

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS  
DOMÉSTICOS**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM  
CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS DOMÉSTICOS**

**JULIANA POLETTO**

**PORTO ALEGRE**

**2016/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS**  
**DOMÉSTICOS**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO: Avaliação laboratorial baseada em métodos para o diagnóstico precoce da doença renal crônica em felinos domésticos**

**Autora: Juliana Poletto**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para a conclusão do Curso de Especialização em Clínica Médica de Felinos Domésticos.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Stella de Faria Valle**

**PORTO ALEGRE**

**2016/1**

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é considerada quando há perda de 75% na funcionalidade renal e é uma doença de evolução progressiva e irreversível sendo apontada como a segunda causa de morte mais comum em felinos. Exames de saúde de rotina são importantes para detecção precoce dessa enfermidade. Gatos diagnosticados cedo no curso da doença vivem mais do que os gatos diagnosticados com azotemia grave, sendo assim, gatos diagnosticados na fase não-azotêmica da doença podem apresentar um prognóstico melhor em virtude da intervenção terapêutica precoce. Estratégias para diagnóstico da DRC são baseadas na detecção de alterações na função renal através de exames hematológicos e urinários que constituem ferramentas essenciais para o sucesso no tratamento e estabilização da doença. O melhor método para avaliar a função renal é a mensuração da excreção renal de uma substância que é filtrada livremente, mas não reabsorvida, secretada ou catabolizada. Sendo assim, alguns marcadores foram apresentados como superiores à creatinina sérica como a cistatina C, dimetilarginina simétrica (SDMA), inulina exógena e iohexol. Métodos práticos, baratos e precisos são urgentemente necessários para detectar precocemente a doença renal na medicina veterinária. O objetivo do presente trabalho foi descrever os testes laboratoriais atuais que podem ser realizados para avaliar a lesão renal em gatos, enfatizando-se os testes que permitem diagnóstico precoce dessa alteração.

**Palavras-chave:** Cistatina C, DRC, SDMA, marcadores renais, diagnóstico precoce.

## **ABSTRACT**

*Chronic kidney disease (CKD) is considered when there is a loss of 75% in kidney function. This disease is a progressive and has an irreversible progress being identified as the second most common cause of death in cats. Routine health check ups are important for early detection of this disease. Cats diagnosed early in the disease course live longer than cats diagnosed with severe azotemia, thus, cats diagnosed in non-azotemic stage of disease may have a better prognosis due to early therapeutic intervention. Strategies for diagnosis of CKD are based on detecting changes in renal function through haematological and urine tests that are essential tools for success in the treatment and stabilization of the disease. The best method for assessing kidney function is measuring renal excretion of a substance that is freely filtered but not reabsorbed, secreted, or catabolized. Therefore some markers were presented as superior to serum creatinine like cystatin C, symmetric dimethylarginine (SDMA) and exogenous inulin and ioexol. Practical, inexpensive and accurate methods are urgently needed to detect early kidney disease in veterinary medicine. The purpose of this study was to describe the current laboratory tests that can be performed to assess kidney damage in cats, emphasizing the tests that allow early diagnosis of this change.*

**Key words:** *Cystatin C, CKD, SDMA, renal markers, early diagnosis.*

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Classificação da proteinúria em gatos de acordo com os resultados da relação proteína-creatinina urinária.....	20
Tabela 2 - Estadiamento da doença renal em gatos sugerido pela IRIS .....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS

DEU – Densidade específica urinária

DRC – Doença renal crônica

GGTu - Gama glutamil transferase urinária

mg/L – Miligrama por litro

mg/dL – Miligrama por decilitro

μL - Microlitro

mL – Mililitro

nm – Nanômetro

μmol/L – Micromol por litro

TFG - Taxa de filtração glomerular

IRIS – International Renal Interest Society

RPCU – Relação proteína-creatinina urinária

PENIA - Particle-enhanced nephelometric immunoassay

PETIA - Particle-enhanced turbidimetric immunoassay

SDMA- Dimetilarginina simétrica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
2.1	Ocorrência de doença renal em gatos com o impacto na clínica de felinos.....	10
2.2	Fisiologia renal no gato .....	10
2.2.1	Filtração glomerular .....	11
2.3	Métodos de diagnóstico clínico da doença renal .....	12
2.4	Métodos de diagnóstico laboratorial .....	13
2.4.1	Urinálise .....	13
2.4.1.1	Cilindrúria .....	14
2.4.1.2	Densidade urinária .....	15
2.4.1.3	Gama glutamiltransferase urinária .....	17
2.4.1.4	Proteinúria .....	17
2.4.1.5	Relação proteína-creatinina urinária .....	19
2.4.2	Uréia .....	21
2.4.3	Creatinina .....	21
2.4.4	Cistatina C .....	24
2.4.5	Dimetilarginina simétrica .....	25
2.4.6	Inulina exógena .....	26
2.4.7	Iohexol .....	27
2.5	Métodos de diagnóstico precoce da DRC .....	27
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>29</b>
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

## 1 INTRODUÇÃO

Uma função renal saudável é essencial para que se mantenha a homeostase fisiológica do organismo. Dessa forma, as manifestações clínicas da doença renal crônica (DRC) podem permanecer silenciosas até que o paciente se apresente em estágio final da doença (DALTON, 2010). Assim, o desafio é encontrar formas de diagnosticar as doenças renais numa fase precoce do seu curso, antes mesmo dos sinais clínicos serem evidentes, para permitir a instituição de medidas disponíveis de prevenção, tratamento ou monitorização que possam retardar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações. No entanto, em pacientes com doença renal crônica avançada, existem mudanças irreversíveis que impedem a identificação da causa subjacente e afetam o prognóstico (DONGEN & HEIENE, 2013).

Considera-se DRC quando há perda da funcionalidade renal que se deve a lesões estruturais irreversíveis, levando à destruição de pelo menos 75% dos néfrons funcionais em ambos os rins. É uma doença de evolução progressiva e irreversível sendo apontada como a segunda causa de morte mais comum em felinos (SCHENCK & CHEW, 2010). Essa enfermidade é mais comumente diagnosticada em animais mais velhos com idade superior a sete anos, mas pode ocorrer em gatos de todas as idades (DIBARTOLA, 2009).

Exames de saúde de rotina de gatos idosos são importantes para detecção precoce de condições crônicas como a DRC (PAEPE et al., 2013). A taxa de sobrevivência para gatos com DRC está significativamente associada à azotemia e à proteinúria e gatos diagnosticados cedo no curso da doença vivem mais do que os gatos diagnosticados com azotemia grave (SYME, 2006). Assim, pode-se esperar um prognóstico ainda melhor para gatos diagnosticados na fase não-azotêmica da doença (IRIS, estágio 1), uma vez que a intervenção terapêutica precoce pode prevenir ou atrasar a progressão e as complicações da doença (LEES, 2004).

Estratégias para o diagnóstico da DRC são baseadas na detecção de certas alterações, e envolvem a avaliação de testes hematológicos e urinários (LEES, 2004). Os indicadores urinários são a oligúria, o aumento da turbidez da urina, as alterações no sedimento urinário, como aumento do número de leucócitos, eritrócitos e células epiteliais renais, glicosúria com normoglicemia, densidade urinária (DU) reduzida, elevação dos níveis da gama glutamil transferase urinária (GGTu) e proteinúria (GRAUER, 2005). A



determinação da TFG é considerada a melhor medida da função renal e o ideal seria determinar a TFG para classificar os estágios. No entanto, devido a limitações técnicas e econômicas esta é geralmente determinada através mensuração da concentração sérica de creatinina (POLZIN et al., 2010). Sendo assim, atualmente o estadiamento da DRC é realizado com base na concentração de creatinina no plasma ou no soro, pois é o teste de função renal mais útil e facilmente disponível na prática veterinária (ELLIOTT & WATSON, 2013).

Alguns estudos apontaram que a concentração de creatinina permanece dentro dos intervalos de referência em uma proporção substancial de pacientes com a TFG altamente comprometida (SHEMESH et al., 1985). Este fato acabou gerando uma série de questionamentos sobre o valor da creatinina como diagnóstico precoce de doença renal, pelos resultados terem sido erroneamente interpretados. Conseqüentemente, pesquisas foram dirigidas para encontrar um marcador ideal da TFG (SWAN, 1997). Desde então, vários marcadores tem sido apresentados como superiores a creatinina sérica, como a cistatina C e dimetilarginina simétrica.

Métodos práticos, baratos e mais precisos são urgentemente necessários para detectar precocemente a doença renal na medicina veterinária. Enquanto isso, os veterinários devem melhorar a sensibilização do tutor sobre os sinais precoces da doença renal, uma vez que a baixa condição corporal, perda de peso e poliúria/polidipsia nem sempre são reconhecidos por eles (PAEPE, 2013). Avaliações nutricionais regulares (histórico de dieta, peso e escore corporal) podem contribuir para a detecção precoce de doenças crônicas (HUGHES et al., 2002).

Considerando isso, o presente trabalho objetiva descrever os testes laboratoriais atuais que podem ser realizados para avaliar a lesão renal em gatos, enfatizando-se os testes que permitem diagnóstico precoce dessa alteração.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Ocorrência de doença renal em gatos e o impacto na clínica de felinos

A DRC é uma afecção frequentemente diagnosticada em gatos com prevalência de 1,6 a 20% (POLZIN, 2007) é uma das principais e mais frequentes causas de morte ou eutanásia dos pacientes felinos (FRANCEY & SCHWEIGHAUSER, 2008).

Embora não exista predileção racial e etária (POLZIN et al., 2010), sabe-se que a morbidade e mortalidade são predominantes nos pacientes com idade mais avançada (LEES, 2004) e, de acordo com alguns estudos realizados, verificou-se uma incidência cinco vezes maior em gatos British Shorthair, Birmaneses, Somali e Persa (ROSS et al., 2006). Alguns estudos fazem também referência às raças Maine Coon, Abissínia, Siamesa e Azul da Rússia (PALACIO, 2010).

A prevalência desta doença tem apresentado uma tendência crescente que pode estar relacionada com uma maior preocupação dos proprietários com a saúde dos seus animais, principalmente dos animais idosos, associado com um maior empenho por parte dos médicos veterinários no diagnóstico das doenças renais (SPARKES, 2006).

### 2.2 Fisiologia renal no gato

A função principal dos rins é a regulação da composição de fluido extracelular. Desta forma, os rins desempenham um papel importante na regulação do volume sanguíneo, do líquido extracelular, da pressão arterial sistêmica, do hematócrito, do equilíbrio ácido-base e das concentrações plasmáticas de eletrólitos, minerais e produtos metabólicos (BROWN, 2011).

Essas diversas funções são desempenhadas pelo néfron, que é composto por uma grande variedade de tipos celulares, cada uma com respostas específicas a sinais diretos e indiretos, dispostos em um padrão particular que formam a unidade funcional do rim. O néfron é composto pelos glomérulos, onde ocorre a filtração sanguínea, e por seus segmentos renais associados, de onde as substâncias filtradas são absorvidas e para onde os componentes plasmáticos são excretados, o fluido tubular (VERLANDER, 2014).

O glomérulo é uma rede de capilares que retém os componentes celulares e proteínas de peso molecular médio a elevado nos vasos e expõe o filtrado glomerular, que é um fluido semelhante ao plasma em sua composição hídrica e eletrolítica. Esse processo é denominado filtração glomerular (VERLANDER, 2014).

### 2.2.1 Filtração glomerular

A TFG é um dos parâmetros mais importantes de funcionalidade renal na prática clínica e é expressa em mililitros (mL) de filtrado glomerular formado por minuto, por quilograma (Kg) de peso corporal. Essa taxa é determinada pela pressão efetiva de filtração, pela permeabilidade da barreira de filtração e pela área de superfície disponível para a filtração. Define-se como o produto entre a pressão final média de filtração e o coeficiente de ultrafiltração. A parede capilar glomerular cria uma barreira às forças que favorecem e se opõem à filtração do sangue. A barreira de filtração é seletivamente permeável apresentando características estruturais e químicas que determinam quais as substâncias que são filtradas e quais são retidas. Todos os componentes celulares e proteínas plasmáticas que possuem tamanho semelhante ou superior ao da molécula de albumina (raio molecular de 4 nm ou superior), são retidos na corrente sanguínea, enquanto a água e outros solutos (raio molecular menor ou igual a 2 nm), são filtrados sem restrição (VERLANDER, 2014).

Os principais fatores que afetam TFG são a permeabilidade dos capilares glomerulares, a pressão hidrostática na cápsula de Bowman, a pressão oncótica do sangue e a pressão hidráulica nos capilares glomerulares (LUNN, 2011).

A DRC é de natureza insidiosa, progressiva e irreversível (GRAUER, 2009), cuja evolução depende da progressão natural de mecanismos inerentes, ou como consequência da causa primária. A destruição lenta dos néfrons permite que, naqueles que se mantêm funcionais, ocorra uma hipertrofia compensatória, atrasando a progressão da doença (POLZIN et al, 2010). No entanto, quando surge a doença renal é sinal de que os néfrons já não possuem capacidade para manter uma função renal adequada (GRAUER, 2009). Esta perda de néfrons funcionais e a consequente diminuição da TFG, leva ao aumento das concentrações plasmáticas de substâncias que são, normalmente, eliminadas pelos rins (POLZIN et al., 2010).

### 2.3 Métodos de diagnóstico clínico da doença renal

No início da DRC, geralmente não existem sintomas visíveis ou apenas sinais clínicos vagos, tais como mudanças no pelo, mudança de comportamento como aumento da letargia, inapetência, perda de peso e uma perda gradual da capacidade de concentração da urina, que pode ser visível (Figura 1) (DONGEN & HEIENE, 2013).

Figura 1 - Amostras de urina obtidas por cistocentese; sendo a da esquerda obtida de um gato com DRC (DU 1,014) e a da direita de um gato geriátrico saudável (DU 1,045).



Fonte: PAEPE, 2013.

A avaliação clínica e a anamnese devem incluir informações sobre a frequência de micção, volume de urina produzido, alterações na ingestão de água, a aparência e o odor de urina, presença ou ausência de sinais de doença sistêmica, apetite, mudanças de comportamento (BARTGES & POLZIN, 2011).

No exame clínico, a palpação abdominal é útil para obter uma impressão inicial de sensibilidade e tamanho dos rins, bexiga e a inspeção do períneo deve ser considerada para determinar se há qualquer envolvimento do trato urinário inferior (DONGEN & HEIENE, 2013).

Os sinais clínicos característicos da DRC incluem histórico de poliúria e polidipsia, anemia arregenerativa e rins pequenos com formato irregular (NELSON & COUTO, 2015). A polidipsia ocorre em função de um mecanismo compensatório da diminuição da capacidade de concentração de urina, resultando em poliúria. Devido à diminuição do número de néfrons

funcionais, ocorre um aumento compensatório na TFG em cada néfron ileso, aumentando o fluxo e o volume individual de filtração tubular dos néfrons remanescentes (NELSON & COUTO, 2015).

As desordens no sistema digestório compreendem a anorexia, perda de peso e vômito, que são achados muito comuns, porém inespecíficos. A anorexia está associada a múltiplos fatores, dentre eles, o envolvimento da elevação sérica de toxinas urêmicas, principalmente a leptina (POLZIN et al., 2005). Essas mesmas toxinas atuam sobre a zona quimiorreceptora do centro bulbar do vômito, redução na excreção da gastrina que, por consequência, aumenta a secreção ácida gástrica e a irritação gastrointestinal secundária à vasculite urêmica (NELSON & COUTO, 2015).

## 2.4 Métodos de diagnóstico laboratorial

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

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

Os parâmetros analíticos que devem ser avaliados sistematicamente em felinos com DRC incluem um perfil hematológico, bioquímico e a urinálise, sendo estes dois últimos o foco do presente trabalho.

### 2.4.1 Urinálise

A urina é o produto final da função renal e a análise laboratorial da urina pode não só oferecer informações sobre a natureza da disfunção renal, mas também permitir uma detecção mais precoce quando comparada aos testes sanguíneos (DONGEN & HEIENE, 2013).

O exame de urina tem contribuído para diagnósticos médicos há milhares de anos. No entanto, há cerca de 50 a 60 anos que a mensuração de biomarcadores renais tornou-se comum na medicina humana e veterinária. Isto permitiu uma melhor capacidade de compreensão e diagnóstico da doença renal (HOKAMP & NABITY, 2016).

Trata-se de um exame laboratorial simples, não invasivo e de baixo custo, sendo uma das mais importantes ferramentas de diagnóstico na medicina veterinária. Esse exame compreende a avaliação física da urina (cor, aspecto e densidade urinária), química através da fita colorimétrica urinária onde são avaliados os parâmetros bioquímicos (sangue, pH, bilirrubina, urobilinogênio, corpos cetônicos, glicose e proteína) e, análise do sedimento urinário por microscopia (SYME, 2009).

O método de coleta e armazenamento de uma amostra de urina é fundamental para a correta interpretação do exame. Preferivelmente, a amostra deve ser coletada por cistocentese, pela manhã e com o paciente em jejum. Esta é a melhor amostra para avaliar a função renal devido ao maior período de jejum e a provável falta de ingestão de água, de modo que a densidade urinária (DU), nesse caso, pode refletir melhor a capacidade de concentração de urina do paciente. A análise deve ser realizada em até 1 hora após a coleta para a determinação da DU e exame do sedimento urinário (HÜTTIG, 2013).

#### 2.4.1.1 Cilindrúria

Alterações do sedimento urinário podem ser indicativas de disfunção renal, onde observa-se o aumento do número de leucócitos, hemácias, células epiteliais renais e cilindros celulares ou granulares (GRAUER, 2005). Os cilindros são estruturas moldadas no formato dos túbulos, compostos por mucoproteína e são classificados com base no componente predominante (REINE & LANGSTON, 2005).

Os 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 compostos por hemácias, leucócitos ou células epiteliais tubulares, são frequentemente encontrados na doença renal (REINE; LANGSTON, 2005).

Os cilindros granulares representam a degeneração celular 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 granulares e estão associados à DRC avançada (CHEW; DiBARTOLA & SCHENCK, 2011).

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

#### 2.4.1.2 Densidade urinária

A DU é definida como o peso de uma solução, comparado ao volume igual de água destilada, sendo sua mensuração importante na avaliação funcional dos túbulos renais, os quais apresentam propriedade de concentrar a urina (REINE & LANGSTON, 2005). Ela é obtida utilizando um refratômetro, uma vez que as tiras reagentes para a determinação da densidade urinária não foram adequadamente validadas para o uso em medicina veterinária (ELLIOTT & BROWN, 2004).

Uma variabilidade no valor da DU pode ser encontrada em gatos saudáveis, embora os valores comumente encontrados para indivíduos hidratados sejam muitas vezes próximos de 1,035 a 1,060. É importante notar que qualquer valor poderia ser considerado fisiológico de um paciente, em função de outros fatores como grau de hidratação e ingestão hídrica recente do animal (WATSON et al., 2015).

Apesar de a DRC ser uma das causas de baixa densidade urinária, outros fatores devem ser considerados na interpretação dos valores da DU como a administração ou ingestão excessiva de fluido e terapia com diuréticos. A DU entre 1,013 a 1,034 é referida como uma urina moderadamente concentrada e frequentemente os animais apresentam função renal normal, embora tal densidade possa estar associada à DRC com deficiência parcial da função renal ou diminuição da capacidade de retenção de água (ELLIOTT & BROWN, 2004).

A hipostenúria é definida como valores de densidade urinária abaixo de 1,008 e reflete uma menor osmolaridade da urina em relação ao plasma. Para a diluição da urina, os túbulos contorcidos distais devem estar intactos (REINE & LANGSTON, 2005). A DU inferior a 1,008 pode ocorrer em animais saudáveis que estão excretando fluido excedente para manter a homeostase, como em casos de polidipsia. Outras possíveis causas da hipostenúria incluem *diabetes insipidus*, pielonefrite, piometra, excesso de glicocorticóides, hipercalcemia, hipocalemia, hiponatremia, insuficiência hepática e eritrocitose (WATSON, 2015). No entanto, uma investigação mais aprofundada deve ser realizada se a urina for consistentemente diluída em repetidas amostras. Nesses casos, um teste de privação de água pode ser considerado para investigar a doença subjacente (WATSON, 2015).

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. Na doença renal, a isostenúria ocorre quando há lesões que afetam mais de 66% do parênquima renal, sendo que a azotemia não ocorre até que mais de 75% dos rins tenham sido lesionados (REINE & LANGSTON, 2005).

A elevação da DU (hiperestenúria) está presente na urina concentrada ou hipertônica indicando diminuição da filtração glomerular ou um aumento na reabsorção de água, geralmente associada à oligúria (STOCKHAM & SCOTT, 2008). Como causas dessa elevação pode-se citar a desidratação grave, hemorragia, insuficiência cardíaca, choque grave, obstrução dos vasos renais, nefrites, febre de qualquer natureza e edema (STOCKHAM & SCOTT, 2008).

Na avaliação da função renal, a DU é considerada um dos métodos mais práticos e sensíveis, sendo um indicador precoce da DRC, pois suas alterações podem ocorrer antes das observadas na bioquímica sérica (BROWN, 2011). No entanto, dependendo do balanço hídrico, animais saudáveis com rins normais podem excretar urina pouco concentrada ou urina diluída. Por essa razão, é importante interpretar os valores de densidade urinária juntamente com o grau de hidratação do paciente (LEES, 2004).



#### 2.4.1.3 Gama glutamiltransferase urinária (GGTu)

A GGT é uma enzima urinária que se localiza na borda em escova dos túbulos contorcidos proximais e alça de Henle dos néfrons, sendo muito grande para ser filtrada normalmente pelos glomérulos. Quando presente na urina indica injúria, usualmente associada à lesão ou necrose epitelial tubular (RIVERS et al., 1996).

Normalmente, aumentos de duas a três vezes o valor basal indicam lesão do epitélio tubular, sendo, por isso, considerada um marcador precoce de dano tubular renal (GRAUER, 2011). Esse mesmo autor ainda coloca que a GGtu fornece informações importantes sobre a progressão da lesão tubular, devido à variação de sua atividade no curso da doença renal, além disso, a elevação da atividade dessa enzima pode também estar relacionado à lesão glomerular grave, permitindo o aumento da filtração das enzimas séricas.

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

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

Não foi observada variação na atividade da GGtu em gatos clinicamente saudáveis, sendo encontrado um valor de 12 a 159 UI/L em amostras de 4h, e 30,7 a 85,1 UI/L na urina de 24 horas. Portanto, a excreção urinária de GGtu pode ser estimada pelo índice de 4h, mas essa variação é maior do que a amostra de 24 horas (UECHI et al., 1998). Dessa forma, a determinação da atividade da GGtu durante 24 horas fornece mensuração mais precisa da lesão tubular (RIVERS et al., 1996).

#### 2.4.1.4 Proteinúria

A proteinúria é um termo geral que descreve a presença de qualquer tipo de proteína na urina, tais como albumina, globulinas e proteínas de Bence Jones. A proteinúria de origem

renal resulta de dois mecanismos principais: (1) perda da filtração glomerular seletiva, resultando em um aumento da quantidade de proteína de plasma no filtrado; (2) reabsorção diminuída da proteína filtrada (GRAUER, 2013).

A perda urinária de proteínas plasmáticas, mais especificamente da albumina, é um dos defeitos funcionais iniciais ocasionado pela glomerulonefrite e pela hipertensão glomerular (LEES et al., 2005) e por esse motivo, pode indicar a presença de doença renal antes do aparecimento de azotemia e de sinais graves da doença (GRAUER, 2007).

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

A proteinúria patológica pode ser de origem renal ou não renal, sendo as causas não renais normalmente associadas com inflamação ou hemorragia do trato urinário inferior. A sedimentoscopia urinária auxilia na identificação de algumas causas subjacentes de proteinúria como traumas, cálculos urinários, neoplasias ou cistite bacteriana. Descartando-se as causas pré e pós-renais, a proteinúria renal pode ser identificada (GRAUER, 2007; SYME, 2009).

O teste de fita colorimétrico é um método de baixo custo e de fácil utilização, podendo inclusive, ser realizado em clínicas veterinárias. A fita apresenta maior sensibilidade para albumina do que para outras proteínas (SYME, 2009). Contudo, as tiras reagentes não podem ser usadas com confiabilidade para identificar proteinúria menos grave em felinos devido à ocorrência de um elevado número de amostras falso-positivas (SYME, 2009). Isso pode ocorrer devido às tiras reagentes não considerarem o quão concentrada ou diluída está a amostra de urina, se há sedimento ativo (presença de piúria, hematúria ou bacteriúria) ou se a urina ficou muito tempo em contato com a fita (GRAUER, 2011).

Tendo em conta os limites da sensibilidade do teste da fita convencional, qualquer resultado positivo para a presença de proteína, independentemente da concentração da urina pode ser anormal. Dessa forma, a excreção de proteína urinária deve ser quantificada para avaliar a gravidade das lesões renais e a resposta ao tratamento ou a progressão da doença (GRAUER, 2013).

O método de eleição para a mensuração da proteína na urina é a coleta total da urina excretada em 24 horas, sendo frequentemente realizada no homem, porém inviável na rotina veterinária, pois há necessidade do uso de gaiolas metabólicas ou cateteres que aumentam o

risco de lesões e infecção urinária. Como alternativa, a relação proteína-creatinina urinária (RPCU) correlaciona bem a excreção de proteínas em 24 horas (SYME, 2009).

#### 2.4.1.5 Relação proteína-creatinina urinária

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

A RPCU deve ser realizada juntamente com uma urinálise completa, para avaliar a presença de hematúria ou piúria, indicativas de proteinúria não glomerular. Quando existe evidência de inflamação ou hemorragia, a RPCU deve ser repetida após a terapêutica bem sucedida da doença inflamatória (GRAUER, 2009).

Foi demonstrado que uma considerável contaminação da urina com sangue aumenta a RPCU, invalidando sua utilidade para a detecção da proteinúria renal. Porém a contaminação urinária com uma pequena quantidade de sangue (5 a 20 hemácias por campo, em aumento de 400 vezes, na sedimentoscopia) pode não afetar substancialmente a RPCU observada nas perdas protéicas graves oriundas de nefropatias, tornando o exame do sedimento urinário imprescindível para esta diferenciação (BAGLEY et al., 1991).

Seguindo o estadiamento com base na concentração de creatinina no sangue, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (*International Renal Interest Society - IRIS*) recomenda que os pacientes sejam subestadiados sempre que possível, através da quantidade de proteína excretada na urina (ELLIOTT & WATSON, 2010). A avaliação dessa variável é recomendada, pois é considerada como fator de risco para lesão renal progressiva em medicina humana que garante protocolos de tratamento específicos, assim como na medicina veterinária (ELLIOTT & WATSON, 2010).

A excreção de proteínas urinárias em gatos é de 10 a 30 mg/kg durante 24 horas e a RPCU é menor ou igual a 0,2. A RPCU entre 0,2 a 0,4 em gatos é considerada limite e a proteinúria persistente que resulta em RPCU acima de 0,4 é consistente com DRC

tubulointersticial ou glomerular, enquanto que a RPCU acima de 2,0 é sugestiva de doença glomerular (LEES et al., 2005).

A Tabela 1 apresenta a classificação atual de proteinúria em gatos de acordo com a quantificação da RPCU.

Tabela 1- Classificação da proteinúria em gatos de acordo com os resultados da relação proteína-creatinina urinária.

<b>Classificação</b>	<b>Relação proteína-creatinina urinária</b>
Não proteinúricos	<0,2
Suspeitos	0,2 – 0,4
Proteinúricos	>0,4

Fonte: LESS et al., 2005.

Alguns estudos afirmam que a RPCU de uma amostra se correlaciona bem à excreção diária de proteínas e pode ser avaliada em uma amostra aleatória de urina (SYME, 2009). No entanto, quando um animal apresenta função renal alterada, a excreção da creatinina urinária pode apresentar variabilidade (WAIKAR, 2010).

Embora ainda não haja uma pesquisa semelhante em gatos, um estudo desenvolvido em cães demonstrou que uma única mensuração da RPCU utilizando várias amostras, contendo volumes iguais de urina, fornece uma alternativa confiável e economicamente mais viável em comparação à média de várias RPCUs, obtidas a partir de amostras de urina avaliadas separadamente (LEVINE et al., 2010).

A determinação da RPCU em várias amostras de urina coletadas durante alguns dias permite uma análise mais confiável da alteração de RPCU, que pode não ser apenas uma variação biológica do dia-a-dia, mas estar relacionada, de fato, com a doença renal (LEVINE et al., 2010).

Com base nos resultados de outro estudo desenvolvido em cães, quando a RPCU é menor que 4, apenas uma mensuração é necessária para se obter um valor de confiança. Porém, o monitoramento em série é recomendado para confirmar proteinúria leve se o valor

da RPCU for próximo de 0,5. Em valores de RPCU maior que 8, seriam necessárias de quatro a cinco mensurações para se obter um valor confiável (NABIYY et al., 2007).

Mesmo com duas mensurações, a precisão da RPCU aumenta consideravelmente e, quando a RPCU for maior que 4, recomenda-se a média das mensurações obtidas a partir de duas a três coletas de urina separadas ou utilizando o método das amostras de urina agrupadas, dentro de um período de três dias (NABITY et al., 2007).

#### 2.4.2 Ureia

Sua excreção urinária é influenciada não apenas pela taxa de filtração glomerular, pois pode ocorrer reabsorção nos túbulos renais para contribuir com a manutenção do gradiente de concentração renal (GONZÁLEZ & SILVA, 2008).

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

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

Dessa forma, a ureia é considerada um marcador tardio e de baixa sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal (GONZÁLEZ & SILVA, 2008).

#### 2.4.3 Creatinina sérica

A creatinina se forma endogenamente a partir da conversão da creatina, composto que armazena energia no músculo (fosfocreatina) (GONZÁLEZ & SILVA, 2008). Ela é formada pela condensação e desidratação espontânea da creatina muscular em uma estrutura anelar e sua produção está ligada à massa muscular do indivíduo (GONZÁLEZ & SILVA, 2008). Uma vez formada, a creatinina é excretada quase que completamente por via renal durante a

filtração glomerular e não é reabsorvida no túbulo. Por este motivo é considerada melhor marcador de filtração glomerular, quando comparada à ureia (GONZÁLEZ & SILVA, 2008).

A taxa de produção diária de creatinina depende quantidade da massa muscular, o que pode ser de importância clínica em gatos geriátricos e hipertireoideos com perda de massa muscular relacionada com a idade ou quando massa muscular declina gradualmente durante a progressão da DRC (LEES, 2004; DIBARTOLA, 2010).

A concentração sérica de creatinina não é capaz de detectar graus leves de perda de função renal, sendo assim, em virtude da sua baixa sensibilidade, não serve como diagnóstico precoce. Entretanto, atua bem em pacientes com redução a partir de 75% na TFG, indicando acometimento renal de intensidade moderada a grave (PRATES et al., 2007).

Outros autores afirmam que qualquer biomarcador sérico de TFG deve obedecer às leis da física: com o declínio da TFG, a concentração sérica deve aumentar. O fato da relação entre a concentração sérica e a TFG ser uma função recíproca, explica como mudanças relativamente pequenas na concentração, que ocorrem em estágios iniciais do declínio da função renal, são seguidas de aumentos acelerados (DALTON, 2010).

Em um relato, foi demonstrado que a variação da creatinina sérica é muito baixa, aproximadamente 4%, em um mesmo indivíduo. Consequentemente, a aplicação de um ensaio de rotina com uma variação analítica inferior a 2%, permite que mudanças muito pequenas na TFG sejam identificadas (GOWANS & FRASER, 1988).

No exemplo utilizado, o decaimento de 50% da TFG é associado a um aumento da creatinina de 0,6 mg/dL para 1,2 mg/dl. A interpretação é baseada no desconhecimento do valor inicial de 0,6 mg/dL e no fato de o valor final permanecer dentro do intervalo de referência (SWAN, 1997). A concentração da creatinina aumenta e não há “faixa cega da creatinina”. O problema é o uso errado do intervalo de referência (GOWANS & FRASER, 1988). Com um ensaio preciso, um aumento de 0,6 mg/dL para 0,68 mg/dL em um mesmo indivíduo se torna clinicamente importante. O valor verdadeiro da creatinina sérica está relacionado à sua sensibilidade diagnóstica em detectar pequenas mudanças da TFG (DALTON, 2010).

A creatinina sérica não é um biomarcador perfeito da TFG e a percepção profissional de que ela é um biomarcador insensível para os estágios precoces das mudanças na TFG é totalmente incorreta (DALTON, 2010).

Dessa forma, a IRIS recomenda realizar mensurações seriadas, já que qualquer dano estrutural que reduza a TFG pode refletir no aumento da concentração plasmática de creatinina, mesmo que os valores ainda estejam dentro do intervalo de normalidade. Assim, um aumento de  $\geq 26 \mu\text{mol/L}$  (0,3 mg/dL) dentro de um período de 48 horas é um critério sugestivo para a identificação da doença renal (IRIS, 2015).

A IRIS propõe um sistema de classificação composto por quatro estágios de evolução da DRC em gatos (IRIS, 2015). Pretende-se que o uso consistente e preciso deste sistema de classificação ajude a fornecer informações prognósticas úteis e a identificar as potenciais consequências da DRC, que exigem manejos nos diferentes estágios da doença renal (ELLIOTT & WATSON, 2010).

Esses estágios foram estabelecidos principalmente de acordo com as concentrações séricas de creatinina, pois esse marcador da TFG ainda é considerado a melhor variável laboratorial para emprego na rotina da clínica (POLZIN et al., 2010).

O sistema de estadiamento da IRIS é aplicável apenas a gatos com DRC estável e não é adequado para outras doenças que afetam a função do rim, nas quais a concentração plasmática de creatinina pode mudar drasticamente num curto período de tempo (ELLIOTT & WATSON, 2010).

Tabela 2 – Estadiamento da doença renal em gatos sugerido pela IRIS:

<b>Estágio</b>	<b>Creatinina (mg/dL)</b>	<b>Comentários</b>
Em risco	<1,6	Histórico: uso de nefrotoxinas, alta prevalência de doença infecciosa, idade avançada.
1	<1,6	Não azotêmico. Perda da capacidade de concentração urinária, palpação ou imagem renal anormal, proteinúria, biópsia, aumento seriado de creatinina.
2	1,6 a 2,8	Azotemia renal leve. Sinais clínicos leves ou ausentes.
3	2,9 a 5,0	Azotemia renal moderada. Sinais clínicos extrarenais.
4	>5,0	Aumento do risco de sinais clínicos sistêmicos e crise urêmica.

Fonte: IRIS, 2015.

É provável que, futuramente, a concentração de creatinina no sangue seja ajustada tendo em conta a condição corporal ou a massa muscular do animal. Várias fórmulas para excluir a interferência de outros fatores são usadas na medicina humana e, atualmente, estão sob investigação na medicina veterinária (ELLIOTT & WATSON, 2010).

A mensuração da TFG através de um método de depuração plasmática pode vir a substituir a determinação da creatinina como o principal critério de estadiamento, porém essa hipótese aguarda identificação e aceitação de métodos práticos adequados para a medição da TFG na prática veterinária (ELLIOTT & WATSON, 2010).

#### 2.4.4 Cistatina C

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular filtrada livremente pelos glomérulos. Produzida a uma taxa constante por todas as células nucleadas, a cistatina C não depende da idade, sexo ou dieta, sendo assim, serve como um marcador útil da TFG (DIBARTOLA, 2015). Essas características a indicam como melhor marcador bioquímico para avaliar a função renal, quando comparada à creatinina, fato esse confirmado por uma série de estudos tanto em animais quanto em humanos (PRATES et al., 2007).

Cistatina C tem o potencial de se tornar um valioso biomarcador em pequenos animais, mas primeiramente é necessária uma adequada validação biológica, analítica e clínica. Estes estudos irão identificar qual ensaio é mais adequado para a determinação dessa proteína (GHYS et al., 2014a).

Após diversas tentativas de padronização para a mensuração da cistatina C em humanos, desenvolveram-se métodos imunológicos baseados na turbidimetria e nefelometria, PETIA (*particle-enhanced turbidimetric immunoassay*) e PENIA (*particle-enhanced nephelometric immunoassay*), mais simples, acurados e rápidos (PRATES, 2007). Em um estudo, a PENIA apresentou correlação mais forte entre a TFG e a cistatina C, sendo realizada no aparelho BNII, da Dade Bohring®, com necessidade de 80 µL (microlitros) de amostra e tempo de duração de ensaio de seis minutos. Por outro lado, o PETIA, apresenta uma vantagem – que é a realização em qualquer espectrofotômetro automatizado, ou analisador clínico, – enquanto o PENIA foi desenvolvido apenas para analisadores do seu mesmo fabricante (PRATES, 2007).



Em um estudo utilizando o ensaio nefelométrico humano, foi possível verificar resultados de validação satisfatórios para cistatina C felina (GHYS, et al., 2014b). Em outro estudo, utilizando o mesmo ensaio, os resultados obtidos indicaram valores de concentração sérica de cistatina C em gatos saudáveis de 0,3 a 1,1 mg/L. A análise desses resultados provou que a cistatina C parece ser um parâmetro mais vantajoso que a creatinina no diagnóstico da função renal em gatos, por não ser influenciada por fatores como idade, sexo ou peso corporal (POSWIATOWSKA-KASZCZYSZYN, 2012).

Descobertas de um estudo indicaram que as concentrações de cistatina C sérica se apresentam aumentadas no hipertireoidismo, independente da presença mascarada da DRC, o que poderia limitar a sua utilidade como marcador de DRC em gatos com hipertireoidismo. A razão pela qual a cistatina C sérica não é considerada um marcador sensível da TFG em gatos com hipertireoidismo, permanece desconhecida (WILLIAMS et al., 2016).

A determinação da concentração de cistatina C pode ser um indicador significativo sobre diagnóstico precoce de doenças renais em gatos, porém há uma necessidade de executar uma validação analítica completa dos ensaios de nefelometria e turbidimetria para a determinação da cistatina C no soro e na urina de cães e gatos (POSWIATOWSKA-KASZCZYSZYN, 2012). É necessário avaliar os fatores biológicos e condições neoplásicas e inflamatórias que podem influenciar a cistatina C e estabelecer um intervalo de referência (GHYS, et al., 2014a).

#### 2.4.4 Dimetilarginina simétrica

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é uma forma metilada do aminoácido arginina, que é liberada para a circulação durante a degradação da proteína e é excretada pelos rins. Existem três principais espécies metiladas de arginina: monometilarginina (MMA), dimetilarginina assimétrica (ADMA) e SDMA (BEDFORD, 2005). Enquanto a ADMA é metabolizada enzimaticamente pela dimetilarginina dimetilaminohidrolase, a SDMA é excretada principalmente por depuração renal (90%) (SCHWEDHELM, 2011).

Um estudo demonstrou que a SDMA aumenta, em média, quando há perda de 40% da função renal e consistentemente meses anteriores à creatinina em gatos com ocorrência natural da DRC (HALL et al., 2014a). A SDMA não é influenciada pela massa corporal

magra e, portanto, reflete com mais precisão a TFG em gatos geriátricos, ao contrário da creatinina sérica, que diminuiu com envelhecimento (HALL et al., 2014b).

O estadiamento da DRC pela IRIS é baseado atualmente nas concentrações de creatinina no sangue, mas há indicações de que a concentração de SDMA no soro ou plasma sanguíneo pode ser um biomarcador mais sensível da função renal. Sendo assim, um aumento da SDMA acima de 14 mg/dL sugere redução da função renal e pode ser uma razão para considerar a DRC em um gato com valores de creatinina <1,6 mg/dL (IRIS, 2015).

Ainda não existem estudos que avaliem se a SDMA pode ser considerada um marcador sensível da função renal em gatos com hipertireoidismo, podendo estar sujeita às mesmas limitações da creatinina. Sendo assim, a SDMA normal antes do tratamento não exclui a hipótese subjacente da doença renal (WILLIAMS et al., 2016).

A SDMA é determinada utilizando o método de espectrometria de massa-cromatografia líquida (LC-MS) e permanece estável no soro e plasma felino durante, pelo menos, sete dias à temperatura ambiente e 14 dias a 4°C (NABITY et al., 2015).

Em julho de 2015, um laboratório veterinário de referência nos Estados Unidos introduziu o teste e, desde então, mais de 12.000 clínicas enviaram mais de um milhão de amostras de sangue para a realização do teste de SDMA. Recentemente, o teste foi adicionado aos consensos da IRIS e os resultados das amostras submetidas nos laboratórios de referência americanos têm mostrado que o teste é capaz de detectar a doença renal em estágio inicial em mais de 2,4 vezes o número de gatos do que com a mensuração da creatinina (IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA).

#### 2.4.6 Inulina exógena

A depuração urinária da inulina tem sido o teste padrão ouro para a determinação da TFG, tanto em humanos como no cão e no gato (HEINE, 2008), pois não é produzida pelo organismo, é livremente filtrada pelos glomérulos e não é reabsorvida nem secretada pelas células tubulares renais (VERLANDER, 2009).

A sua mensuração é realizada através da infusão por via endovenosa de uma solução contendo inulina, para produzir uma concentração plasmática estável e, em seguida, são realizadas colheitas de urina a intervalos de tempo definidos para determinar a depuração

urinária. Este método é utilizado apenas para fins de investigação científica (ELLIOTT & BROWN, 2004), devido à sua limitada disponibilidade comercial (KERL & COOK, 2005).

#### 2.4.7 Iohexol

Existem outros marcadores que estão sendo estudados como métodos alternativos a médio/longo prazo como, por exemplo, o uso do contraste radiográfico iohexol (ELLIOTT e BROWN, 2004). A vantagem do iohexol é o seu tempo de excreção, que é inferior ao da creatinina (1/3 do tempo), sendo considerado o teste mais rápido e preciso da função renal, mesmo nas situações em que o grau de desidratação não é conhecido (HEINE, 2008).

O iohexol tem propriedades semelhantes à inulina: é filtrado livremente pelos glomérulos e não é secretado nem reabsorvido pelos túbulos renais (BAILEY et al., 2009).

Vários métodos têm sido desenvolvidos para determinar a concentração de iohexol em amostras de urina, soro e plasma. Estes incluem a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (SHIHABI, THOMPSON & CONSTANTINESCU, 1993), a electroforese capilar (EC) (SHIHABI & CONSTANTINESCU, 1992) e a fluorescência de raio-X (BROWN et al., 1996).

Uma vez que o iohexol é um marcador não iônico e apresenta baixa osmolaridade, é bastante seguro e é raro surgirem efeitos adversos com a sua administração, mesmo em pacientes com função renal comprometida (VON HENDY-WILLSON & PRESSLER, 2011).

## 2.5 Métodos de diagnóstico precoce da DRC

Como se pode observar, alguns marcadores estão sendo considerados como padrão ouro na detecção precoce da doença renal em felinos como a cistatina C e SDMA, principalmente por não serem influenciados pela massa corporal magra e, por esse motivo, refletirem com mais precisão a TFG. A SDMA é capaz de detectar em 40% a perda da funcionalidade do rim, sendo considerada o marcador mais precoce dentre os testes mencionados no presente trabalho.

Outros marcadores, como a inulina e o iohexol, muito usados na medicina humana, ainda necessitam de mais estudos na espécie felina.

Dentre os marcadores frequentemente utilizados na rotina clínica, a creatinina, um método prático e barato, tem sido apontada como um marcador tardio no diagnóstico precoce da doença renal, por apresentar alteração apenas quando 75% da função renal já está comprometida. Como citado anteriormente, estudos comprovaram que existe um erro na interpretação dos resultados e que um aumento no valor da creatinina mesmo dentro do valor de referência, deve ser considerado. Para isso, mensurações seriadas devem ser realizadas para que se consiga detectar essas variações.

Na urinálise, a DU avaliada juntamente com grau de hidratação e ingestão hídrica do animal, tem sido considerada uma ferramenta muito importante na avaliação da capacidade de concentração do rim, podendo detectar lesões que afetam mais de 66% do parênquima renal. Deve sempre ser avaliada à luz da creatinina sérica.

Alguns estudos relatam que a RPCU realizada com apenas uma coleta de urina é suficiente para estimar a proteinúria em 24h. Entretanto, devido à variabilidade da excreção de creatinina e de proteína na urina, outros estudos recomendam mensurações seriadas ao longo do dia e durante alguns dias seguidos para confirmar uma proteinúria persistente. A RPCU tem sido usada como um bom indicador de progressão da DRC e de resposta à terapêutica, mas como marcador precoce em gatos ainda precisa ser melhor avaliada, visto que grande parte dos estudos são desenvolvidos na espécie canina.

A ultrassonografia renal é uma técnica de imagem não invasiva que não depende da função renal e permite identificar anormalidades no tamanho e na arquitetura renal. Dessa forma, é um exame que deve ser considerado sempre que descobertas clínicas ou laboratoriais indicarem alteração renal.

## CONCLUSÃO

É desafiador diagnosticar a doença renal numa fase precoce do seu curso, para permitir a instituição de medidas de prevenção, tratamento e monitorização que possam retardar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações.

A busca por um marcador ideal para o diagnóstico precoce da DRC felina deve continuar. Enquanto isso é importante que o médico veterinário oriente os tutores sobre os sinais precoces da doença renal para que sejam capazes de detectar as alterações clínicas sutis e felinos com predisposição racial devem ser monitorados antes mesmo de chegar à fase adulta.

Salienta-se que o diagnóstico não deve ser baseado na avaliação de um único parâmetro, o que torna fundamental a avaliação combinada entre histórico, exame físico e métodos laboratoriais e de imagem, tendo em vista que a interpretação correta dos resultados é o fator determinante para um diagnóstico precoce.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAILEY et al. Evaluation of serum iohexol clearance for use in predicting carboplatin clearance in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, nº. 9, p. 1135-1140, 2009.
- BAGLEY, R. S. et al. The effect of experimental cystitis and iatrogenic blood contamination on the urine protein/creatinine ratio in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. vol. 5, n. 2, p. 66-70, 1991.
- BARTGES, J.; POLZIN, D. J. Historical information and physical examination. In Bartges, J. & Polzin, D. J. (Eds). **Nephrology and Urology of Small Animals**. New Delhi: Wiley-Blackwell, p. 25-27, 2011.
- BEDFORD, M. T.; RICHARD, S. Arginine methylation an emerging regulator of protein function. **Molecular Cell**;18:263–272, 2005.
- BROWN, S. A. et al. Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs. **American Journal of Veterinary Research**, 54, 970- 975, 1996.
- BROWN, S. Physiology of the kidneys. In: Bartges, J. and Polzin, J. D. (Eds). **Nephrology and Urology of Small Animals**. New Delhi: Wiley-Blackwell, p. 28-36, 2011.
- BRUNKER, J. Protein losing nephropaty. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**, v. 27, p. 686-695, 2005.
- CHEW, D. J.; DiBARTOLA, S. P. & SCHENCK, P. A. Urinálise. In: \_\_\_\_\_. **Urologia e nefrologia do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 1, p. 1-31, 2011.
- DALTON, R. N. Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality. **Clinical Chemistry**, v. 56, n. 5, p. 687-89, 2010.
- DHONT, A. et al. The removal of uremic toxins. **Kidney International**. S58:S47-S58, 2000.
- DIBARTOLA, S. P. Fluid, electrolyte, and acid base abnormalities in cats with chronic renal disease. In **Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians**. May 29-31, Rimini, Italy, 145-145, 2009. Acedido em 8 de Maio de 2010, disponível em:  
[http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/DiBartola2\\_en.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/DiBartola2_en.pdf)
- DIBARTOLA, S. P. Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In: Ettinger, S. J. & Feldman, E. C. (eds). **Textbook of veterinary internal medicine**. 7th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Saunders, p. 1955–1969, 2010.

DIBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Doenças do trato urinário. In: Nelson, R. W. & Couto, C. G (eds). **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 629, 2015.

DONGEN, A. M. V. & HEIENE, R. Early diagnosis of CKD: How to identify Stage 1. **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2013. Disponível em [http://www.iris-kidney.com/education/early\\_diagnosis.aspx](http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.aspx)

ELLIOTT, J. & BROWN, S. **Pocket guide to renal disease in the dog and cat**. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited. 2004.

ELLIOTT, J. & WATSON, A. D. J. Overview of the IRIS staging system for CKD. Acedido em 6 de Maio de 2010, de **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2013. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education06.shtml>

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

FRANCEY, T. & SCHWEIGHAUSER, A. Epidemiologia clínica das doenças renais no gato, In **Veterinary Focus**, vol. 18 (2), pp. 2-7, 2008.

GHYS, L. et al. Cystatin C: A new renal marker and its potential use in small animal medicine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 28:1152–1164, 2014a.

GHYS, L. et al. Analytical validation of the particle-enhanced nephelometric for measurement of Cystatin C in feline serum and urine. **Veterinary Clinical Pathology**, 43(2):226-34, 2014b.

GONZÁLEZ, F. H. D. & SILVA, S. C. da. **Patologia clínica veterinária: texto introdutório**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Cap. 6, p. 178-181, 2008.

GOWANS, E. M. & FRASER, C. G. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 25, p. 259-63, 1988.

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.

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

GRAUER, G. F. Urinary tract disorders, In R.W. Nelson & C.G. Couto, **Small Animal Internal Medicine** (4th edition). St. Louis: Elsevier Mosby, 2009.

GRAUER, G. F. Introduction: Proteinuric renal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**. São Paulo: Manole, 2011.

GRAUER, G. F. Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria. **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2013. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.html>

HALL, J. A. et al. Comparison of sérum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 28(6):1676–1683, 2014a.

HALL, J. A. et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and mediumchain triglycerides. **Veterinary Journal**; 202:588–596, 2014b.

HEINE, R. Diagnóstico Laboratorial da Doença Renal Felina. **Veterinary Focus**, v. 18, n. 2, p.16-22, 2008.

HOKAMP, J. A. & NABITY, M. B. Renal biomarkers in domestic species. **Veterinary Clinical Pathology**, 45/1, 28–56, 2016.

HUGHES, K. L. et al. Diet and lifestyle variables as risk factors for chronic renal failure in pet cats. **Preventive Veterinary Medicine**, 55: 1–15, 2002.

HÜTTIG, A. Urine collection in dogs and cats. **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2013. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/urine-collection.html>

IRIS. IRIS Staging of CKD. **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2015. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf>

KERL, M. E. & COOK, C. R. Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v. 20, Issue 1, p. 31–38, 2005.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 34: 867–885, 2004.

LEES, G. E. et al. 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.

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

LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, Philadelphia**, v. 41, p. 727-744, 2011.

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



NABITY, M. B. et al. Day-to-day variation of the urine protein: creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 21:425–430, 2007.

NABITY, M. B.; LEES, G. E.; BOGGESS, M. M. SDMA assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 29:1036–1044, 2015.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Insuficiência renal. In: \_\_\_\_\_ **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 5 ed, 1512p, 2015.

PAEPE, D. et al. Routine health screening. Findings in apparently healthy middle-aged and old cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 15: 8–19, 2013.

PAEPE, D.; DAMINET, S. Diagnosis, staging and screening – what is recommended? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 15(S1), 15–27, 2013.

PALACIO, M.J. Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. Acedido em 8 de Maio de 2010, de **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2010. Disponível em: [www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml](http://www.iris-kidney.com/education/en/education07.shtml)

POLZIN, D. J. 11 Guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. **Veterinary Medicine**, peer-reviewed p.788- 799, 2007.

POLZIN, D. J. et al. Chronic kidney disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, **Textbook of veterinary internal medicine**. Vol 2. (7th ed.). St. Louis: Saunders. p. 1822-1872, 2010.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics Small Animal**, v. 41, p. 15-30, 2011.

POSWIATOWSKA-KASZCZYSZYN, I. Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy**; 56: 235–239, 2012.

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

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

ROSS, S.J., POLZIN, D.J. & OSBORNE, C.A. Clinical progression of early chronic renal failure and implications management. In J.R. August, **Consultations in feline internal medicine**, Missouri: Elsevier, 5th ed, pp. 389-397, 2006.

SCHWEDHELM, E.; BOGER, R. H.; The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. **Nature Reviews Nephrology**; 7:275–285, 2011.

SHIHABI, Z. K. & CONSTANTINESCU, M. S. Iohexol in serum determined by capillary electrophoresis. **Clinical Chemistry**, 38, 2117-2120, 1992.

SHIHABI, Z. K., THOMPSON, E. N. & CONSTANTINESCU, M. S. Iohexol determination by direct injection of serum on the HPLC column. **Journal of Liquid Chromatography**, 16, 1289- 1296,1993.

SHEMESH, O. et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney International**, v. 28, p. 830, 1985.

SHENCK, P.A. & CHEW, D.J. Diet and chronic renal disease. In: P. Schenck, **Home-prepared dog & cat diets**, Iowa: Wiley-Blackwell, 2nd ed, p. 181-194, 2010.

SPARKES, A. H. Diagnosis and Management of chronic renal failure. In: **Proceedings of the International WSAVA Congress**, 2006.

STOCKHAM, S.L., SCOTT, M. A. Urinary system. in: Stockham, S. L. and Scott, M. A. (Eds). **Fundamentals of veterinary clinical pathology**, Oxford: Blackwell Publishing, 2nd ed, p. 415–494, 2008.

SWAN, S. K. The search continues: an ideal marker of GFR. **Clinical Chemistry**. v. 43, p. 913-4, 1997.

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

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

UECHI, M. et al. The circadian variation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and gamma-glutamyl transpeptidase in clinically healthy cats. **Journal of Veterinary Medical Science**, 1033-1034, 1998.

VERLANDER, J. W. Fisiologia renal. In: Klein, B. G. (Ed). Cunningham, **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 460-468, 2014.

VON HENDY-WILLSON, V.E. & PRESSLER, B.M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, 188(2), 156-165, 2011.

WATSON, A. D. J. et al. Using urine specific gravity. **IRIS (International Renal Interest Society)**, 2015. Disponível em:  
[http://www.iriskidney.com/education/urine\\_specific\\_gravity.html](http://www.iriskidney.com/education/urine_specific_gravity.html)

WILLIAMS, T. L. et al. Serum cystatin C concentrations in cats with hyperthyroidism and chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 1-7, 2016.