pharmacokinetics of iodixanol. *Investigative Radiology*, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 130-133, Feb. 1992.
- SYME, H. M. Proteinuria in cats – prognostic marker or mediator? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, London, v. 11, n. 3, p. 211-218, 2009.
- SYME, H. M.; MARKWELL, P. J.; PFEIFFER, D.; ELLIOTT, J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Lawrence, v. 20, n. 3, p. 528-535, 2006.
- TOTO, R. D. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Current Opinion Nephrology Hypertension*, London, v. 4, n. 6, p. 505-509, 1995.
- UECHI, M.; NOGAMI, Y.; TERUI, H.; NAKAYAMA, T.; ISHIKAWA, R.; WAKAO, Y.; TAKAHASHI, M. Evaluation of urinary enzymes in dogs with early renal disorder. *The Journal of Veterinary Medical Science*, Tokyo, v. 56, n. 3, p. 555-556, 1994.
- UECHI, M.; UECHI, H.; NAKAYAMA, T.; WAKAO, Y.; TAKAHASHI, M. The variation of excretory urinary glycyl-prolyl dipeptidyl aminopeptidase in dogs. *Research Veterinary Science*, Tokyo, v. 63, n. 1, p. 97-99, 1997.
- VADEN, S. L.; PRESSLER, B. M.; LAPPIN, M. R.; JENSEN, W. A. Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentrations in canine urine samples. *Veterinary Clinical Pathology*, Baton Rouge, v. 33, n. 1, p. 14-19, 2004.
- VAN DER HARST, M. R.; BULL, S.; LAFFONT, C. M.; KLEIN, W. R. Gentamicin nephrotoxicity- a comparison of in vitro findings with in vivo experiments in equines. *Veterinary Research Communications*, Dordrecht, v. 29, n. 3, p. 247-261, 2005.
- VASSALOTTI, J. A.; STEVENS, L. A.; LEVEY, A. S. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *American Journal Kidney Diseases*, Philadelphia, v. 50, n. 2, p. 169-180, 2007.
- VEADO, J. C. C.; ARNDT, M. H. L.; OLIVEIRA, J.; BANDEIRA, C. M.; MELO, M. B.; ROCHA, D. F.; COSTA, P. R. S.; LEITE, E. D.; GUIMARÃES, P. T. C. Estabilidade da Gama Glutamil Transferase e da Creatina Quinase séricas em cão. In: CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 24., 2003, Belo Horizonte. *Anais...* Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2003. CD-ROM.
- VEADO, J. C. C.; ROCHA, D. F.; COBUCCI, G. C.; MELO, M. M.; BANDEIRA, C. M.; PAES, P. R. O. γ -Glutamyltransferase urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda induzida em cães. In: CONFERÊNCIA SUL-AMERICANA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 10., 2010, Rio de Janeiro. *Anais...* Belo Horizonte: CSAMV, 2010. CD-ROM.
- VON HENDY-WILLSON, V. E.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Veterinary Journal*, London, v. 188, n. 2, p. 156-165, 2011.
- WALDROP, J. E. Urinary electrolytes, solutes, and osmolality. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 38, n. 3, p. 503-512, 2008.
- WATSON, A. D. Indicators of renal insufficiency in dogs and cats presented at a veterinary teaching hospital. *Australian Veterinary Practitioner*, Hurstville, v. 31, n. 2, p. 54-58, 2001.
- _____. Urine specific gravity in practice. *Australian Veterinary Journal*, Hurstville, v. 76, n. 6, p. 392-398, 1998.

WATSON, A. D.; LEFEBVRE, H. P.; CONCORDET, D.; LAROUTE, V.; FERRÉ, J. P.; BRAUN, J. P.; CONCHOU, F.; TOUTAIN, P. L. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Philadelphia, v. 16, n. 1, p. 22-33, 2002.

WELLES, E. G.; WHATLEY, E. M.; HALL, A. S.; WRIGHT, J. C. Comparison of Multistix PRO dipsticks with other biochemical assays for determining urine protein (UP), urine creatinine (UC) and UP:UC ratio in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, Baton Rouge, v. 35, n. 1, p. 31-36, 2006.

WHITTEMORE, J. C.; MIYOSHI, Z.; JENSEN, W. A.; RADECKI, S. V.; LAPPIN, M. R. Association of microalbuminuria and the urine albumin-to-creatinine ratio with systemic disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 230, n. 8, p. 1165-1169, 2007.

WORWAG, S.; LANGSTON, C. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Ithaca, v. 232, n. 5, p. 728-732, 2008.

YU, L.; ABENSUR, H.; BARROS, E. J. G.; HOMSI, E.; BURDMANN, E. A.; CENDOROGLO NETO, M.; YOUNES-IBRAHIM, M.; SANTOS, O. P. Insuficiência renal aguda: diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 37-39, 2002.