

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS ALTERAÇÕES
RENAIS EM CÃES E GATOS**

**MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO NA RESIDÊNCIA EM
MÉDICA VETERINÁRIA**

Marcos Matoso Burgo Corrêa

Santa Maria, RS, Brasil

2012

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS ALTERAÇÕES RENAIS EM CÃES E GATOS

Marcos Matoso Burgo Corrêa

Monografia apresentada ao Programa de Residência em Medicina Veterinária, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Patologia Clínica Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Residente em Patologia Clínica Veterinária.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sonia Terezinha dos Anjos Lopes

Santa Maria, RS, Brasil

2012

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a monografia de Residência em Medicina Veterinária.**

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS ALTERAÇÕES RENAIS EM
CÃES E GATOS**

elaborado por
Marcos Matoso Burgo Corrêa

como requisito parcial para obtenção do título de
Médico Veterinário Residente em Patologia Clínica Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Sonia Terezinha dos Anjos Lopes, Dra.
(Presidente/Orientadora)

Danieli Brolo Martins, Dra. (UNICRUZ)

Francine Chimelo Paim, MSc.(UFSM)

Santa Maria, 08 de junho de 2012

RESUMO

Monografia de Especialização de Residência em Medicina Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DAS ALTERAÇÕES RENAIIS EM CÃES E GATOS

AUTOR: MARCOS MATOSO BURGO CORRÊA
ORIENTADORA: SONIA TEREZINHA DOS ANJOS LOPES
Data e Local da Defesa: Santa Maria, 08 de junho de 2012.

Este trabalho procura revisar os métodos de avaliação da função renal e seu uso na clínica veterinária de cães e gatos. Para isto, conceitos fisiológicos foram revisados, assim como as possíveis interpretações dos resultados laboratoriais, que são obtidas na investigação de alterações, transitórias ou permanentes, da função renal. A metodologia básica de auxílio diagnóstico, como dosagens de creatinina e uréia séricas são extremamente limitadas, pois podem apenas trazer informações quando mais de três quartos da função renal está comprometida. Também pode-se citar a urinálise, é um exame simples, porém pouco utilizado. Este exame permite obter informações mais sensíveis com relação à presença de lesões e diminuição funcional, devido à perda da capacidade de concentração da urina (reabsorção de água) ocorrer previamente a instalação da azotemia (elevação de nitrogênio não protéico na circulação). Também pela urinálise é possível identificar lesão glomerular (proteinúria) e tubular (alta quantidade de cilindros e diminuição da reabsorção de solutos como a glicose). Além disso, foram mencionados métodos auxiliares, de baixo custo e fácil acesso, que ainda não são amplamente difundidos na medicina veterinária, mas que possuem estudos relevantes que permitem seu uso através de comprovação científica, como é o caso da dosagem urinária de gama glutamiltranspeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FA), proteína e creatinina e sua relação. Portanto este trabalho procura salientar a importância do uso destes métodos, exemplificando com casos da rotina acompanhada durante a residência.

Palavras-chaves: Insuficiência renal. Urinálise. Diagnóstico precoce. Lesão renal. Animais de companhia.

ABSTRACT

Monograph of Specialization-Veterinary Medicine Residents
Post-Graduate Program in Veterinary Medicine
Federal University of Santa Maria

LABORATORY EVALUATION OF RENAL ALTERATIONS IN DOGS AND CATS

AUTHOR: MARCOS MATOSO BURGO CORRÊA

ADVISER: SONIA TEREZINHA DOS ANJOS LOPES

Presentation's date and local: Santa Maria, 08 de junho de 2012.

This paper seeks to review the evaluation methods renal function and its use in veterinary clinics of cats and dogs. For that, physiological concepts were reviewed, as the possible interpretations of laboratory results that are obtained on the investigation of alterations, transitory or permanent, of renal function. The basic methodology of auxiliary diagnostic, such as serum creatinine and urea dosages, is extremely limited, due to only bring information when over three quarters of the renal function is compromised. Urinalisys, an exam also seen as basic, even though less frequently used as the previous, allow obtain information more sensible to the presence of lesions and lowered function, because of the concentration capacity of urine (water reabsortion) becomes compromised due to azotemia "installation" (non proteic nitrogen elevation on circulation). Also through urinalysis it is possible to identify glomerular (proteinuria) and tubular (high quantity of cylinders and lower reabsortion of solutes as glucose) lesions. Being said that, in here, are mencioned auxiliary methods, of low cost and easy access, that are not broadly diffused through veterinary medicine, but with relevant studies that allow their use with scientific prove, as it is the case in urine dosage of gama glutamyltranspeptidase (GGT), alkaline phosphatase (AP), protein and creatinine as their ratio.

Key-words: Renal failure. Urinalisys. Early diagnosis. Renal lesion. Company animals.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
REVISÃO DE LITERATURA	7
1 Anatomia, histologia e fisiologia renais	7
2 Lesão Renal	11
3 Diagnóstico básico.....	14
4 Métodos diagnósticos menos utilizados	16
5 Avaliação laboratorial de complicações secundárias	18
6 Rotina laboratorial	19
CONCLUSÃO.....	21
REFERÊNCIAS	22

INTRODUÇÃO

Atualmente, os métodos mais utilizados para diagnóstico de alteração renal identificam insuficiência renal quando 25%, ou menos, da capacidade renal está alterada. Sendo a insuficiência renal uma alteração freqüente na clínica de animais de companhia (cães e gatos), é importante que se utilize um número maior de métodos disponíveis para identificação e prognóstico da doença (MACDOUGAL et al., 1986).

Um acompanhamento de animais encaminhados para vacinação foi realizado por Macdougall et al., (1986), no qual foi suposta uma população regional de aproximadamente 230.000 cães, dos quais 444 animais foram atendidos com suspeita de doença renal, e em 111 casos houve confirmação da suspeita. A proporção de doenças histopatologicamente classificadas (glomerular e não glomerular) foi similar. A idade variou principalmente entre 5 à 10 anos de idade, com exceção para amiloidose (1 à 2 anos). No entanto, Notomi et al. (2006) encontraram que aproximadamente 50 % dos cães possuíam mais de 10 anos, e próximo a um terço dos cães entre 5 e 10 anos.

A insuficiência renal parece progredir com a idade, uma vez que os néfrons lesionados não são recuperados, e, portanto tem efeito cumulativo durante a vida dos animais (NOTOMI et al., 2006). Desta forma, a identificação de qualquer modificação no funcionamento da filtração glomerular de maneira subclínica se torna de grande valia para o início do tratamento preventivo e atenuar ou até mesmo impedir a progressão da patologia até o ponto de insuficiência (GORRIZ e MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

Neste trabalho são revisados tanto métodos de avaliação de função renal como lesão ao rim, caracterizando suas diferenças e impactos no diagnóstico e prognóstico de casos clínicos.

REVISÃO DE LITERATURA

1 Anatomia, histologia e fisiologia renais

Os rins são órgãos pares, localizados na região abdominal dorsal, no qual o rim direito é mais cranial que o esquerdo. Sua forma varia muito de acordo com a espécie, sendo a mais comum o formato de feijão (caninos, felinos, humanos) (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008).

Os rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco, e servem para excretar resíduos metabólicos (endógenos e exógenos), recuperar substâncias filtradas, ou seja, manutenção da concentração desses elementos. Histologicamente o rim é dividido em zona medular e zona cortical, possui uma cápsula que o envolve e um estreitamento no qual há as comunicações com os vasos e ureter. Na zona cortical é onde está a maior parte dos néfrons, a estrutura funcional que permite a formação da urina. Já a zona medular possui poucos néfrons e desemboca a urina na pelve renal para posterior excreção via ureteres. A mácula densa é composta de células que estão envolvidas no glomérulo e não está associada diretamente a formação de urina, mas na produção de hormônios, como a eritropoietina e a renina (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008; VERLANDER, 2004).

O néfron se divide em glomérulo, túbulos proximal e distal, alça de Henle e ducto coletor. O primeiro é um emaranhado de capilares fenestrados revestidos pela cápsula de Bowman que permite a passagem de pequenas partículas e água, o que forma o filtrado glomerular no espaço de Bowman. O sangue arterial entra no glomérulo, a pressão hidrostática força a formação de líquido no espaço, denominado de filtrado glomerular, que por sua vez é encaminhado para os túbulos (CINGOLANI et al., 2004). A taxa de filtração glomerular (TFG) corresponde a quantidade de filtrado formada e é expressa em mililitros de filtrado glomerular formado por minuto por quilo de peso corpóreo (/ml/min/Kg) (VERLANDER, 2004).

A diferença entre o sangue arterial aferente e o que se encontra na veia renal é dada pelos constituintes do filtrado glomerular, cuja seletividade dos componentes ocorre de acordo com a interação entre a estrutura glomerular – capilares com três camadas (endotélio vascular, membrana basal e epitélio visceral) e com as pressões hidrostática e oncótica sanguíneas (VERLANDER, 2004; CINGOLANI et al., 2004; GUYTON e HALL, 2000).

De maneira geral, todas as partículas com menos de dois nanômetros de diâmetro passam livremente para os túbulos, enquanto que as maiores que quatro nanômetros não são filtradas. As intermediárias são selecionadas através de sua carga elétrica, pois a membrana basal é carregada negativamente, devido a sua composição glicoprotéica, o que facilita a passagem de moléculas carregadas positivamente e dificulta as de carga elétrica negativa, como a albumina (VERLANDER, 2004; CINGOLANI et al., 2004; GUYTON e HALL, 2000).

Os rins modulam a TFG através de modificações sistêmicas e locais. A filtração depende da manutenção da pressão arterial pela atividade cardíaca, que consiste na reabsorção de sódio que ocorre devido a ação da enzima sódio-potássio-adeninotri-fosfatase (Na⁺H⁺ATPase), que consome energia (CINGOLANI et al. 2004). A regulação da pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona é uma das funções hormonais desempenhadas por este órgão. A renina é produzida nos rins, e ativa o angiotensinogênio que leva a liberação de aldosterona pela glândula adrenal e vasopressina pelo hipotálamo (CINGOLANI et al., 2004; VERLANDER, 2004).

A angiotensina II é um vasoconstritor que aumenta a pressão arterial sistêmica e renal de perfusão, já a vasopressina aumenta a reabsorção de água e uréia, enquanto a aldosterona de água e sódio, o que acarreta o aumento do volume de sangue e, portanto, a pressão sanguínea (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008). A renina é suprimida pela alta concentração de angiotensina II que leva a liberação de vasodilatadores renais, que impedem a vasoconstrição renal, o que melhora sua ação sobre toda a cascata (GUYTON e HALL, 2000).

No rim há também dois mecanismos diretos da regulação da perfusão. O reflexo miogênico é responsável pela regulação das arteríolas glomerulares – vasoconstrição e vasodilatação, mantendo assim a TFG constante. A retroalimentação tubuloglomerular regula a TFG de tal forma a impedir que esta ultrapasse a capacidade tubular de reabsorção, e conseqüentemente, a perda excessiva de líquidos (VERLANDER, 2004; CINGOLANI et al. 2004; GUYTON e HALL, 2000).

Após passagem pelos glomérulos, o ultrafiltrado passa por interações por todo o túbulo e leva a considerável modificação em seu conteúdo. Toda a glicose é reabsorvida no túbulo proximal, aproximadamente 99% de água e sódio são recuperados. A movimentação de elementos do líquido para o sangue ocorre via transcelular e paracelular. As células desta porção possuem diversas microvilosidades na membrana, que são denominadas borda em escova, cujo objetivo é aumentar a superfície de contato, sendo assim facilitam o transporte transcelular. O mesmo é observado no contato entre as células e o sangue. O contato célula-

célula tubular possui uma área conhecida como zona ocludens, estrutura altamente permeável, que forma um limite entre as membranas plasmáticas basolateral e apical destas células, onde o transporte ocorre por difusão passiva (VERLANDER, 2004; CINGOLANI et al., 2004).

O capilar peritubular origina-se da arteríola eferente do glomérulo e circunda o túbulo proximal e, portanto, possui baixa pressão hidrostática e alta pressão oncótica relativa ao ultrafiltrado glomerular, o que facilita a reabsorção (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008).

O transporte ativo de elétrons é realizado principalmente pela $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, que elimina duas moléculas de sódio para o sangue e capta uma de potássio, o que polariza negativamente a célula e facilita a entrada passiva de sódio do ultrafiltrado. Essa movimentação de substâncias permite que outros solutos (aminoácidos, glicose, fosfato, sulfato e ânions inorgânicos) sejam reabsorvidos por difusão passiva, ou facilitada (GUYTON e HALL, 2000).

Tais eventos também influenciam a reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-). A entrada de sódio leva a secreção de hidrogênio e que se combina ao bicarbonato pela ação da anidrase carbônica, na membrana apical da célula, em água e dióxido de carbono que entra passivamente na célula. Há outra interação do último com água que resulta em excreção de hidrogênio para o ultrafiltrado e bicarbonato para o sangue. O acúmulo de cloreto nos túbulos e a mudança de carga elétrica na região favorecem a entrada deste íon na zona occludens e sua reabsorção (CINGOLANI et al., 2004; VERLANDER, 2004).

Nas regiões mais distais do túbulo proximal, a movimentação de sódio predominante deixa de ser via $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ para a captação eletroneural de cloreto de sódio (NaCl) e via paracelular. Grande parte dos peptídeos presentes nos túbulos são degradados em aminoácidos por peptidases e reabsorvidos por co-transportes associado de sódio ou hidrogênio, outros são reabsorvidos por endocitose, como a inulina (GUYTON e HALL, 2000).

A secreção tubular é de extrema importância, pois grande parte dos resíduos metabólicos, endógenos e exógenos (drogas e toxinas), podem se ligar a proteínas plasmáticas que não são filtradas no glomérulo. Após, o túbulo proximal, fica a porção fina da alça de Henle, de epitélio pavimentoso, menor concentração de mitocôndrias e invaginações citoplasmáticas, o que dificulta o transporte de solutos, ocorrendo apenas reabsorção de água. O ramo ascendente é de epitélio cilíndrico, e ao contrário do anterior, possui muitas mitocôndrias e invaginações (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2008).

Em seguida, há formação do túbulo contorcido distal, de epitélio mais regular e densa formação de mitocôndrias, que se unem para formar os ductos coletores. Os dois últimos

reabsorvem sódio, potássio, cloreto, cálcio e magnésio. São capazes de reabsorver solutos mesmo contra gradiente, e após a passagem do filtrado, 90 % dos sais são reabsorvidos (VERLANDER, 2004; GUYTON e HALL, 2000).

Para favorecer as modulações na concentração de água na urina dois mecanismos permitem melhor controle renal. O interstício medular é hipertônico, o que acarreta reabsorção de água com facilidade na porção inicial da alça de Henle até que a osmolaridade intraluminal seja alta. O hormônio antidiurético (ADH) tem ação importante, pois atua nas porções onde há baixa reabsorção de solutos (ductos coletores), aumentando a reabsorção exclusiva de água, levando também ao aumento da osmolaridade da urina (VERLANDER, 2004).

A hipertonidade é devido a alta reabsorção de solutos na porção proximal e a disposição anatômica dos vasos (*vasa recta*), que passam lateralmente ao ramo descendente da alça de Henle, carregam uréia excedente do interstício de volta para a alça na porção ascendente dos vasos. A uréia e o sódio aumentam no interstício porque os ductos coletores reabsorvem água e uréia em resposta a ação de ADH e do ramo ascendente da alça de Henle excretar uréia e sódio. E o equilíbrio osmótico se faz no ramo descendente que é altamente permeável a passagem de água, mas não de solutos, ou seja, passagem de solutos para dentro da luz do túbulo. Importante destacar que o fluxo sanguíneo do *vasa recta* ascendentes é o dobro dos descendentes, mantendo assim a hipertonidade do interstício, mas permitindo o retorno de água e solutos para a circulação (VERLANDER, 2004; CINGOLANI et al. 2004).

O ADH é produzido no hipotálamo e sua concentração sérica é inversamente proporcional à hidratação do animal, com controle de secreção por retroalimentação. Este hormônio age nas aquaporinas dos ductos coletores e permite reabsorção de água, sendo o principal fator na determinação da osmolaridade (densidade específica da urina) (CINGOLANI et al. 2004).

Como os rins realizam secreção e reabsorção de hidrogênio e bicarbonato, estes fazem parte do equilíbrio ácido-base do sangue, em associação com o tamponamento celular e os pulmões. Os tampões agem primariamente na tentativa de manter o pH, quando a captação destes é ultrapassada, a respiração se modifica para alterar a concentração de dióxido de carbono sanguínea e conseqüentemente a constante das reações químicas de formação de água e dióxido de carbono pela quebra de H_2CO_3 , substância formada pela união do hidrogênio ao bicarbonato. Esta reação respiratória funciona melhor em resposta a acidose, com diminuição da concentração de dióxido de carbono que leva ao aumento da ligação de hidrogênio com bicarbonato (VERLANDER, 2004).

A secreção ativa de hidrogênio pelos túbulos e a presença de tampão intraluminal (bicarbonato) permitem reduções significativas do pH sanguíneo pelo rim. Essa é a forma pela qual ocorre a correção definitiva do pH, pois assim o íon é eliminado, ao invés reações químicas reversíveis (VERLANDER, 2004).

A formação de amônia nas células tubulares renais e sua subsequente eliminação também fornecem uma forma de diminuição do pH, principalmente pelo fato da amoniogenese aumentar na presença de acidose. A reabsorção de bicarbonato nos túbulos proximais também pode ser alterada para correção desta anormalidade metabólica, experimentalmente foi comprovado que animais neonatos possuem menor quantidade de enzimas de transporte de hidrogênio e sódio, embora seja capaz de promover aumento nessa atividade ao ponto de corrigir acidose metabólica (TWOMBLEY et al, 2010; VERLANDER, 2004).

A alimentação parece ser o principal fator determinante do pH urinário, pois a urina de herbívoros é alcalina e a de carnívoros é ácida. Nos ductos coletores, a capacidade de secretar hidrogênio torna, este, o local onde o pH final é determinado. A hipopotassemia e a ação da aldosterona podem levar ao aumento de enzimas de transporte de hidrogênio e potássio das células intercalares, e acarretar aumento da secreção de hidrogênio. Este segmento também pode secretar bicarbonato quando há alcalose metabólica (CINGOLANI et al. 2004; VERLANDER, 2004).

A urina formada pelos ductos coletores desemboca para a pelve renal, a qual sai do rim e vai para os ureteres e se concentra na vesícula urinária, até eliminação para o meio externo (JUNQUEIRA & CARNEIRO; 2008).

O principal hormônio cuja produção depende do rim é a eritropoietina, que age como estimulante da produção de hemácias na medula óssea, induzindo mitose nas células precursoras, podendo o estímulo excessivo desencadear a liberação de células jovens e imaturas. (VERLANDER, 2004; THRALL et al., 2007).

2 Lesão Renal

A identificação conclusiva da alteração renal é feita laboratorialmente, denominada azotemia (acúmulo de nitrogênio não proteico no sangue), e pode ser classificada em pré-

renal, renal e pós-renal, de acordo com a etiologia que acarretou na mesma (THRALL et al., 2007).

A azotemia pré-renal ocorre quando fatores que interferem previamente a filtração glomerular acarretam na azotemia. Como causa principal, a diminuição da taxa de filtração glomerular, através de menor fluxo de sangue nos rins devido à vasoconstrição ou estase sanguínea, gera aumento do nitrogênio não protéico no sangue (ROSS, 2011). A ação da adrenalina e da desidratação são apontadas como os fatores de maior importância, embora outras substâncias tenham efeito similar, como a acepromazina (GAYNOR et al., 1999).

Os rins não possuem capacidade de regeneração, pois não é possível formação de novos néfrons na vida adulta, no entanto estes órgãos são capazes de realizar hipertrofia a tal ponto, que a ausência de um dos rins é totalmente compensada pela hipertrofia contralateral. Estima-se que para haver alteração na função renal é necessário que acima de 75% de suas células não estejam funcionando adequadamente (CAMARGO et al., 2006).

As lesões renais podem ocorrer devido a tratamento ou procedimento diagnóstico, como, por exemplo, hipoperfusão devido à cirurgia ou anestesia assim como uso de vasodilatadores e AINEs, lesão tubular devido agentes nefrotóxicos como gentamicina ou enrofloxacina (HENNEMANN et al., 1997; ROSS, 2011).

A lesão direta nas células tubulares e glomerulares ocorre frequentemente devido a ação de microorganismos, como na leptospirose, de causas imunomediadas, como na deposição de imunocomplexos nos casos de piometra, hipóxia devido a anemia e toxicidade, como na presença de hemoglobinemia ou chumbo. A maior parte dos estudos retrospectivos apontam glomerulopatias como as principais causas de lesão renal, porém nem todos os levantamentos estão de acordo com essa afirmação (CAMARGO et al., 2006; NOTOMI et al., 2006; MACDOUGALL et al., 1986).

A insuficiência renal aguda (IRA) possui 4 fases – iniciação, ampliação, manutenção e recuperação. Na primeira, ocorre imediatamente após o dano ao rim, quando a lesão é iniciada, nesta fase é possível evitar a IRA com medidas terapêuticas (ROSSI, 2011). Na segunda fase, a isquemia, hipóxia, inflamação, e dano celular são continuados levando à apoptose ou necrose. Durante essas fases, avaliações clínicas e laboratoriais podem não ser evidenciadas (GRAUER et al., 2005; ROSS, 2011).

Na terceira fase os danos tubulares e disfunção glomerular já estão estabelecidos, caracterizados por azotemia e possivelmente uremia. A oligúria e anúria podem ocorrer durante esta fase, porém não obrigatoriamente. Na quarta e última fase, os sinais clínicos e a lesão persistente cessam, porém o dano ocorrido pode ser irreversível. Nesta fase pode ocorrer

poliúria devido a diurese de solutos acumulados ou restauração parcial dos túbulos renais. Embora incomum, a insuficiência renal aguda sem azotemia pode ocorrer, com alterações similares as encontradas na fase de recuperação (ROSS, 2011).

Depleção do volume e desidratação são os principais fatores complicadores do dano renal. Hipovolemia não só prejudica a perfusão renal, como aumenta a chance de dano isquêmico e diminui a velocidade no trânsito tubular, ao permitir mais tempo de contato entre as células tubulares e o conteúdo intraluminal, tal fato acarreta maior reabsorção do seu conteúdo, preocupante nos casos de intoxicação. A hipoperfusão renal também pode ser causada por débito cardíaco deficiente, hipotensão, baixa pressão oncótica plasmática, alta viscosidade sanguínea e baixa síntese de prostaglandinas renais (ação de AINEs) (GRAUER et al, 2005; ROSS, 2011).

Qualquer alteração renal, clínica ou subclínica, prévia a lesão renal aguda pode levar a soma de fatores e agressão mais grave, pois os mecanismos renais preventivos estão diminuídos, como habilidade de reabsorção de água para manutenção da hidratação, nefrotoxicidade pela dificuldade em excreção, ação local de prostaglandinas impedindo a diminuição da perfusão renal. A hiponatremia e hipopotassemia são associados com aumento na chance de lesão renal (KANEKO et al., 2010).

Fatores de risco são aditivos, portanto, sempre deve se investigar a presença de qualquer alteração concomitante que possa agravar o quadro. Trauma, queimaduras extensivas, sepse, vasculite, pancreatite, febre, mieloma múltiplo, são algumas das condições associadas com alta incidência de IRA em cães e gatos (ROSS, 2011).

Devido a sua relação com a homeostase, o rim é afetado por quase todas as patologias que se tornam sistêmicas, principalmente as que influenciam o sistema vascular ou excreção de substâncias tóxicas. Portanto, as alterações podem ser diretas ou indiretas a patologia instalada no organismo (FINCO et al., 1999; ROSS, 2011).

Azotemia pós-renal ocorre quando a urina é formada nos rins, porém não é eliminada ao meio exterior e se acumula no animal, acarretando uma diminuição e eventual ausência de produção de urina por não haver local para seu armazenamento (CASTRO et al., 2009).

Lesão renal crônica acarretando falência renal crônica é uma causa importante de mortalidade de cães e gatos. Sua prevalência aumenta com a idade, e as lesões associadas são comumente irreversíveis assim como progressivas. Independente se a lesão afeta glomérulo, túbulos, tecido intersticial ou suprimento sanguíneo do néfron, um dano irreversível a qualquer dessas estruturas torna o néfron afuncional, sendo que a resposta tecidual a destruição do néfron é a fibrose (FINCO et al., 1999).

Proteinúria ocorre devido ao dano glomerular estrutural, secundário a doença imuno-mediada ou como consequência de hipertensão ou hiperfiltração secundária a hipertrofia dos néfrons na doença renal crônica. A própria presença de proteína no glomérulo pode estimular a proliferação das células mesangiais que produzem matriz que leva a progressão da lesão. A presença de quantidades excessivas no filtrado também pode levar à dano das células tubulares (ROSS, 2011).

3 Diagnóstico básico

A mensuração da creatinina sérica é o principal teste realizado na aferição e monitoramento da função renal. Creatinina é uma pequena molécula derivada do catabolismo protéico muscular e degradação da creatina. Esta reação é realizada pela creatina quinase, e é vista como constante nos indivíduos. Sua excreção é dada por filtração glomerular, quase sem reabsorção ou excreção tubular na maioria das espécies (KANEKO et al., 2008).

A alimentação com carne, principalmente cozida, pode levar ao discreto aumento na creatinina circulante. Dietas com baixos teores de sódio e proteína podem acarretar em aumento nos valores de creatinina. A concentração basal de creatinina se relaciona diretamente com o volume de massa muscular, no qual raças de cães de grande porte possuem valores basais mais elevados para este analito. (FEEMAN et al., 2003; KANEKO et al., 2008).

Sua dosagem não possui alta sensibilidade nem especificidade para o diagnóstico de falência renal crônica, no entanto, é o marcador indireto mais eficiente para mensuração da TFG. Há elevação na sua concentração nos casos de falência renal aguda e crônica, e outras situações não envolvendo diretamente os rins. Esta contraposição é devido ao fato da capacidade de compensação da função renal sobre a massa renal, ou seja, grande quantidade de néfrons (acima de 75%) estão afuncionais ou destruídos para que haja azotemia renal (SODRE et al., 2007).

Uréia é uma pequena molécula hidrossolúvel convertida a partir de amônia e bicarbonato pelo fígado. É a principal forma de eliminação de nitrogênio não protéico pelos mamíferos. Passa livremente pelo glomérulo e é reabsorvida nos túbulos e ducto coletor. A degradação protéica alimentar tem como resíduo a amônia, portanto, dietas altamente

protéicas podem aumentar a concentração de uréia sérica, o pico pós-prandial varia de 6 a 18 horas (SODRE et al., 2007).

O catabolismo protéico nos animais em jejum prolongado pode levar ao aumento da uréia, com diminuição nos animais em caquexia. A desidratação, ou qualquer outro fator que acarrete a diminuição no fluxo tubular, pode levar ao aumento da reabsorção da uréia e conseqüentemente sua concentração na circulação. Outros fatores que elevam a uréia são sepsse, febre e hemorragia gastrointestinal (ROSS, 2011).

Devido a todos esses fatores a uréia não é recomendada como análise adequada para identificação de IRC. No entanto, a eliminação do nitrogênio não protéico é necessária em todas as espécies animais, pois o mesmo é tóxico, e o acúmulo de uréia leva a uremia, uma síndrome que acarreta lesões em diversos órgãos. Portanto, é recomendada a dosagem de uréia em associação a creatinina, principalmente quando há diminuição da TFG (FINCO et al., 1999).

A composição da urina (volume e concentração dos elementos) varia de acordo com a capacidade renal de filtração, reabsorção e excreção de solutos e água. A quantidade de solutos excretados depende da composição dietética, limiar renal de reabsorção, influência hormonal e a combinação destes fatores. Devido a variações entre os animais e do próprio animal, definir as concentrações normais urinárias é uma tarefa difícil, especialmente nas alterações sistêmicas que modificam a perfusão renal e no uso de tratamentos que incluem fluidoterapia, diuréticos e alimentação parenteral (THRALL et al., 2007).

A urinálise é um teste básico da rotina laboratorial e é utilizada principalmente para analisar alterações na fisiologia do sistema urinário. Porém, a detecção de alguns compostos na urina pode levar a suspeita ou confirmação do diagnóstico de patologias que afetam outros órgãos, como na identificação de neoplasia ou parasitos. A amostra pode advir de micção natural, sondagem ou cistocentese (COWELL et al., 2009).

Uma das principais funções do rim na formação da urina é a manutenção da hidratação, portanto a quantidade de água eliminada deve estar de acordo com a condição clínica do animal. A densidade específica da urina é a forma pela qual é avaliada a capacidade do rim de concentrar a urina, no qual se baseia que a densidade do plasma nos mamíferos é de aproximadamente 1.012. Urinas pouco concentrada devem ser avaliadas em associação as condições de cada paciente, para então classificar se o rim consegue ou não reter água (WALDROP, 2008).

Na análise padrão as alterações sistêmicas podem ser evidenciadas por alterações na densidade específica (como no hiperadrenocorticismismo), hemoglobinúria e alta concentração

de urobilinogênio (hemolíticas), presença de sais biliares e cristais de biurato de amônia (hepáticas), ou de ambas (alta concentração de bilirrubina), glicosúria, alterações no pH, mioglobínúria, proteinúria e cetonúria (THRALL et al., 2007).

A análise do sedimento permite uma avaliação do trato urinário, principalmente rins e vesícula urinária. Alterações renais podem levar ao aparecimento de cilindros, estruturas tubulares que ocorrem devido ao tempo excessivo que solutos (proteínas) ficam nos túbulos renais. Outro achado são as células caudatas, ou da pelve renal, que ocorrem principalmente nos casos de hidronefrose, indicando que há uma compressão na pelve renal. As células renais são raramente observadas, porém lesões intensas as células epiteliais do órgão podem levar ao seu desprendimento e visualização no sedimento (COWELL et al, 2009).

Células vesicais ocorrem devido à hiperplasia em resposta a lesão da mucosa bexiga urinária, enquanto que cristais, hemácias e leucócitos são achados correspondentes à lesão penetrantes e infecção do órgão. Ocasionalmente é possível identificar células neoplásicas no sedimento, mas a avaliação clínica e ultrassonográfica são melhores formas de diferenciar em qual local se encontra a lesão, da qual também pode ser realizada punção e avaliação citológica (COWELL et al, 2009).

4 Métodos diagnósticos menos utilizados

O débito urinário deve ser avaliado, pois a hipoperfusão renal pode levar a diminuição da TFG e consequentemente diminuição da formação de urina. A taxa normal de formação de urina é de aproximadamente 1 a 2 mL/h/Kg, a oligúria se estabelece quando a quantidade for menor que 0,25 mL/h/Kg, ou anúria, que pode se instalar após procedimentos anestésicos (ROSS, 2011).

Para quantificação dos elementos, a amostra pode ser a urina total produzida em 24 horas, tarefa difícil e que requer hospitalização, ou de uma amostra aleatória, que devido às variações diárias pode levar a erros na interpretação do exame. A TFG é estimada pela constante filtração da creatinina, sem excreção ou reabsorção, portanto uma razão entre as concentrações de creatinina circulante e urinária permite a avaliação pontual dos elementos urinários. Em outras palavras, esta razão permite extrapolar a TFG momentânea e consequentemente estimar as concentrações de analitos de uma única amostra de urina em razão da TFG, podendo se deduzir o quanto dessa substância está sendo eliminada. A

correção da concentração na amostra é importante, porque discretas variações na TFG levam a modificações nas concentrações urinárias e, portanto, cria uma margem de erro grande ao se dosar apenas o elemento urinário de uma única amostra, ao invés da quantificação da amostra de 24 horas (WALDROP, 2008).

A excreção fracionada permite avaliar se há reabsorção ou excreção de um dado soluto na urina. As concentrações séricas e urinárias de um dado soluto são comparadas as de creatinina, resultando em uma relação, se o valor é acima de um há secreção, menor há reabsorção (WALDROP, 2008).

Proteinúria persistente em associação a um sedimento inativo é um antigo marcador clinicopatológico de doença renal crônica em cães, e mais recentemente em gatos. A principal avaliação da proteinúria é através da relação urinária de proteína/creatinina (U P/C). Embora seja um bom indicativo de diminuição de função renal (principalmente glomerulopatias, com menor representação de danos tubulares), também pode ocorrer devido a alterações pré-renais (mieloma múltiplo, febre, convulsão, calor ou frio extremo) e pós-renais (neoplasia vesical, urolitíase) (GORRIZ e MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

O principal erro analítico na interpretação da U P/C é a presença de leucocitúria, que pode elevar a relação até 30, portanto a presença de elementos celulares no sedimento urinário que podem indicar lesão pós-renal e inviabilizam a amostra para avaliação. Há controvérsias sobre a presença de hematuria, pois essa eleva a relação, mas de maneira mais discreta. O valor exato da relação que indica diminuição da função renal causa discórdia, porém valores acima de um são considerados diagnósticos para a maior parte dos autores (CASTRO et al., 2009).

Microalbuminúria é um indicador precoce de lesão glomerular, que é usado rotineiramente em humanos. Em diversos estudos em cães foi provado seu auxílio diagnóstico e a capacidade de prever antes da relação de U P/C a instalação de lesão renal significativa que evolui para IRC (GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012). Outras condições que levam a excreção de albumina na urina são de origem: infecciosas, inflamatórias, metabólicas ou cardíacas. É sugerido o acompanhamento dos casos em que a microalbuminúria está presente, pois em alguns casos ela se torna transitória (GRAUER et al., 2005).

A enzimúria é um dos parâmetros de avaliação capaz de indicar com alta sensibilidade lesão tubular renal precoce, isso devido ao fato da filtração glomerular de FA e GGT ser praticamente nula (grande diâmetro), e ambas estão presentes na borda em escova dos túbulos proximais, ou seja, aumentam devido a dano celular ou necrose. Falso positivo ocorre em dano glomerular intenso, e falso negativo é devido ao esgotamento do estoque apenas em

lesão continua tubular. A padronização de sua mensuração pode ser realizada a partir da diluição da amostra para uma densidade específica, comumente 1.010, ou em comparação com a creatinina urinária para criar uma relação com a TFG. Alguns autores colocam que a partir do valor basal sem a lesão, a GGT urinária acima de três vezes caracteriza lesão renal tubular (GRAUER et al., 2005).

A dosagem de eletrólitos também pode auxiliar na identificação do tipo de azotemia, local e provável etiologia da lesão renal. Sódio é reabsorvido, portanto fatores não associados a capacidade de reabsorção tubular devem manter a proporção sérica acima da urinária, o mesmo é equivalente para o cloreto (SOYAL et al., 2001). Hipovolemia pode causar azotemia e manter a concentração urinária proporcionalmente baixa (esperada em animais normais) destes elementos, no entanto, pode aumentar nas disfunções tubulares agudas. Necrose tubular aguda pode ocorrer como consequência de isquemia (hipotensão prolongada, sepse, toxinas como AINEs e hemoglobina). Outras causas desse aumento são hipotireoidismo, hipoadrenocorticismo, uso de diuréticos e azotemia pós-renal. A identificação de IRC dispensa o uso das dosagens de eletrólitos, e seu uso é mais indicado no acompanhamento de tratamento com aminoglicosídeo, nefrotoxicidade por AINEs e após hipotensão severa (CAMARGO et al., 2006).

Cálcio urinário pode ser usado no acompanhamento de prevenção de urolitíase. Em medicina humana seu aumento é associado a distúrbios neoplásicos, como mieloma múltiplo e metástase de origem óssea, e uso de corticóides (MARTINEZ e CARVALHO, 2010; WALDROP, 2008).

5 Avaliação laboratorial de complicações secundárias

Em sua avaliação de animais com IRC, autores encontraram como achados laboratoriais mais frequentes anemia arregenerativa e hiperfosfatemia (NOTOMI et al., 2006; ELLIOT et al., 2000). O desequilíbrio de elétrons ocorre devido a deficiência de reabsorção (sódio, cloreto e cálcio) e excreção (potássio e fósforo). Grande quantidade de água normalmente é eliminada com NaCl, sendo necessária sua manutenção para evitar choque hipovolêmico e despolarização de membranas). O potássio pode implicar em distúrbios de despolarização de membrana, excita musculatura e terminações nervosas (CINGOLANI, et al.; 2004).

A hipocalcemia leva a liberação de paratormônio (PTH) e conseqüente liberação da reserva de cálcio e fósforo óssea. Como o cálcio diminui sua reabsorção nos túbulos e intestino (diminuição da vitamina D ativa, uma das funções renais), enquanto a eliminação do fósforo diminui, a proporção entre estes dois minerais se perde (concentração de cálcio de uma a duas vezes a de fósforo) (LAZARETTI et al., 2006).

Devido ao hiperparatireoidismo renal secundário (altos níveis de PTH), inicialmente a concentração de cálcio se mantém dentro dos valores de referência e a hiperfosfatemia pode estar presente (THRALL et al., 2007; CAMARGO et al., 2006; NOTOMI et al., 2006), ocasionalmente ocorre hipercalcemia, podendo também levar a calcificação metastática (THRALL et. al., 2007; LAZARETTI et al., 2006). Eventualmente a doença progride e a desmineralização óssea pode ser evidenciada radiograficamente ou através de lesões, há hipocalcemia e moderada a intensa hiperfosfatemia (THRALL et. al., 2007; ELLIOT et al., 2000).

A anemia arregenerativa progride lentamente, e a associação à uremia pode agravar o quadro, uma vez que acarreta sangramento e diminuição da meia-vida das hemácias. Cães melhor que gatos, mas ambas as espécies obtêm resposta ao tratamento com eritropoietina exógena. O uso de transfusões não é recomendado para tratamento em longo prazo (CHALHOUB et al., 2011; LANGSTON et al., 2003). É comum observar leucograma de estresse associado ao quadro (NOTOMI et al., 2006).

É sugerido uma avaliação da lesão primária e das secundárias em todas as patologias renais, haja vista que as complicações podem debilitar o animal até o ponto de caquexia e morte.

6 Rotina laboratorial

Durante os dois anos de acompanhamento da rotina do Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Santa Maria (LACVET/UFSM), houve apenas uma solicitação formal da relação U P/C, porém em um caso foi realizado acompanhamento após realização inicial por interesse didático. O canino foi diagnosticado com IRC, devido a alta relação U P/C e a permanência de alta concentração de creatinina e uréia mesmo sob fluidoterapia intensa. O animal apresentava também anemia, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, porém veio a óbito alguns meses após tratamento.

Em nenhum caso foi solicitada a dosagem de enzimas na urina, porém foi realizado dosagem da GGT de uma cadela diabética, durante uma crise de cetoacidose diabética, evidenciando intensa lesão renal. A concentração baixou após instituição da fluidoterapia.

Associado a literatura, é necessária a vivência prática do uso dos exames para melhor compreensão de quando eles terão melhor efeito no diagnóstico e prognóstico. Porém, como em grande parte dos casos na veterinária, a consulta clínica ocorre em estágio avançado da doença.

CONCLUSÃO

O uso da avaliação bioquímica que indica intensa diminuição na função renal, transitória (IRA) ou permanente (IRC), é amplamente difundido através de dois principais parâmetros, creatinina e uréia. O acompanhamento das alterações concomitantes, secundárias ou não à insuficiência renal, é utilizado por grande parte dos clínicos, com o intuito de identificar e diminuir as lesões concomitantes e causadas pela IRC.

A urinálise ainda é a principal ferramenta para avaliação de lesão renal, principalmente nos casos em que azotemia ainda não está instalada. No entanto, alguns testes de baixo custo ainda são pouco utilizados, e publicações sobre seu uso clínico são escassas, porém podem servir como auxílio diagnóstico na identificação precoce de diminuição da função renal e em lesões renais que não acarretam em insuficiência renal imediata.

REFERÊNCIAS

- CAMARGO, M. H. B.; MORAES, J. R. E.; CARVALHO, M. B.; FERRARO, G. C.; BORGES, V. P. Alterações morfológicas e funcionais dos rins de cães com insuficiência renal crônica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, vol. 58, nº 05, 2006. p.781-787.
- CASTRO, M. C. N.; MARCELLO, G. C. G.; ALENCAR, N. X.; FERREIRA, A. M. R.. Avaliação da relação proteína-creatinina urinárias em gatos com doença renal crônica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, vol. 28, nº 29, 2009. p. 605-609.
- CHALHOUB, S; LANGSTON C; EATROFF, A. Anemia of renal disease. What it is, who to do and what's new. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol 13, 2011. p.629-640.
- CINGOLANI, H. E. et al. *Fisiologia Humana de Houssay - 7ª ed. Artmed – Porto Alegre-RS, 2004. p. 683-820.*
- COWELL, R. L.; TYLER, R. D.; MEINKOTH, J. H.; DeNICOLA, D. B. Diagnóstico citológico e hematológico de cães e gatos - 3ª ed. *MedVet – São Paulo-SP - 2009. p. 350-368.*
- ELLIOT, J.; RAWLINGS, J. M.; MARKWELL, P. J.; BARBER, P. J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 41, 2000. p. 235-242.
- FEEMAN III, W. E.; COUTO, C. G.; GRAY, T. L. Serum creatinine concentrations in retired racing greyhounds. *Veterinary Clinical Pathology – volume 32, número 1, 2003. American Society for Veterinary Clinical Pathology.*
- FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; BROWN C. A.; CROWELL, W. A.; COOPER, T. A.; BARSANTI, J. A.. Progression of Chronic Renal Disease in the Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 13, 1999. p. 516-528.
- GAYNOR, J. S.; DUNLOP, C. I.; WAGNER, A. E.; WERTZ, E. M.; GOLDEN, A. E.; DEMME, W. C. Complications and mortality associated with anesthesia in dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 35, nº 01, 1999. p. 13-17.
- GORRIZ, J. L.; MARTINEZ-CASTELAO, A.. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplantation Reviews*, vol. 26, 2012. p. 03-13.

GOYAL, S.; HEUVEL, G. V.; AROSON, P. S. Renal salt wasting in mice lacking NHE3 Na⁺/H⁺ exchanger but not in mice lacking NHE2. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. Nº 281, p.718-727.

GRAUER, G. F. Early Detection of Renal Damage and Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics – Small Animal Practice*, vol. 35, 2005. p.581-596.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Textbook of medical physiology* - 10^a ed. W. B. Saunders, Philadelphia – Pensylvania, 2000. p. 264 – 363.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* - 6^a ed. Academic Press, San Diego – California, 2008. p. 485-528.

HENNEMANN, C. R. A.; SILVA, C. F.; SCHOENAU, W.; KOMMERS, G. D.; POLYDORO, A.S.. Atividade da Gama Gutamil Transpeptidase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos em cães. *Ciência Rural*, v. 27, nº 02, 1997. p. 237-244.

JUNQUEIRA, L. C. e CARNEIRO, J. *Histologia Básica*, 11^a ed., Guanabara Koogan – Rio de Janeiro-RJ, 2004. p. 371-386

LANGSTON, C. E.; REINE, N. J.; KITTRELL, D. The use of erythropoietin. *The Veterinary Clinics – Small Animal Practice*. Vol. 33, 2003, p. 1245-1260.

LAZARETTI, P.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; LUSTOZA, M. D.; MIRANDOLA, R. M. S.. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, vol. 58, nº 4, 2006. p. 489-494.

MACDOUGALL, D. F.; COOK, T.; STEWARD, A. P.; CATTELL, V.. Canine chronic renal disease: prevalence of glomerulonephritis in the dog. *Kidney International*, vol. 29, 1986. p.1144-1151.

MARTINEZ, P. P.; CARVALHO, M. B.. Participação da excreção de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães saudáveis e cães com doença renal crônica. *Pesquisa veterinária Brasileira*, volume 30, nº 10, 2010. p. 868-876.

NOTOMI, M. K.; KOGIKA, M. M.; IKESAKI, J. Y. H.; MONTEIRO, P. R. G.; MARQUESI, M. L. Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica no período de 1999 a 2002. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, volume 43, 2006. p. 12-22.

ROSS, L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Vol. 41, nº 01, 2011. p. 01-14.

SODRE, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal, um desafio laboratorial. Jornal Brasileiro de Patologia Medica Laboratorial – volume 43, número 05, p. 329-337; outubro 2007.

THRALL, M. A. et al. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. 1ª ed. São Paulo – SP, Roca, 2006. p. 285 – 310.

TWOMBLEY, K.; GATTINENI, J.; BOBULESCU, I. A.; DWARAKANATH, V; BAUM; M. Effects of metabolic acidosis on neonatal proximal tubule acidification. American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. Volume 299, 2010; p. 1360-1368.

VERLANDER, JILL W. Fisiologia renal__In: Tratado de Fisiologia Veterinária - 3ª ed. Guanabara Koogan – Rio de Janeiro-RJ, 2004. p. 443 – 478

WALDROP, J. E.. Urinary Electrolytes, Solutes and Osmolality. Veterinary Clinics – Small Animal Practice, vol. 38, 2008. p.503-512.

WHITE, J. D.; MALIK, R.; NORRIS, J. M. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? The veterinary Journal, nº 190, 2011. p.317-322