

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Ciências Veterinárias

Avaliação da proteinúria como marcador de lesão/doença renal subclínica em cães

Tatiana Rodrigues Marinho

Orientador:

Professora Doutora Maria João Miranda Pires

Coorientador:

Dr Hugo Corte Real Vilhena



UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO
VILA REAL, 2012

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
Ciências Veterinárias

Avaliação da proteinúria como marcador de lesão/doença renal subclínica em cães

Tatiana Rodrigues Marinho

Orientador:

Professora Doutora Maria João Miranda Pires

Coorientador:

Dr Hugo Corte Real Vilhena



UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO
VILA REAL, 2012

Dissertação apresentada à Escola de Ciências Agrárias e Veterinárias - Departamento de Ciências Veterinárias - da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

“Quer penses que podes ou não fazer algo, estás certo.”

Henry Ford

RESUMO

A proteinúria renal é considerada o marcador clinicopatológico de doença renal crônica em cães e gatos, previamente à manifestação de azotemia. Além disso, a sua presença pode contribuir para a progressão da doença renal crônica. Assim, o principal objetivo deste trabalho foi detetar a presença de lesão ou doença renal subclínica, através da avaliação de proteinúria renal, em animais aparentemente saudáveis.

Integram este estudo 82 cães com idade igual ou superior a sete anos e sem presença de sinais clínicos compatíveis com lesão ou doença renal. A todos os animais for recolhida urina por cistocentese ecoguiada e realizada uma análise de urina tipo II. Os animais com presença de sedimento urinário ativo foram excluídos deste estudo. Nos animais com proteinúria, sem sedimento urinário ativo, foram realizadas mais uma ou duas reavaliações, com a tira reativa de urina e com intervalos de 7 a 10 dias, para confirmar a proteinúria. Nos animais com proteinúria persistente na tira reativa de urina, foi determinado o rácio proteína/creatinina urinário, tendo sido avaliada ainda a dimensão renal por ecografia e, também, as pressões arteriais. Para esses animais foram também avaliadas as concentrações séricas de: ureia, creatinina, albumina, sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo.

Detetou-se a presença de proteinúria renal, através da avaliação com a tira reativa de urina, em 24 animais. De seguida, tendo em conta o valor do rácio proteína/creatinina urinário e o sistema de subestadiamento da proteinúria da *International Renal Interest Society*, estes animais foram divididos em três grupos: proteinúricos (n=5), proteinúricos *borderline* (n=10) e não proteinúricos (n=9). Os animais proteinúricos *borderline* e os proteinúricos apresentaram um menor rácio rim/aorta e valores de pressão arterial sistólica mais elevados. Não se verificou muita discrepância nos valores obtidos relativos à bioquímica sérica, entre os diferentes grupos. Observou-se uma forte correlação positiva entre a magnitude da proteinúria obtida através da média das tiras reativas de urina com a magnitude da proteinúria obtida através do rácio proteína/creatinina urinário; e que o risco de lesão nos órgãos-alvo com base na pressão arterial sistólica, está significativamente associado com o subestadiamento da proteinúria.

Palavras-chave: cão, proteinúria, doença renal crônica, diagnóstico subclínico

ABSTRACT

Renal proteinuria is considered the clinicopathologic marker of chronic kidney disease in dogs and cats, even before the onset of azotemia. It may also contribute to the progressive nature of chronic renal disease. Thus, the main objective of this study was to detect the presence of early renal injury or disease, through the detection of renal proteinuria in apparently healthy animals.

In this study were evaluated 82 dogs, aged seven years or more, without clinical signs consistent with renal injury or illness. All urine samples were collected by cystocentesis and submitted to urinalysis type II. Animals with presence of active urinary sediment were excluded from this study. In animals with proteinuria, without active urinary sediment, one or two reevaluations were performed to confirm the proteinuria, using the reactive urine strip with intervals of 7-10 days. In animals with persistent proteinuria in the reactive strip, the protein/creatinine ratio was determined, as well as renal dimension evaluated by ultrasound and the arterial pressures measured. Serum concentrations of urea, creatinine, albumin, sodium, potassium, chlorine, calcium and phosphorus were also evaluated in these animals.

Renal proteinuria was detected in 24 animals, by the assessment of the urine reactive strip. Next, considering the underlying values of urinary protein/creatinine ratio and the *International Renal Interest Society* system of proteinuria understaging, the animals were divided into three groups: proteinuric (n=5), borderline proteinuric (n=10) and non-proteinuric (n=9). Lower mean and median values for the kidney/aorta ratio and higher mean and median values for the systolic blood pressure were found in the borderline proteinuric and proteinuric animals. The values of serum biochemistry didn't vary greatly between different groups. A strong positive correlation between the magnitude of proteinuria, obtained by the mean of urine test strips, and the magnitude of proteinuria by urinary protein/creatinine ratio was found; in addition, it was observed that the risk of injury in target organs based on systolic blood pressure is significantly associated with understaging of proteinuria.

Keywords: dog, proteinuria, chronic kidney disease, subclinical diagnosis

ÍNDICE GERAL

1. Introdução.....	1
1.1. Definição e avaliação da proteinúria	1
1.2. Importância clínica da proteinúria	1
1.3. Classificação da proteinúria.....	2
1.3.1. Proteinúria fisiológica.....	2
1.3.2. Proteinúria patológica.....	2
1.3.2.1. Proteinúria pré-renal	2
1.3.2.2. Proteinúria renal	3
1.3.2.3. Proteinúria pós-renal	5
1.4. Associação entre proteinúria e lesão renal progressiva	5
1.4.1. Mecanismos celulares	5
1.4.2. Mecanismos moleculares	6
1.5. Análise de urina.....	6
1.5.1. Colheita de urina	7
1.5.2. Interpretação da análise de urina.....	7
1.5.2.1. Propriedades físicas	7
1.5.2.2. Propriedades químicas.....	9
1.5.2.3. Sedimento Urinário.....	11
1.6. Testes usados para o diagnóstico e mensuração de proteína na urina.....	13
1.6.1. Testes semiquantitativos	13
1.6.1.1. Tira reativa de urina.....	13
1.6.1.2. Teste turbidimétrico do ácido sulfosalicílico	14
1.6.1.3. Teste <i>Early Renal Damage</i>	14
1.6.2. Testes quantitativos.....	15
1.6.2.1. Medição da proteína excretada na urina em 24 horas	15
1.6.2.2. Rácio proteína/creatinina urinário	15
1.7. Imagiologia renal	16

1.8.	Biópsia renal.....	17
1.9.	Complicações da proteinúria renal.....	17
1.10.	Estadiamento da doença renal crónica	18
1.11.	Tratamento geral da proteinúria renal	19
1.11.1.	Terapia nutricional.....	19
1.11.2.	Terapia anti-hipertensora	20
1.12.	Monitorização da proteinúria renal.....	20
1.13.	Prognóstico da proteinúria renal	21
2.	Objetivos.....	22
3.	Material e Métodos	23
3.1.	Animais.....	23
3.1.1.	Critérios de inclusão	23
3.1.2.	Critérios de exclusão	23
3.2.	Protocolo de estudo.....	23
3.3.	Técnica de colheita de amostras de urina.....	24
3.4.	Análise de urina.....	24
3.5.	Proteínas totais séricas	26
3.6.	Rácio proteína/creatinina urinário	26
3.7.	Ecografia renal	26
3.8.	Medição das pressões arteriais	27
3.9.	Bioquímica sérica	27
3.10.	Análise dos resultados.....	28
4.	Resultados.....	29
4.1.	Caraterização descritiva da amostra em estudo	29
4.2.	Grupos de animais.....	30
4.2.1.	Grupo de animais com proteinúria	32
4.2.1.1.	Relações entre os grupos	35
5.	Discussão.....	37
6.	Conclusão.....	42

7. Bibliografia.....	43
8. Anexos	49
8.1. Anexo 1: Documento de autorização	49
8.2. Anexo 2: Algoritmo para o subestadiamento da DRC de acordo com o valor de proteinúria no cão (Adaptado de IRIS, 2009).....	50
8.3. Anexo 3: Ficha do animal	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Tiras reativas de urina (fotografia de autor, Hospital Veterinário do Baixo Vouga).....	9
Figura 2 - Tiras reativas de urina para a proteína (fotografias de autor, Hospital Veterinário do Baixo Vouga).	13
Figura 3 - Colheita de urina no cão. a - técnica de colheita de urina por cistocentese ecoguiada. b - amostra de urina, após colheita (fotografias gentilmente cedidas pelo HVBV).....	24
Figura 4 - Resultados da tira de urina para a proteína (Fortekor®, Novartis Animal Health Inc). a - resultado: + (0,3 g/L). b - resultado: ++ (1,0 g/L). c - resultado: +++ (3,0 g/L). d - resultado: ++++ (≥20,0 g/L) (fotografias gentilmente cedidas pelo HVBV).....	25
Figura 5 - Ecografia renal, em corte longitudinal. a – medição do comprimento renal (D1) b – medição do diâmetro da artéria aorta (D1), caudalmente à origem da artéria renal esquerda (seta laranja) (imagens gentilmente cedidas pelo HVBV).	27
Figura 6 - Gráfico circular representativo da distribuição dos animais pelos três grupos, tendo em conta o resultado na tira reativa de urina para proteína e a observação do sedimento urinário ao microscópio.....	30
Figura 7 - Gráfico circular representativo da distribuição dos cães pelos três grupos, tendo em conta o valor do rácio proteína/creatinina urinário e o sistema de subestadiamento da proteinúria da IRIS (2009).....	32
Figura 8 – Gráfico circular representativo das frequências observadas relativamente à classificação do rácio rim/aorta.	34
Figura 9 – Gráfico circular representativo das frequências observadas relativamente ao risco de lesão nos órgãos-alvo com base na pressão arterial sistólica.	34
Figura 10 – Gráfico de colunas representativo das frequências observadas nos parâmetros de bioquímica sérica.	35

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Doenças sistêmicas associadas com doença glomerular (DG) no cão (Adaptado de Grauer, 2009c e Vaden, 2010a).....	4
Quadro 2 - Classificação da densidade urinária (DU) no cão (Adaptado de Wamsley e Alleman, 2007).	9
Quadro 3 - Valores de referência (por campo) do sedimento urinário no cão (Adaptado de Meyer, 2012).	12
Quadro 4 - Marcadores sanguíneos de doença renal crônica (DRC) em cães (Adaptado de Polzin, 2011).....	18
Quadro 5 - Estadiamento de doença renal crônica (DRC) em cães (Adaptado de IRIS, 2009).	19
Quadro 6 - Valores de referência do laboratório de análises clínicas do HVUTAD.	28
Quadro 7 - Caracterização descritiva dos cães admitidos no estudo.	29
Quadro 8 - Parâmetros relativos à densidade urinária (DU) dos 82 cães.....	30
Quadro 9 - Avaliação da persistência da proteinúria e respetiva densidade urinária (DU), do pH, das proteínas totais (PT) séricas, do rácio proteína/creatinina urinário (UPC) e respetivo subestadiamento segundo a IRIS, dos 24 cães.	31
Quadro 10 - Parâmetros estatísticos relativos ao rácio rim/aorta, pressão arterial sistólica e análise bioquímica sérica.....	33
Quadro 11 - Frequências observadas no cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e a classificação do rácio rim/aorta.	35
Quadro 12 - Frequências observadas no cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e o risco de lesão nos órgãos-alvo com base na pressão arterial sistólica.	36
Quadro 13 - Frequências observadas no cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e os parâmetros bioquímicos.	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

< – Menor

≤ – Menor ou Igual

> – Maior

≥ – Maior ou Igual

+ – Mais

% – Percentagem

® – Registo Comercial

ASS – Ácido Sulfasalicílico

DG – Doença Glomerular

DR – Doença Renal

DRC – Doença Renal Crónica

DU – Densidade Urinária

ERD - *Early Renal Damage*

Hg – Mercúrio

HS – Hipertensão Sistémica

HVUTAD – Hospital Veterinário da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

IECAs – Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

IRC – Insuficiência Renal Crónica

IRIS – *International Renal Interest Society*

MA – Microalbuminúria

NP – Não-Proteinúrico

P – Proteinúrico

PB – Proteinúrico *Borderline*

PT – Proteínas Totais

rpm – Rotações Por Minuto

SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SRD – Sem Raça Definida

UPC – Proteína/Creatinina Urinário (*Urine Protein-to-Creatinine*)

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer a todos os docentes do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, por todos os conhecimentos partilhados durante este meu percurso académico.

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Maria João, por toda a disponibilidade, compreensão, preocupação e dedicação demonstrada na orientação desta dissertação. Por ter sido a orientadora que eu idealizei, por todo o carinho com que sempre me tratou e por todo o vasto conhecimento que partilhou comigo para que este estudo fosse possível. Sempre a admirei.

Ao meu coorientador Dr Hugo, por todo o conhecimento transmitido durante o estágio e durante a elaboração desta dissertação. Por estar sempre disponível para me ajudar. Por responder aos meus pedidos mais desesperados, que foram muitos. Por me permitir debater todas as dúvidas que me foram surgindo, sempre com um sorriso na cara.

Ao corpo clínico do Hospital Veterinário do Baixo Vouga, por me terem feito sentir em casa. Por toda a amizade, paciência e conhecimento que me transmitiram ao longo de oito meses de estágio. Dra Raquel Tomé, Dr João Neves, Dr Pedro Olivério, Dr Artur Alves, Dra Mariana Pacheco, Dra Mafalda Sardinha, Dr José Miguel Campos, Dra Ana Ribeiro, Daniela Ribau, Luciana Silva e Nuno Ferreira, obrigada do fundo do meu coração. Um obrigada especial à Dra Sónia Miranda, ao Dr Pedro Moreira e Dra Inês Fonseca por toda a ajuda preciosa dispendida neste estudo. Obrigada ao Dr Miguel Malheiro por todos os artigos partilhados, quando estes pareciam impossíveis de arranjar. À Kátia, ao Daniel, à Lili, à D. Graça e à Luba por toda a ajuda e simpatia. Aos meus colegas de estágio, Marta C, Teresinha, Inês, Marta L, Joana, Hélia, Olga, Vera, Cristóvão, Delfina, Rafa, Nádia, Marta D, Margarida, por todo o companheirismo, amizade e momentos de pura parvalheira.

Ao Professor Doutor Colaço, por toda a ajuda na estatística médica deste estudo.

Obrigada à Andrea, pela ajuda final com o abstract!

A todos os companheiros do melhor curso da UTAD. Levo-vos no coração, especialmente os 22 dominicanos.

À velha guarda, Xico, Gritos, Badano, Xamiças, Xu e Bé, companheiros de curso, mas especialmente amigos do coração. Sem vocês, a concretização deste sonho, não teria tido piada. E à Teresinha, que já faz parte da família.

Obrigada à Ângela, por todas as gargalhadas e pelas longas conversas na varanda.

Obrigada à Di, por ter sido uma ajuda fundamental nesta dissertação. Por estar sempre, sempre, sempre, sempre disponível para me ajudar a melhorar. Por ser a amiga fantástica que é.

À Marta, por toda a cumplicidade. Por todo o companheirismo, por toda a ajuda preciosa, por entrar nesta luta contra o “chichi” com tanta força como eu! Especialmente, por me fazer crer que há amizades que serão para sempre. E serão! Obrigada ao Queijo, por me arranjar guarida durante tanto tempo e por nos deixar mandar no comando, às vezes.

Obrigada à Cafi, Tércia e Vânia, por saber que existem amizades que mesmo distantes, têm laços inquebráveis. Por terem estado sempre presentes durante a minha vida como universitária.

À Polly, Gato Félix, Eduarda e Francisca. Hoky, velhinho, esta foi a pensar em ti!

Ao meu cunhado, por me lembrar de olhar para a vida sempre com um sorriso despreocupado.

Aos meus avós, por serem uns segundos pais. Por me olharem com orgulho. Por terem sempre uma palavra amiga para me dar. Por me terem ajudado a realizar este sonho.

Ao meu sobrinho Guilherme, que me faz acreditar que vale a pena lutar por este país. Por me fazer querer ser uma pessoa melhor, todos os dias.

À minha irmã mais velha favorita (e única), pelo tom crítico com que sempre seguiu a minha evolução. Porque lhe devo parte de quem sou.

Aos meus pais, a quem devo tudo. Por terem acreditado sempre em mim. Porque lhes devo terem tornado o meu sonho de criança real. Por serem os melhores pais do mundo, que eu muito amo, sempre.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição e avaliação da proteinúria

A urina obtida de cães e gatos saudáveis contém normalmente uma pequena quantidade de albumina e outras proteínas. Por definição, o termo proteinúria utiliza-se quando é detetada uma quantidade anormal (em excesso) de proteína na urina (Lees *et al.*, 2005; Grauer, 2011a). A avaliação da proteinúria envolve a investigação de três elementos: a localização, a persistência e a magnitude (Lees *et al.*, 2005; Lees, 2006a).

Na avaliação da *localização* pretende-se determinar o local e/ou mecanismo mais provável da origem da proteinúria, recorrendo sempre à anamnese, exame físico, análise de urina completa e, por vezes, também à cultura de urina e análises sanguíneas (Lees *et al.*, 2005; Lees, 2006a).

Para determinar se a proteinúria é *persistente* ao longo do tempo, deve-se repetir o rácio proteína/creatinina urinário (UPC) (Lees *et al.*, 2005; Lees, 2006a; Grauer, 2010). Não está estabelecido qual o período de tempo entre avaliações, podendo este variar entre autores. Segundo Lees *et al.* (2005), devem ser realizados três ou mais testes, com um intervalo de duas ou mais semanas. Os artigos mais recentes, como o de Grauer (2010), classificam a proteinúria como persistente quando positiva em três testes, intervalados entre sete a dez dias.

A *magnitude* é avaliada recorrendo a métodos quantitativos, de forma a ser obtido um índice fidedigno. A sua avaliação é crucial para a tomada de uma decisão clínica e para a futura monitorização do animal, bem como para a avaliação da resposta ao tratamento, quando aconselhado (Lees *et al.*, 2005; Lees, 2006a).

1.2. Importância clínica da proteinúria

A proteinúria é uma alteração muito frequente no cão, menos frequente no gato, que pode ser indicativa de doença renal (DR), previamente à manifestação de azotemia (Beatrice *et al.*, 2010). A proteinúria persistente, sem presença de sedimento urinário ativo, é considerada o marcador clinicopatológico de doença renal crónica (DRC) em cães e gatos (Lees *et al.*, 2005; Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

Para além de ser um dado clínico importante de diagnóstico, a presença de proteinúria persistente pode contribuir para a progressão da DR, podendo ser também a responsável por algumas consequências fisiopatológicas como a hipertensão sistémica (HS), a diminuição da pressão oncótica plasmática, a hipercolesterolemia, a hipercoagulação, a perda de massa muscular e a perda de peso (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2010).

O valor prognóstico da proteinúria é evidenciado por estudos realizados em Medicina Humana e em Medicina Veterinária, em que uma perda moderada a grave de proteína está associada a lesão renal progressiva, e pode ser uma causa de progressão intrínseca da lesão. Esta conclusão obteve-se devido a inúmeras intervenções terapêuticas, que por diferentes mecanismos, reduziram a magnitude da proteinúria e retardaram a progressão da lesão renal, prolongando assim o tempo de sobrevivência (Jacob *et al.*, 2005; Elliott e Grauer, 2007; Wehner *et al.*, 2008; Cortadellas, 2009a; Bacic *et al.*, 2010).

Em Medicina Veterinária, só se atribuía importância à proteinúria quando esta resultava em hipoalbuminemia ou síndrome nefrótica (caraterizada por proteinúria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e ascite/edema). Contudo, a situação tem vindo a mudar, sendo cada vez mais evidente a importância da proteinúria como fator de prognóstico da DRC (Syme, 2010).

A DRC induz a insuficiência renal crónica (IRC), sendo uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em cães e gatos. A prevalência de DRC aumenta com a idade, e as lesões subjacentes são frequentemente progressivas e irreversíveis (Grauer, 2005b). A IRC ocorre em 2 a 5% dos cães com mais de 6,5 anos, sendo a terceira causa de morte nesta espécie (Elices-Mínguez, 2009). A deteção precoce de DR é benéfica na medida em que permite implementar uma terapia capaz de melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência do animal (Garner e Wiedmeyer, 2007).

1.3. Classificação da proteinúria

A proteinúria pode ser classificada em fisiológica ou patológica. A proteinúria patológica pode ter origem pré-renal, renal ou pós-renal (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

1.3.1. Proteinúria fisiológica

A proteinúria fisiológica, funcional ou benigna, deve-se a uma alteração da fisiologia renal em resposta a determinados fenómenos transitórios. Pode ter como causa: o exercício excessivo, as convulsões, a febre, a exposição excessiva a calor ou frio, o stresse e a diminuição do nível de atividade (por exemplo, confinamento total em jaula). Não está associada a lesões renais, é de baixa magnitude e não é persistente, regredindo quando a causa subjacente é corrigida (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

1.3.2. Proteinúria patológica

1.3.2.1. Proteinúria pré-renal

A proteinúria pré-renal implica a exposição dos rins a concentrações séricas elevadas de proteína de baixo peso molecular (disproteinemia). Estas proteínas são filtradas no glomérulo, mas uma vez que ultrapassam a capacidade de reabsorção renal, são excretadas na urina. A detecção destas proteínas na urina, em conjunto com a presença de sinais clínicos de outras doenças que levem ao seu aumento no plasma, bem como a confirmação desse mesmo aumento, ajudam no diagnóstico da condição subjacente (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

1.3.2.2. Proteinúria renal

A proteinúria renal implica que na sua origem esteja uma falha na função renal e/ou a inflamação do parênquima renal (Elliott e Grauer, 2007).

A inflamação do parênquima renal origina exsudação de proteínas dos capilares peritubulares para a urina (proteinúria intersticial). Por outro lado, o mau funcionamento renal pode resultar de um aumento da permeabilidade glomerular (proteinúria glomerular) ou de uma diminuição da reabsorção tubular (proteinúria tubular), sendo que, em ambos os casos, a proteinúria é tipicamente persistente e sem presença de sedimento urinário ativo. (Elliott e Grauer, 2007). Apesar das lesões glomerulares resultarem numa proteinúria de maior magnitude quando comparada com a proteinúria devida a lesões tubulares, em ambos os tipos de lesões, assim como nos processos intersticiais, a proteinúria é um importante marcador de DRC (Grauer, 2009a; Grauer, 2010; Vaden, 2011).

1.3.2.2.1. Proteinúria intersticial

A proteinúria intersticial ocorre devido à inflamação aguda do parênquima renal, que está frequentemente associada a DR aguda, como por exemplo a pielonefrite, leptospirose ou necrose tubular aguda. Esta condição reflete-se na anamnese, no exame físico (rins dolorosos e tumefactos à palpação), na presença de sedimento urinário ativo ao exame microscópico (bacteriúria, piúria, hematúria, células neoplásicas) e alterações renais a nível ecográfico (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

1.3.2.2.2. Proteinúria glomerular

Os mecanismos patológicos de doença glomerular (DG) diferem ligeiramente entre as diferentes doenças. Na maioria das vezes, tem como causa a glomerulonefrite, que é também o tipo mais frequente de glomerulonefropatia em Medicina Veterinária, resultante da lesão causada na barreira de filtração glomerular, após a formação ou deposição de imunocomplexos

nos glomérulos (Grauer, 2007a; DiBartola, 2011; Vaden, 2011). Diversos estudos demonstram que a prevalência de glomerulonefrite em cães selecionados ao acaso é superior a 50% (Grauer, 2009c). Outra causa comum de DG, embora menos frequente, é a amiloidose glomerular, que se deve à deposição de substância amilóide nos glomérulos (Grauer, 2009c; DiBartola, 2011; Vaden, 2011). As alterações estruturais na membrana basal glomerular são também uma causa de glomerulonefropatia, sendo, no entanto, pouco frequentes (Grauer, 2009c). Várias doenças sistêmicas estão associadas à DG (Quadro 1) (Grauer, 2009c; Vaden, 2010a). Para determinar qual a DG presente no animal, pode-se recorrer à biópsia renal como meio complementar de diagnóstico (Vaden, 2011).

Quadro 1 – Doenças sistêmicas associadas com doença glomerular (DG) no cão (Adaptado de Grauer, 2009c e Vaden, 2010a).

DOENÇAS SISTÊMICAS ASSOCIADAS COM DG NO CÃO	
• <u>Infecciosas</u> - Piômetra - Pioderma - Babesiose - Leishmaniose - Erlíquiose - Dirofilariose - Blastomicose - Adenovírus canino tipo I • <u>Neoplasias</u> - Linfossarcoma - Leucemia - Mastocitoma - Histiocitoma sistêmico	• <u>Inflamatórias</u> - Lúpus eritematoso sistêmico - Doença periodontal - Pancreatite - Prostatite - Hepatite - Poliartrite <i>Inflammatory Bowel Disease (IBD)</i> • <u>Outros</u> - Corticoesteróides em excesso - Antibióticos (Sulfonamida/Trimetopim) - Hiperlipémia (?) - Diabetes <i>mellitus</i> (?) • <u>Idiopática</u>

DG: doença glomerular

As DG podem-se desenvolver em cães de qualquer idade, sendo mais comuns em cães adultos ou geriátricos (Chew *et al.*, 2011c). A idade média observada em cinco estudos, de um total de 375 cães que apresentaram DG diversas, foi de 8,3 anos, estando os machos e as fêmeas igualmente representados. Os sinais clínicos associados à DG variam consideravelmente, dependendo da magnitude da proteinúria e da fase da DR, sendo, muitas vezes, inespecíficos (Vaden, 2011).

Uma proteinúria marcada, com um rácio UPC >1,0 e ausência de sedimento ativo, são características das DG, que além de muito frequentes, são também consideradas a principal causa de DRC em cães (DiBartola, 2011; Grauer, 2011a), mas menos comuns em gatos (Vaden, 2011).

1.3.2.2.3. Proteinúria tubular

Um baixo nível de proteinúria e de microalbuminúria (MA) pode resultar de uma incapacidade dos túbulos renais para reabsorverem a proteína filtrada (Elliott e Grauer, 2007; Barros, 2009). Assim, os valores do rácio UPC encontram-se, normalmente, entre 0,5 a 1,0 (Grauer, 2011b).

1.3.2.3. Proteinúria pós-renal

A proteinúria pós-renal implica a passagem de proteína para a urina após a sua formação no rim. Pode ser de origem urinária (pélvis renal, ureter, bexiga e uretra, incluindo a uretra prostática nos machos) ou extra-urinária (trato genital ou genitália exterior). A inflamação destas regiões anatómicas, geralmente devida a infeções bacterianas, deve ser considerada como uma possível causa deste tipo de proteinúria. Outras causas possíveis de inflamação, incluem a presença de urólitos ou neoplasias, que também podem estar associados a infeções bacterianas (Elliott e Grauer, 2007; Barros, 2009). Geralmente, o animal demonstra sinais clínicos de doença do trato urinário inferior, como disúria, polaquiúria, estrangúria e/ou hematúria. Ao exame microscópico, há presença de sedimento urinário ativo, com evidência de hematúria, aumento de células epiteliais de transição, células inflamatórias e, possivelmente, bactérias (Elliott e Grauer, 2007).

1.4. Associação entre proteinúria e lesão renal progressiva

1.4.1. Mecanismos celulares

As proteínas plasmáticas que atravessam a parede dos capilares glomerulares podem acumular-se no espaço intersticial intraglomerular e estimular a proliferação celular mesangial, bem como aumentar a produção de matriz mesangial. Para além disso, verificou-se em Medicina Humana que uma quantidade excessiva de proteína no filtrado glomerular pode ser tóxica para as células epiteliais tubulares, resultar em inflamação intersticial, fibrose intersticial e morte celular (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

As células tubulares proximais reabsorvem, normalmente, a proteína do filtrado glomerular por endocitose. Dentro destas células, a albumina e outras proteínas acumulam-se nos lisossomas, sendo posteriormente convertidas em aminoácidos. Em caso de proteinúria, o excesso de processamento lisossomal pode resultar no aumento e ruptura dos mesmos, causando lesões enzimáticas no citoplasma celular. A lesão tubular pode também ocorrer em consequência da obstrução tubular com cilindros proteicos. O aumento da permeabilidade

glomerular a proteínas plasmáticas permite o contacto das células tubulares com a transferrina, complemento e lipoproteínas. A transferrina aumenta a captação de ferro pelas células epiteliais e, uma vez dentro da célula, os íons de ferro catalisam a formação de radicais de oxigénio reativo, que podem levar a lesões peroxidativas. As proteínas do complemento podem ser ativadas nas células tubulares próximas, resultando numa agressão membranar, seguida de danos do citoesqueleto e lise celular. As lipoproteínas reabsorvidas podem libertar porções lipídicas que se acumulam em gotículas lipídicas ou são oxidadas em radicais livres. Todos estes processos podem danificar irreversivelmente os túbulos proximais e o interstício, resultando consequentemente em perda de nefrónios (Elliott e Grauer, 2007; Vaden, 2010a).

1.4.2. Mecanismos moleculares

Foi realizado um estudo *in vitro*, no qual células tubulares proximais foram expostas a concentrações de albumina e transferrina superiores à sua capacidade de as degradar nos lisossomas. Esta situação origina a ativação do fator nuclear κB , que ativa os genes de expressão nestas células e leva a que estes segreguem mediadores através das superfícies celulares basolaterais, que estão direcionadas para o interstício (Benigni e Remuzzi, 2001). A expressão e secreção destas proteínas (que funcionam como mediadores) podem ser demonstradas *in vivo* em animais com proteinúria. Os processos que originam a redução da proteinúria nestes animais, diminuem também a expressão destas proteínas e de outras citocinas envolvidas na fibrose intersticial progressiva. Estas alterações moleculares podem explicar a razão pela qual a proteinúria é um fator de risco independente para a progressão de DR e a razão pela qual fármacos, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), diminuem a progressão de DR proteinúricas, independentemente dos seus efeitos na pressão arterial sistémica (Elliott e Grauer, 2007).

1.5. Análise de urina

A análise de urina é de extrema importância, não só na avaliação de animais com doença do trato urinário, mas também em animais com doença sistémica, uma vez que, por vezes, alterações nos parâmetros urinários são detetados mais cedo que alterações nos parâmetros sanguíneos (Wamsley e Alleman, 2007). Para além do referido anteriormente, os resultados da análise de urina seriadas podem refletir a progressão ou resolução da doença (Chew *et al.*, 2011a).

As amostras de urina devem ser analisadas dentro de 60 minutos após a recolha, caso contrário deverão ser refrigeradas logo após a colheita, num período máximo de tempo de 12 horas. As amostras destinadas à análise de urina não devem ser congeladas (Fry, 2011).

As amostras de urina colhidas no início da manhã são geralmente mais concentradas do que as colhidas durante o dia, uma vez que o consumo de água é maior durante o dia. A análise de urina deve ser realizada antes de se iniciar a administração de fluídos, diuréticos e corticoesteróides (Wamsley e Alleman, 2007; Chew *et al.*, 2011a), mas também anti-hipertensores, meios de contraste radiográficos e antibióticos, pois podem interferir com algumas propriedades da urina (Wamsley e Alleman, 2007).

A análise de urina inclui três parâmetros: as propriedades físicas, as propriedades químicas e a análise do sedimento urinário (Rebar, 2008).

1.5.1. Colheita de urina

A técnica de colheita de urina pode influenciar os resultados obtidos. Independentemente da técnica utilizada, a amostra deve ser colocada num recipiente limpo e sem contaminantes químicos, tais como detergentes, desinfetantes e lixívia. Idealmente, a amostra deveria ter entre 10 a 12 mL, devendo ter, no mínimo, 3 mL (Chew *et al.*, 2011a). Segundo Meyer (2012), deverá ser recolhido um volume padrão de urina, geralmente 5 mL, de modo a que os resultados possam ser determinados semiquantitativamente e comparados com valores de referência, bem como permitir a avaliação de animais sob tratamento.

Os métodos de recolha de urina existentes são: a micção espontânea, a compressão manual da bexiga, a cateterização transuretral e a cistocentese. Os fatores a considerar ao optar por um dos métodos incluem o estado clínico do animal, a logística do método e o uso pretendido da amostra (Wamsley e Alleman, 2007). Segundo DiBartola (2010), a melhor técnica é a cistocentese, uma vez que previne a contaminação da amostra pela uretra e/ou trato genital, é de fácil execução quando a bexiga é palpável, tem um risco mínimo de causar infeção e é bem tolerado por cães e gatos.

Um estudo recente, refere que cães com sedimento urinário inativo podem ser corretamente classificados de acordo com o sistema de estadiamento da *International Renal Interest Society* (IRIS), pelo uso de amostras de urina obtidas por micção espontânea, pois os seus rácios UPC são minimamente afetados (Beatrice *et al.*, 2010). Um estudo semelhante realizado em gatos sugere que a recolha de amostras de urina por compressão manual aparenta ser uma alternativa fiável à recolha por cistocentese na determinação do rácio UPC (Vilhena *et al.*, 2012).

1.5.2. Interpretação da análise de urina

1.5.2.1. Propriedades físicas

1.5.2.1.1. Cor

A cor normal da urina é amarela ou âmbar e deve-se ao urocromo e urobilogenio. A urina muito concentrada pode ser amarela escura, enquanto que a urina muito diluída pode ser amarela pálida ou quase transparente (Pastor, 2009; Chew *et al.*, 2011a). No entanto, a cor não é um indicador fiável da capacidade de concentração renal (Wamsley e Alleman, 2007). A cor vermelha, castanha escura, amarela-acastanhada e verde são exemplos de alterações da cor normal da urina (Chew *et al.*, 2011a).

1.5.2.1.2. Aspeto

A urina normal, sem alterações, apresenta-se transparente/límpida, podendo ocasionalmente apresentar-se levemente turva. A urina com aspeto turvo indica que há um aumento dos elementos celulares (eritrócitos, leucócitos e/ou células epiteliais), cristais, muco ou cilindros. A presença de bactérias, fungos, esperma e secreções prostáticas pode também contribuir para o aspeto turvo da urina (Wamsley e Alleman, 2007; Chew *et al.*, 2011a). No entanto, o aspeto límpido da urina não deve ser usado como fator de exclusão destes elementos na urina (Wamsley e Alleman, 2007).

1.5.2.1.3. Odor

O odor característico da urina deve-se à presença de ácidos gordos voláteis. A alteração mais comum no cheiro da urina é o odor amoniacal, causado pela produção de amoníaco por parte de bactérias urease positivas presentes na urina. A putrefação de proteína na urina também pode levar à presença de um mau odor (Chew *et al.*, 2011a). No entanto, o odor não é um indicador fiável de presença de doença (Fry, 2011).

1.5.2.1.4. Densidade

A densidade urinária (DU), ou gravidade específica, corresponde à concentração de solutos na urina, comparativamente ao mesmo volume de água. A DU reflete o número de solutos e o seu peso (moléculas mais pesadas aumentam a DU) (Wamsley e Alleman, 2007; Chew *et al.*, 2011a).

A DU indicada na tira reativa de urina é muito pouco precisa em cães e gatos, não se correlacionando com os resultados obtidos por refratometria. Desta forma, a DU deverá ser sempre determinada por refratometria (Chew *et al.*, 2011a).

No cão, a DU normal é superior ou igual a 1,030, valor correspondente a uma urina hiperstenúrica (Quadro 2). Quando o valor da DU está entre 1,008 e 1,012, diz-se que a urina é isostenúrica, ou seja, a sua osmolaridade é igual à do plasma, o que significa que os solutos estão a ser filtrados, mas não concentrados (Quadro 2). Este intervalo de valores pode corresponder a uma função renal normal em casos de sobrehidratação, ou de ingestão de grande quantidade de água. Quando o valor da DU é inferior a 1,008, diz-se que a urina está hipostenúrica, o que indica que os rins estão a produzir urina diluída (Quadro 2) (Wamsley e Alleman, 2007).

A DU tem baixa sensibilidade para a deteção de insuficiência renal, uma vez que a função renal tem de estar comprometida em aproximadamente 67% para que a DU comece a diminuir (Wamsley e Alleman, 2007).

Quadro 2 - Classificação da densidade urinária (DU) no cão (Adaptado de Wamsley e Alleman, 2007).

CLASSIFICAÇÃO DA DU NO CÃO	
Hiperstenúrica (concentração apropriada)	$\geq 1,030$
Minimamente concentrada	1,013 - 1,029
Isostenúrica	1,008 - 1,012
Hipostenúrica	$< 1,008$

1.5.2.2. Propriedades químicas

Normalmente, as propriedades químicas são avaliadas semiquantitativamente através de tiras reativas de urina (Figura 1). A DU deve ser sempre considerada, pois reações positivas numa urina diluída são potencialmente mais importantes que reações semelhantes numa urina altamente concentrada (DiBartola, 2010; Chew *et al.*, 2011a).



Figura 1 - Tiras reativas de urina (fotografia de autor, Hospital Veterinário do Baixo Vouga).

Wamsley e Alleman (2007) e Chew *et al.* (2011a) defendem que a urina deve ser centrifugada, usando-se o sobrenadante para a avaliação da tira reativa. Pelo contrário, Fry (2011) diz ser recomendável utilizar amostras de urina não centrifugadas, embora bem homogeneizadas, uma vez que as células ou partículas podem não estar presentes no sobrenadante da amostra utilizada após a centrifugação.

1.5.2.2.1. pH

O valor do pH normal da urina do cão encontra-se entre 5,0 e 7,5, variação que se deve à dieta e ao equilíbrio ácido-base (Chew *et al.*, 2011a). No entanto, este parâmetro não é um indicador fiável de desequilíbrio ácido-base sistémico (Christopher, 2004).

1.5.2.2.2. Glucose

A glucose do filtrado glomerular é reabsorvida nos túbulos proximais, pelo que normalmente não está presente na urina. No entanto, quando a concentração sanguínea de glucose excede o limiar de filtração renal, que no caso do cão é de aproximadamente 180 mg/dL, verifica-se a sua presença na urina (Pastor, 2009; Chew *et al.*, 2011a). No entanto, em caso de glicosúria e de uma concentração sanguínea normal de glucose, pode-se suspeitar da Síndrome de Fanconi (Pastor, 2009).

1.5.2.2.3. Proteína

Este parâmetro será abordado mais à frente, no ponto 1.6.1.1.

1.5.2.2.4. Corpos Cetónicos

Os corpos cetónicos são o resultado de uma oxidação excessiva e incompleta de ácidos gordos, não estando presentes numa urina sem alterações. O consumo inadequado de hidratos de carbono, ou a sua deficiente utilização endógena para obtenção de energia, podem aumentar a oxidação de ácidos gordos (Wamsley e Alleman, 2007; Chew *et al.*, 2011a).

1.5.2.2.5. Sangue oculto

Pela tira de urina, não é possível diferenciar entre a presença de eritrócitos, hemoglobina livre e/ou mioglobina. Desta forma, um resultado positivo deve ser sempre

acompanhado pela observação do sobrenadante (presença ou ausência de hemólise) e pela análise do sedimento urinário (contagem de eritrócitos) (Wamsley e Alleman, 2007; Pastor, 2009; Chew *et al.*, 2011a).

1.5.2.2.6. Bilirrubina

Apenas a bilirrubina conjugada pode aparecer na urina, sendo o seu limiar de detecção baixo em cães. Desta forma, a bilirrubina é detetada na urina desta espécie, antes mesmo de ocorrer o aumento da sua concentração sanguínea (Pastor, 2009; Chew *et al.*, 2011a).

Em urinas concentradas de cães, pequenas quantidades de bilirrubina (traços a +1) podem ser detetadas, sem que haja significado patológico (Wamsley e Alleman, 2007; Pastor, 2009; Chew *et al.*, 2011a), principalmente em machos inteiros (Wamsley e Alleman, 2007).

1.5.2.2.7. Leucócitos

Embora a sua detecção na tira de urina seja específica para piúria em cães, a sua sensibilidade é baixa, surgindo muitos falsos negativos (Pastor, 2009; Chew *et al.*, 2011a). Não é um teste fiável, especialmente em gatos, pelo que a sua detecção, e quantificação, deverá ser feita pela observação do sedimento urinário (Fry, 2011).

1.5.2.2.8. Urobilinogéneo

Este teste apresenta pouco valor clínico em Medicina Veterinária (Rebar, 2008 Pastor, 2009; Fry, 2011).

1.5.2.2.9. Nitritos

Este teste apresenta pouco valor clínico em Medicina Veterinária (Pastor, 2009; Fry, 2011).

1.5.2.2.10. Densidade Urinária

Este teste não se correlaciona com os resultados obtidos por refratometria. O seu resultado não deverá ser usado em Medicina Veterinária (Pastor, 2009; Chew *et al.*, 2011a).

1.5.2.3. Sedimento Urinário

É um exame que faculta uma vasta informação, pelo qual não deve ser ignorado, uma vez que até 16% de amostras de urina sem alterações na tira reativa, podem apresentar achados microscópicos positivos, sobretudo em casos de piúria e bacteriúria (Meyer, 2012). A urina contém normalmente poucos elementos, o que se deve verificar no exame microscópico (Quadro 3) (Chew *et al.*, 2011a; Meyer, 2012).

É importante fazer uma correta identificação das células (eritrócitos, leucócitos ou células epiteliais), cilindros, bactérias, fungos, cristais, muco, artefactos e contaminantes, devendo a observação do sedimento urinário ser imediata à recolha, de forma a evitar a degeneração de células e cilindros, ou contaminações (Wamsley e Alleman, 2007; Chew *et al.*, 2011a). Os cilindros são os constituintes mais instáveis e começam a sofrer lise dentro de 2 horas. As células perdem a sua integridade dentro de 2 a 4 horas, dependendo da osmolaridade da urina. A redução da temperatura da urina aumenta a formação de cristais. No entanto, a refrigeração até 24 horas afeta minimamente o pH urinário (Meyer, 2012).

A velocidade de centrifugação da amostra de urina deverá ser de 1000 a 1500 rpm, durante 5 minutos, tendo em conta que uma velocidade elevada pode danificar elementos celulares mais sensíveis (Chew *et al.*, 2011a).

A observação do sedimento é realizada ao microscópio e, quando o sedimento não é corado, deverá ser feita com baixa intensidade de luz, com o condensador baixo e diafragma parcialmente fechado (Meyer, 2012). A contagem do número de cristais e cilindros deverá ser feita com objetiva de 10x e a contagem de eritrócitos, leucócitos e células epiteliais com a objetiva de 40x (Quadro 3) (Fry, 2011; Chew *et al.*, 2011a).

Quadro 3 - Valores de referência (por campo) do sedimento urinário no cão (Adaptado de Meyer, 2012).

VALORES DE REFERÊNCIA (POR CAMPO) DO SEDIMENTO URINÁRIO NO CÃO	
Eritrócitos (objetiva 40x)	<5 (média de 10 campos)
Leucócitos (objetiva 40x)	<5 (média de 10 campos)
Células epiteliais de transição (objetiva 40x)	<2 (média de 10 campos)
Células epiteliais escamosas (objetiva 40x)	0 (média de 10 campos)
Bactérias (objetiva 40x)	0
Cristais de estruvite (objetiva 10x)	Pode ser um achado normal
Cristais de oxalato de cálcio dihidratado (objetiva 10x)	Pode ser um achado normal
Cristais de fosfato amorfo (objetiva 10x)	Valor diagnóstico desconhecido
Cristais de cistina (objetiva 10x)	0
Cilindros hialinos (objetiva 10x)	Até 1 por campo
Cilindros granulares, céreos ou celulares (objetiva 10x)	0

Para a interpretação dos resultados, devem ser considerados parâmetros como a DU e o pH, pois, em animais doentes, uma urina mais concentrada deverá apresentar um maior

número de elementos do que uma urina mais diluída e, em urinas com pH muito alcalino, poderá ocorrer uma redução de células e cilindros. Deverá ter-se em conta, também, que o pH influencia a formação de cristais (Wamsley e Alleman, 2007).

1.6. Testes usados para o diagnóstico e mensuração de proteína na urina

1.6.1. Testes semiquantitativos

1.6.1.1. Tira reativa de urina

A tira reativa de urina é um método simples, barato e de uso comum na prática clínica, para avaliar a proteinúria, detetando sobretudo a albumina (Grauer, 2007b).

Os resultados obtidos através da tira reativa são: negativo, traços (10 mg/dL), 1+ (30 mg/dL), 2+ (100 mg/dL), 3+ (300 mg/dL), ou 4+ (1000 mg/dL) (Figura 2). Ocasionalmente, em situação fisiológica, amostras de urina com DU elevadas podem conter pequenas quantidades de proteína (traços a 1+). Os resultados devem ser sempre avaliados considerando o pH, a DU (Chew *et al.*, 2011a) e o sedimento urinário (Grauer, 2011b).

Podem ocorrer resultados falso-positivos (baixa especificidade) se a urina for alcalina ou muito concentrada, se houver sedimento urinário ativo (piúria, hematúria e/ou bacteriúria) ou se a tira de urina estiver demasiado tempo em contacto com a amostra. Já os falso-negativos (baixa sensibilidade) ocorrem mais frequentemente em gatos do que em cães, sendo, contudo, frequentes em ambos. Estes podem ocorrer em casos de urinas ácidas ou muito diluídas, em baixas concentrações de albumina e na presença de globulinas e proteínas de Bence-Jones (Wamsley e Alleman, 2007; Chew *et al.*, 2011a; Grauer, 2011b). Se as amostras de urina com pH >7,5, hematúria, piúria ou bacteriúria forem excluídas, a especificidade da tira reativa de urina aumenta para 84%, uma vez que o número de falso-positivos diminui (Grauer, 2007b).



Figura 2 - Tiras reativas de urina para a proteína (fotografias de autor, Hospital Veterinário do Baixo Vouga).

1.6.1.2. Teste turbidimétrico do ácido sulfosalicílico

O teste turbidimétrico do ácido sulfasalicílico (ASS) consiste na mistura de volumes iguais da amostra de urina e de ASS de 3% a 5%, num tubo de vidro translúcido. A classificação da turbidez, que resulta da maior ou menor precipitação de proteínas, é feita numa escala de 0 a 4+. Para além da albumina, este teste deteta globulinas e proteínas Bence-Jones (Pastor, 2009; Grauer, 2011b). O grande inconveniente é a subjetividade (Pastor, 2009).

A proteinúria é detetada a partir da concentração de aproximadamente 5 mg/dL, o que torna este teste mais sensível do que a tira reativa de urina, que apresenta uma maior sensibilidade apenas a partir de 30 mg/dL. Devido à maior especificidade deste teste em relação à tira reativa de urina, muitos laboratórios optam por confirmar um resultado positivo para proteína na tira reativa, com o teste turbidimétrico do ASS (Grauer, 2011b).

Resultados falso-positivos podem ocorrer no caso da urina conter agentes de contraste radiográfico, penicilinas, cefalosporinas, sulfisoxazole ou timol. O teor de proteína também pode ser sobreestimado se forem analisadas urinas com aspeto turvo, sem terem sido submetidas a centrifugação (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

1.6.1.3. Teste *Early Renal Damage*

O *Early Renal Damage* (ERD®) é um teste imunológico muito sensível, que contém anticorpos específicos para a albumina canina ou felina. O kit do ERD® disponibiliza um método de diluição da amostra de urina para uma DU de 1,010, controlando-se desta forma a concentração e volume urinário. O limite entre um resultado negativo e um positivo fraco foi estabelecido para uma concentração de albumina de 1,0 mg/dL, ou seja, trinta vezes mais baixo que a sensibilidade das tiras reativas de urina convencionais (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

A MA é definida como uma concentração de albumina na urina superior ao normal (>1,0 mg/dL), mas abaixo do limite de deteção das tiras reativas de urina convencionais (<30 mg/dL) (Chew *et al.*, 2011b; Grauer, 2011b). Este teste deteta a MA, ou seja, concentrações de albumina urinária entre 1 e 30 mg/dL, após diluição. Assim, concentrações de albumina superiores a 30 mg/dL dão origem a um resultado positivo forte, não dando informação acerca das diferentes magnitudes da proteinúria (Pressler, 2006b; Lees, 2006d; Elliott e Grauer, 2007).

Os animais que apresentam um resultado negativo neste teste, são suscetíveis de ser verdadeiramente não-proteinúricos; os com um resultado baixo ou moderadamente positivo são susceptíveis de ter MA; e os resultados fortemente positivos são suscetíveis de ser realmente proteinúricos (Elliott e Grauer, 2007). É importante ter em conta que devido à elevada sensibilidade deste teste, alguns resultados positivos podem ser causados por

proteinúria fisiológica. Desta forma, deverão ser realizados mais testes para confirmar se a MA é transitória ou persistente (Grauer, 2009d).

Em Medicina Humana, a presença de MA tem sido importante no diagnóstico de DR em indivíduos com HS e diabetes *mellitus* e, também, em casos de doenças sistêmicas associadas a glomerulopatias (Brown, 2005; Grauer, 2009d).

1.6.2. Testes quantitativos

Se os resultados dos testes semiquantitativos indicarem proteinúria persistente, associada a um sedimento de urina normal, a excreção de proteína urinária deve ser quantificada (Grauer, 2011b; Rossi *et al.*, 2012), uma vez que, o resultado ajuda na avaliação da gravidade das lesões renais e também na avaliação da resposta ao tratamento e da progressão da doença (Elliott e Grauer, 2007; Rossi *et al.*, 2012).

A excreção diária normal de proteína na urina de cães e gatos é de, no máximo, 10 mg/kg/dia e o rácio UPC $\leq 0,2$ (Elliott e Grauer, 2007; Grauer, 2011b).

1.6.2.1. Medição da proteína excretada na urina em 24 horas

Este teste consiste na recolha de toda a urina excretada pelo animal ao longo de 24 horas, na quantificação do seu volume e da concentração proteica e, por fim, no cálculo da quantidade de proteína excretada num período de 24 horas (em mg de proteína na urina / kg de peso vivo) (Elliott e Grauer, 2007).

A medição da proteína excretada na urina em 24 horas é um exame usado frequentemente em Medicina Humana, mas complicado na rotina de Medicina Veterinária, uma vez que, para isso, seria necessário o uso de gaiolas metabólicas ou cateterizações prolongadas (Grauer, 2011b). O resultado obtido de uma única amostra de urina para a determinação do rácio UPC, apresenta uma boa correlação com a determinação da proteína perdida em 24 horas, revelando-se uma técnica rápida, sensível e de confiança na deteção e avaliação quantitativa da proteinúria (DiBartola *et al.*, 1980; Lees *et al.*, 2005).

1.6.2.2. Rácio proteína/creatinina urinário

A quantidade de proteína na urina não se altera significativamente de dia para dia. O que se altera diariamente é o volume de urina produzido em 24 horas. A produção de creatinina é constante, sendo livremente filtrada pelos glomérulos, sem secreção ou reabsorção significativa pelos túbulos renais, de forma que, a sua concentração na urina se correlaciona com o volume e concentração urinária. O efeito do volume e da concentração

urinária em relação à concentração de proteína na urina é anulado, através da divisão da concentração de proteína na urina, pela concentração de creatinina na urina (Elliott e Grauer, 2007; DiBartola, 2010):

$$\text{Rácio UPC} = \frac{\text{Proteína Urinária (mg/dL)}}{\text{Creatinina Urinária (mg/dL)}}$$

Em animais com suspeita de proteinúria, o rácio UPC deve ser determinado, de forma a orientar as decisões clínicas e monitorizar a resposta ao tratamento. A determinação do rácio UPC é também indicada para casos fortemente positivos no teste ERD (Lees *et al.*, 2005). Quando os resultados da tira reativa de urina, interpretados em conjunto com a DU, forem duvidosos, a quantificação precisa da proteinúria é obrigatória, para se estabelecer a sua magnitude, definida pela IRIS (Zatelli *et al.*, 2010; Rossi *et al.*, 2012).

De acordo com o sistema de subestadiamento da proteinúria da IRIS (2009), os cães podem ser classificados, com base no rácio UPC, como não proteinúricos (NP) (rácio UPC <0,2), proteinúricos *borderline* (PB) (rácio UPC ≥0,2 ou ≤0,5) ou proteinúricos (P) (rácio UPC >0,5).

1.7. Imagiologia renal

Em cães com DG, os achados imagiológicos renais são relativamente inespecíficos. Na radiografia abdominal, os rins podem apresentar-se de tamanho normal, ou mais pequenos e irregulares, podendo mesmo, em alguns animais afetados, apresentar-se aumentados de tamanho. Alterações semelhantes na forma e dimensão renal podem ser observadas na ecografia, bem como um aumento da ecogenicidade cortical e perda de distinção corticomedular. A pélvis renal pode estar levemente dilatada, em casos de poliúria ou de administração de fluídos (Vaden, 2011).

O comprimento renal em cães, determinado por ecografia, está relacionado com o peso corporal (DiBartola, 2010; Chew *et al.*, 2011b). Recentemente, a comparação ecográfica do comprimento renal com o diâmetro da artéria aorta (medida obtida caudalmente à origem da artéria renal esquerda, num plano longitudinal) e o cálculo do rácio rim/aorta foi proposto como método de medição renal para cães, sendo que o valor normal do rácio se encontra entre 5,5 a 9,1 (DiBartola, 2010).

1.8. Biópsia renal

A biópsia renal é o meio de diagnóstico definitivo da DG, sendo a única técnica que permite a distinção entre os diferentes tipos de glomerulonefropatias no cão (Cortadellas, 2009a). Contudo, este exame pode não ser necessário nos casos em que o tratamento de uma doença subjacente leve à resolução da proteinúria, ou quando a DR já se encontra num estado terminal (Lees *et al.*, 2011; Vaden, 2011). Desta forma, a biópsia só deverá ser realizada quando existir uma forte suspeita de DG (Grauer, 2005a; Lees *et al.*, 2011), principalmente por ser um procedimento invasivo, com riscos associados (Grauer, 2005a; Cortadellas, 2009a).

As amostras de biópsia renal podem proporcionar uma informação clínica importante sobre o tipo e gravidade das lesões. De facto, um diagnóstico histológico preciso pode ser um dos fatores mais importantes na monitorização bem sucedida de cães e gatos com DG (Vaden, 2011; Grauer, 2011a).

1.9. Complicações da proteinúria renal

A hipoalbuminemia originada por uma proteinúria grave está frequentemente presente em cães com DG. Em 75% dos casos de amiloidose e em 60% dos casos de glomerulonefrite ocorre diminuição da concentração sérica de albumina (Chew *et al.*, 2011c). Esta situação ocorre quando a perda de proteína urinária é maior do que a sua síntese hepática (Klosterman e Pressler, 2011).

A síndrome nefrótica, caracterizada pela presença de proteinúria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e edema/ascite, indica a presença de DG (Klosterman e Pressler, 2011). No entanto, o desenvolvimento desta síndrome não é muito comum, estando presente apenas em 6 a 15% dos cães com DG (Cortadellas, 2009a; Klosterman e Pressler, 2011).

A hipercolesterolemia pode desenvolver-se secundariamente a um aumento da síntese hepática não específica, induzida pela hipoalbuminemia, ou como um mecanismo de compensação da pressão oncótica baixa ou de alterações na viscosidade do plasma (Klosterman e Pressler, 2011).

A acumulação extracelular de fluídos pode ocorrer em qualquer cavidade corporal, ou no espaço intersticial, e deve-se à hipoalbuminemia, que conduz a uma perda de água e eletrólitos do compartimento intravascular, devido à diminuição na pressão oncótica (Klosterman e Pressler, 2011).

A diminuição do volume circulante origina a diminuição do fluxo sanguíneo renal e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), resultando na produção de aldosterona e, consequentemente, na reabsorção renal de sódio (e de outros eletrólitos) e água. Mais de 50% dos cães com DG podem apresentar HS, devido à ativação do SRAA, à

retenção de sódio e à diminuição da libertação de substâncias vasodilatadoras renais (Grauer, 2007c; Chew *et al.*, 2011c), que pode resultar no desenvolvimento de alterações cardíacas (hipertrofia ventricular, arritmia ventricular, insuficiência aórtica e/ou mitral), a nível ocular (descolamento da retina, hifema, glaucoma) e no sistema nervoso (convulsões, alterações comportamentais, morte súbita) (Cortadellas, 2009a). Foi ainda decrito o aparecimento de cegueira em alguns casos. Em todos os cães com suspeita de DG, devem ser feitas medições da pressão arterial, uma vez que o controlo de HS pode atrasar a progressão da doença (Chew *et al.*, 2011c). De acordo com o sistema de subestadiamento da pressão arterial sanguínea da IRIS (2009), com base em Brown *et al.* (2007), o risco de lesão nos órgãos-alvo de cães com HS, podem ser considerados com base na pressão arterial sistólica, como risco 0/mínimo (<150 mmHg), risco 1/baixo (150-159 mmHg), risco 2/moderado (160-179 mmHg) ou risco 3/alto (≥ 180 mmHg).

Quando se constata uma perda de mais de 75% dos nefrónios funcionais, as complicações relacionam-se com o consequente estabelecimento de IRC. Sendo que, os cães irão apresentar anorexia, perda de peso, letargia, poliúria, polidipsia e vômito, assim como alterações na bioquímica sérica (Quadro 4) (Polzin, 2011; Chew *et al.*, 2011c).

Quadro 4 - Marcadores sanguíneos de doença renal crónica (DRC) em cães (Adaptado de Polzin, 2011).

MARCADORES SANGUÍNEOS DE DRC EM CÃES

Azotemia
 Hiperfosfatemia
 Hipocalemia
 Acidose metabólica
 Hipocalcemia e Hipercalemia
 Hipermagnesemia
 Anemia (normocítica, normocrómica)
 Hipoproteinemia
Hipoalbuminemia

1.10. Estadiamento da doença renal crónica

A IRIS formulou um sistema de estadiamento para cães e gatos com DRC, que pretende facilitar a orientação clínica para o diagnóstico, tratamento e prognóstico da DRC (Quadro 5) (Brown *et al.*, 2007; IRIS, 2009; Polzin, 2009a).

Quadro 5 - Estadiamento de doença renal crônica (DRC) em cães (Adaptado de IRIS, 2009).

ESTADIAMENTO DE DRC EM CÃES
Estadio 1 (ausência de azotemia) Valor sérico da creatinina <1,4 mg/dL Proteinúria: classificado como NP, PB, P Hipertensão: classificado como estadio 0-3
Estadio 2 (azotemia renal ligeira) Valor sérico da creatinina 1,4-2,0 mg/dL Proteinúria: classificado como NP, PB, P Hipertensão: classificado como estadio 0-3
Estadio 3 (azotemia renal moderada) Valor sérico da creatinina 2,1-5,0 mg/dL Proteinúria: classificado como NP, PB, P Hipertensão: classificado como estadio 0-3
Estadio 4 (azotemia renal grave) Valor sérico da creatinina >5,0 mg/dL Proteinúria: classificado como NP, PB, P Hipertensão: classificado como estadio 0-3

NP: não proteinúrico, PB: proteinúrico *borderline*, P: proteinúrico

1.11. Tratamento geral da proteinúria renal

A proteinúria tem efeitos tóxicos, pró-inflamatórios e pró-fibróticos diretos nos rins, pelo que o tratamento deverá incidir sobre estes efeitos e atrasar a progressão da DR, assim como melhorar o prognóstico clínico. Apesar de alguns mecanismos não estarem comprovados cientificamente, diversos estudos realizados em Medicina Humana e Medicina Veterinária em doentes com DRC, sugerem que: níveis mais elevados de proteinúria estão associados a pior prognóstico; determinados tratamentos diminuem a progressão da DR e melhoram o prognóstico, sendo portanto renoprotetores; e quando os tratamentos renoprotetores são eficazes, estão associados a diminuição da magnitude da proteinúria, especialmente em casos com magnitudes iniciais elevadas de proteinúria (Lees, 2006b).

Os tratamentos renoprotetores, que diminuem a excreção de proteína na urina, incluem alterações na dieta do animal e a administração de fármacos que bloqueiam o SRAA. Apesar da redução da proteinúria ser o resultado de cada parâmetro do tratamento, nenhum reduz a proteinúria isoladamente (Lees, 2006b; Cortadellas, 2009b). O tratamento imunossupressor é controverso e deve ser usado com prudência (Brunker, 2005).

1.11.1. Terapia nutricional

As dietas renais devem conter uma quantidade restrita de proteína de alto valor biológico, restrição em sódio e fósforo, suplementação de ácidos gordos ómega-3 e baixa em ácidos gordos ómega-6, assim como um aumento da densidade calórica e da quantidade de

fibra (Chew e DiBartola, 2007; Villaverde, 2009; Vaden, 2010b). A finalidade é minimizar a excreção de proteína na urina, sem comprometer o estado nutricional do animal (Villaverde, 2009; Grauer, 2009b).

Segundo Vaden (2010b), cães no estadio 3 de DRC alimentados com uma dieta renal, quando comparados com cães no mesmo estadio de DRC alimentados com uma dieta de manutenção, apresentam uma redução de 70% no risco relativo de desenvolver crise urémica, permanecendo livres de sinais urémicos durante quase 2,5 vezes mais tempo e apresentando um tempo de declínio da função renal, e uma sobrevivência média, três vezes maior. Também para animais no estadio 1 existem benefícios no uso destas dietas (Cortadellas, 2009b).

Devido à pouca importância atribuída à alimentação, a malnutrição é a maior causa de morbidade e mortalidade em cães nos estadios 3 e 4 da DRC (Polzin, 2011).

1.11.2. Terapia anti-hipertensora

Os IECAs, como o enalapril e o benazepril, e os bloqueadores de canais de cálcio, apresentam potenciais benefícios renoprotetores, reduzindo a proteinúria e a progressão da DG (Chew e DiBartola, 2007; Polzin, 2009a; Vaden, 2011).

Os IECAs permitem geralmente apenas uma pequena diminuição da pressão arterial sanguínea. No entanto, estudos comprovam o seu papel benéfico na alteração hemodinâmica intraglomerular, na redução da proteinúria e nos efeitos pró-fibróticos intrarrenais, podendo, por isso, apresentar efeitos renoprotetores, mesmo na ausência de um adequado controlo da pressão arterial. Assim sendo, são os fármacos anti-hipertensores de eleição em cães com DRC. A dose inicial de enalapril deve ser de 0,25 a 0,5 mg/kg, administrada por via oral, a cada 12 ou 24 horas (Pressler, 2006a; Polzin, 2009a).

Os bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, são fármacos com bastante eficácia no controlo da HS em gatos. Apesar de ainda não estar completamente provado cientificamente, aparentemente estes fármacos não são tão eficazes no cão como no gato (Morais, 2009; Syme e Elliott, 2011).

1.12. Monitorização da proteinúria renal

A magnitude da proteinúria persistente pode ser constante, diminuir ou aumentar ao longo do tempo. Assim, a sua monitorização deve ser feita recorrendo a testes quantitativos, que determinem a evolução da doença ou a resposta ao tratamento (Grauer, 2007b).

Num estudo realizado em cães, foram necessárias quatro semanas para se obter uma diminuição no rácio UPC, após mudanças na dieta (Burkholder *et al.*, 2004). Noutro estudo, a reavaliação do rácio UPC, após trinta dias de tratamento com enalapril, foi usada para

determinar se a dose de enalapril inicial era suficiente ou se tinha de ser aumentada (Grauer *et al.*, 2000). Assim, verifica-se que é possível avaliar a resposta ao tratamento da proteinúria, através do controlo do rácio UPC, cerca de um mês após o início da terapia (Lees, 2006b). Quando a proteinúria não está controlada, podem-se programar reavaliações com a frequência de 1-2 semanas. Por outro lado, quando a condição do animal é estável ou controlada, as reavaliações podem ser a cada 4-6 meses (Lees, 2006c).

As alterações na magnitude da proteinúria devem ser interpretadas juntamente com o valor da concentração sérica de creatinina, uma vez que, na progressão da DR, a proteinúria pode diminuir devido a uma diminuição do número de nefrónios funcionais. Assim sendo, uma diminuição da proteinúria acompanhada de um valor da concentração sérica de creatinina estável é sugestivo de uma melhoria da função renal. Já uma diminuição da proteinúria com um aumento da creatinina sérica sugere progressão da DR (Grauer, 2007b; Barros, 2009).

1.13. Prognóstico da proteinúria renal

Para animais doentes com proteinúria renal o prognóstico é variável e depende da gravidade e extensão da DR, bem como da resposta ao tratamento (Brunker, 2005).

O prognóstico de um cão sem azotemia, com proteinúria moderada, não está ainda determinado (Syme, 2010). No estudo de Jacob *et al.* (2005), em cães com IRC, o risco relativo de crise urémica e a mortalidade são cerca de três vezes mais elevados em cães com um rácio UPC $\geq 1,0$, comparativamente a cães com um rácio UPC $< 1,0$. Num segundo estudo, de Wehner *et al.* (2008), a sobrevivência de cães com DRC e UPC $< 1,0$ (média de 1053 dias) foi significativamente maior do que a de cães com UPC $> 1,0$ (média de 390 dias).

Existem poucos dados disponíveis para avaliar o prognóstico da proteinúria em cães com HS, por si só (Syme, 2010). No entanto, no estudo de Jacob *et al.* (2005), cães com DRC que apresentaram valores de pressão sanguínea mais elevados, apresentavam também proteinúria de maior magnitude e tempos de sobrevivência menores.

2. OBJETIVOS

Foi objetivo deste trabalho detetar a presença de lesão ou doença renal subclínica, através da avaliação de proteinúria renal, em cães com idade igual ou superior a sete anos, de qualquer raça e sexo, que não apresentassem sinais clínicos compatíveis com lesão ou doença renal. Nesse sentido, foram estabelecidos objetivos mais específicos:

- Detetar a presença de proteinúria renal persistente, através da tira reativa de urina, em cães com idade igual ou superior a 7 anos, de qualquer raça ou sexo, sem sinais clínicos de doença renal;
- Confirmar a presença de proteinúria, nos animais com proteinúria renal persistente na tira reativa de urina, através da determinação do rácio proteína/creatinina urinário;
- Correlacionar o valor médio de proteína na urina, obtido através das tiras reativas, com o valor do rácio proteína/creatinina urinário;
- Avaliar a dimensão renal, a pressão arterial sistólica e as concentrações séricas de ureia, creatinina, albumina, sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo nos grupos de animais não proteinúricos, proteinúricos *borderline* e proteinúricos, classificados de acordo com o seu valor do rácio proteína/creatinina urinário;
- Relacionar os resultados obtidos na dimensão renal, na pressão arterial sistólica e nos parâmetros bioquímicos entre grupos de animais não proteinúricos, proteinúricos *borderline* e proteinúricos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Os 82 cães admitidos neste estudo apresentaram-se à consulta, ou estavam a ser acompanhados, no Hospital Veterinário do Baixo Vouga (HVBV) (Águeda, Portugal), entre o dia 1 de Setembro de 2011 a dia 1 de Maio de 2012.

3.1.1. Critérios de inclusão

Foram admitidos no estudo, cães de qualquer raça, de qualquer sexo, com idade igual ou superior a sete anos e sem sintomatologia compatível com doença renal, com base na anamnese e exame físico.

Todos os proprietários dos cães incluídos neste estudo deram o seu consentimento, através de um documento de autorização, devidamente preenchido e assinado (anexo 1).

3.1.2. Critérios de exclusão

Os cães com anorexia, polidipsia, poliúria, perda de peso progressiva, vômito e/ou diarreia foram excluídos deste estudo. Também foram excluídos aqueles em que tinha sido administrada recentemente medicação que, possivelmente, influenciasse a função renal e/ou os dados laboratoriais, tal como: corticoesteróides, diuréticos, anti-hipertensores e antibióticos aminoglicosídeos.

3.2. Protocolo de estudo

A todos os animais foi recolhida urina por cistocente ecoguiada e realizada uma análise de urina tipo II: determinação da DU, tira reativa de urina para a proteína, tira reativa de urina e análise do sedimento urinário.

Numa primeira abordagem, determinou-se a DU por refratometria, avaliou-se a tira reativa de urina para a proteína e analisou-se o sedimento urinário. Nos animais sem proteinúria, foi analisada a tira reativa de urina no próprio dia. Os animais que apresentaram sedimento urinário ativo foram excluídos da restante avaliação. Os animais com proteinúria, sem sedimento urinário ativo, foram reavaliados uma ou duas vezes (dependendo da disponibilidade do proprietário), com intervalos de 7 a 10 dias, para determinar a persistência da proteinúria. Nos animais com proteinúria persistente na tira reativa de urina foram

determinadas as proteínas totais (PT) séricas por refratometria, para excluir animais com uma possível proteinúria pré-renal. De seguida, foi determinado o rácio UPC (anexo 2) e avaliadas as dimensões renais, pressões arteriais e as concentrações séricas de ureia, creatinina, albumina, sódio, potássio, cloro, cálcio ionizado e fósforo.

A informação de cada animal foi registada numa ficha individual (anexo 3).

3.3. Técnica de colheita de amostras de urina

Em todos os cães, as amostras de urina foram recolhidas por cistocentese ecoguiada, realizada com uma seringa de 5 mL acoplada a uma agulha de 23 G. O volume recolhido variou entre 4 e 5,5 mL (Figura 3).



Figura 3 - Colheita de urina no cão. **a** - técnica de colheita de urina por cistocentese ecoguiada. **b** - amostra de urina, após colheita (fotografias gentilmente cedidas pelo HVBV).

3.4. Análise de urina

Em todos os animais foi realizada uma análise de urina tipo II: determinação da DU por refratometria (refratómetro portátil FG-301-protein®, Chincan), tira reativa de urina para proteína (Fortekor®, Novartis Animal Health Inc), tira reativa de urina (Medi-Test Combi 10® VET) e, após centrifugação, análise do sedimento urinário.

A análise de urina foi realizada até 30 minutos após a colheita para amostras mantidas à temperatura ambiente (aproximadamente 20°C).

Para determinação da DU, recorreu-se ao uso de um refratómetro (refratómetro portátil FG-301-protein®, Chincan), previamente calibrado. A leitura da tira reativa de urina para proteína (Fortekor®, Novartis Animal Health Inc) foi feita até 60 segundos (Figura 4). A leitura

da tira reativa de urina (Medi-Test Combi 10® VET) foi feita dentro de 30 a 60 segundos para todos os parâmetros, com exceção da leitura dos leucócitos, que foi feita dentro de 60 a 120 segundos. Foram registados todos os resultados.

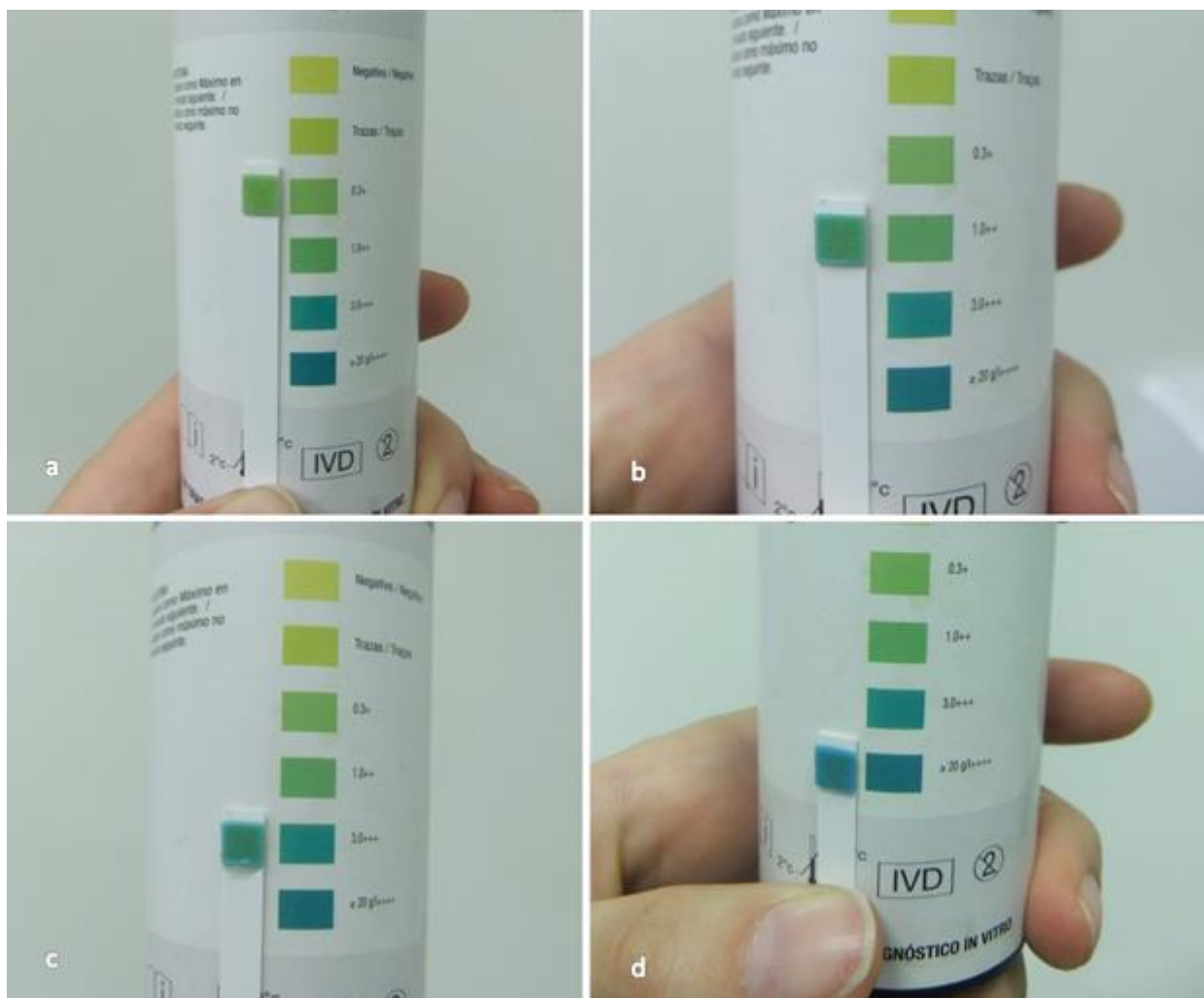


Figura 4 - Resultados da tira de urina para a proteína (Fortekor®, Novartis Animal Health Inc). **a** - resultado: + (0,3 g/L). **b** - resultado: ++ (1,0 g/L). **c** - resultado: +++ (3,0 g/L). **d** - resultado: ++++ (≥20,0 g/L) (fotografias gentilmente cedidas pelo HVBV).

Para a análise do sedimento urinário, recorreu-se à centrifugação de aproximadamente 4 mL da amostra de urina a 1500 rpm, durante 5 minutos. Avaliou-se, macroscopicamente, o sobrenadante e a presença de sedimento. Rejeitou-se o sobrenadante e ressuspendeu-se o sedimento. Fez-se uma lâmina não corada e a leitura foi realizada ao microscópio, com baixa intensidade de luz, condensador baixo e diafragma parcialmente fechado. A contagem do número de cristais e de cilindros foi feita com a objetiva de 10x e a contagem de eritrócitos, leucócitos e células epiteliais com a objetiva de 40x. Fez-se uma leitura de 10 campos e respetiva média dos elementos observados. Foram classificados como sedimento ativo, leituras

com mais de 5 eritrócitos ou leucócitos na média de campos, mais de 2 células epiteliais na média de campos, na presença de um número elevado de cristais ou na presença de cilindros.

3.5. Proteínas totais séricas

As amostras de sangue foram recolhidas da veia jugular externa, com o recurso de uma seringa de 5 mL acoplada a uma agulha de 21 G. Posteriormente, centrifugou-se a amostra a 10000 rpm, durante 5 minutos. Para a determinação das PT séricas recorreu-se ao uso de um refratómetro (refratómetro portátil FG-301-protein®, Chincan). Os resultados foram registados e comparados com os valores de referência estabelecidos (5,0-7,8 g/dL) (McGrotty e Tennant, 2007).

Recolheu-se o restante soro para um Eppendorf, identificou-se e congelou-se a amostra para a sua posterior análise bioquímica.

3.6. Rácio proteína/creatinina urinário

As amostras de urina para análise de rácio UPC foram mantidas em refrigeração, até seguirem para o laboratório externo. A determinação das concentrações de proteína e creatinina urinárias foi realizada no Segalab - Laboratório de Sanidade Animal e Segurança Alimentar (Matosinhos, Portugal), através dos métodos do biureto e de Jaffé, respetivamente.

Neste estudo, os cães foram classificados de acordo com o sistema de subestadiamento da proteinúria da IRIS (2009), como NP (rácio UPC <0,2), PB (rácio UPC ≥0,2 ou ≤0,5), ou P (rácio UPC >0,5).

3.7. Ecografia renal

Para a avaliação ecográfica, utilizou-se o método mais recente de avaliação da dimensão renal, calculando o rácio rim/aorta. Desta forma, foram obtidas imagens do rim esquerdo e da artéria aorta abdominal, em corte longitudinal, usando uma sonda microconvexa CA123 (8 MHz) e o ecógrafo MyLab™ 40 (Esaote). Registou-se a medida do comprimento renal e do diâmetro da artéria aorta, caudalmente à origem da artéria renal esquerda (Figura 5). O rácio foi classificado como normal (5,5 a 9,1), diminuído (<5,5) ou aumentado (>9,1).

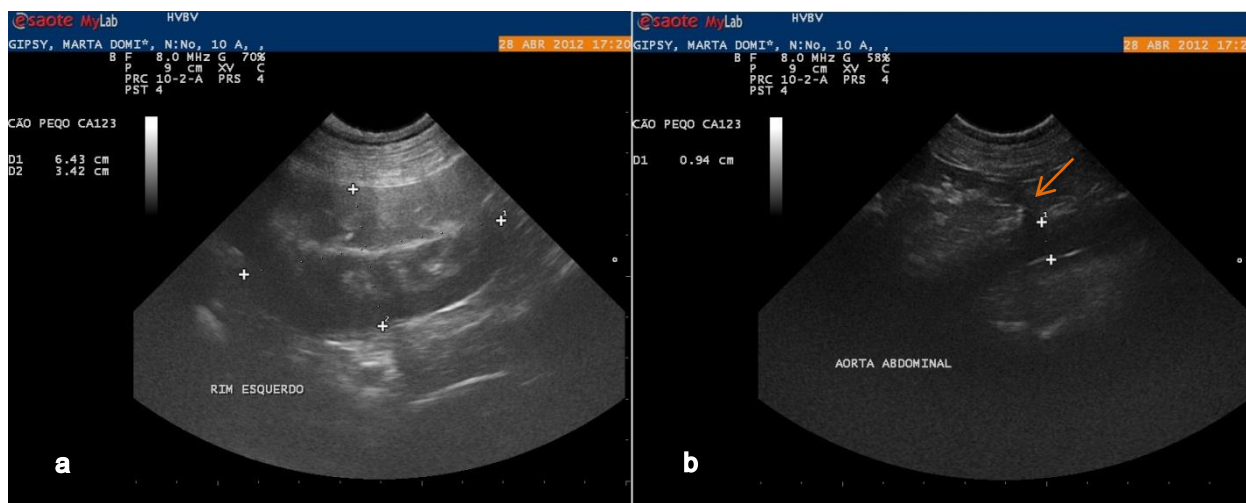


Figura 5 - Ecografia renal, em corte longitudinal. **a** – medição do comprimento renal (D1) **b** – medição do diâmetro da artéria aorta (D1), caudalmente à origem da artéria renal esquerda (seta laranja) (imagens gentilmente cedidas pelo HVBV).

3.8. Medição das pressões arteriais

A medição das pressões arteriais foi realizada pelo método oscilométrico, utilizando o petMAP® *Classic System* (Ramsey Medical, Inc). A ordem preferencial de colocação do *cuff* (CriterCuff®, Ramsey Medical, Inc) foi: membro anterior, membro posterior e, por último, na cauda. Todas as medições foram realizadas num ambiente tranquilo e silencioso, sendo os animais manuseados de forma calma, de modo a evitar um falso aumento das pressões. Em cada animal foram obtidas cinco medições consecutivas da pressão arterial sistólica, diastólica e média, registando-se também a frequência cardíaca. Foram descartados os dois valores mais discrepantes e considerou-se como valor final a média aritmética das três medições restantes. Todos os animais foram classificados de acordo com o sistema de subestadiamento da pressão arterial sanguínea da IRIS (2009), em que o risco de lesão nos órgãos-alvo de cães, pode ser considerado com base na pressão arterial sistólica, como risco 0/mínimo (<150 mmHg), risco 1/baixo (150-159 mmHg), risco 2/moderado (160-179 mmHg) ou risco 3/alto (≥ 180 mmHg).

3.9. Bioquímica sérica

A análise bioquímica foi realizada no laboratório de análises clínicas do Hospital Veterinário da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (HVUTAD), no aparelho de bioquímica RX Daytona (Randox Laboratories). As concentrações séricas de ureia, creatinina, albumina, sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo foram registadas, comparadas com os valores

de referência do laboratório de análises clínicas do HVUTAD (Quadro 6) e classificadas como normal, aumentado ou diminuído.

Quadro 6 - Valores de referência do laboratório de análises clínicas do HVUTAD.

VALORES DE REFERÊNCIA DO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO HVUTAD	
Ureia (mg/dL)	12,6-58,2
Albumina (g/dL)	2,20-3,50
Sódio (mmol/L)	145-158
Potássio (mmol/L)	3,60-5,80
Cloro (mmol/L)	105-122
Cálcio (mg/dL)	8,98-11,82
Fósforo (mg/dL)	2,10-6,30
Ureia (mg/dL)	12,6-58,2
Creatinina (mg/dL)	0,62-1,64
Sódio (mmol/L)	145-158

Consoante o valor sérico de creatinina, os animais foram classificados de acordo com o sistema de estadiamento da DRC da IRIS (2009), em estadio 1 (valor sérico da creatinina <1,4 mg/dL), estadio 2 (valor sérico da creatinina 1,4-2,0 mg/dL), estadio 3 (valor sérico da creatinina 2,1-5,0 mg/dL) e estadio 4 (valor sérico da creatinina >5,0 mg/dL).

3.10. Análise dos resultados

Todos os dados foram registados e introduzidos em programas informáticos. O processamento e a edição dos mesmos foram efetuados no *software* Microsoft® Excel 2010 (Microsoft Office®).

Toda a análise estatística foi realizada utilizando a versão 19.0 do *software* SPSS® Statistics (IBM®), foi utilizado o teste do Qui-quadrado e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização descritiva da amostra em estudo

A informação relativa à raça, sexo, idade, peso e esterilização do animal, foi obtida para os 82 animais. A caracterização descritiva da amostra encontra-se no Quadro 7. Em relação à distribuição racial, os cães sem raça definida (SRD) (23,2%) foram os mais frequentes, seguidos das raças Labrador Retriever (15,9%), Caniche (12,2%), Boxer (8,5%) e Golden Retriever (8,5%). As raças com menor expressão foram agrupadas como outras raças (18,3%). Fizeram parte deste estudo 38 machos e 44 fêmeas. A idade média dos cães incluídos neste estudo foi $9,3 \pm 2,02$ anos. O peso médio dos animais foi $22,89 \pm 13,71$ kg, apresentando uma grande amplitude. Nesta amostra, 62,2% dos animais eram esterilizados e 37,8% eram inteiros.

Quadro 7 - Caracterização descritiva dos cães admitidos no estudo.

CARACTERIZAÇÃO DESCRITIVA DOS CÃES ADMITIDOS NO ESTUDO			
Raça n= 82	Sem raça definida	Frequência n (%)	19 (23,2%)
	Labrador Retriever		13 (15,9%)
	Caniche		10 (12,2%)
	Boxer		7 (8,5%)
	Golden Retriever		7 (8,5%)
	Pug		3 (3,7%)
	Cocker Spaniel		2 (2,4%)
	Pastor Alemão		2 (2,4%)
	Dogue Alemão		2 (2,4%)
	Rottweiler		2 (2,4%)
	Outras raças		15 (18,3%)
Sexo n= 82	Masculino	Frequência	38 (46,3%)
	Feminino	n (%)	44 (53,7%)
Idade (anos) n= 82	Média ± Desvio-padrão		9,3 ± 2,02
	Mediana		9,0
	Amplitude		7 – 14
Peso (kg) n= 82	Média ± Desvio-padrão		22,89 ± 13,71
	Mediana		22,20
	Amplitude		2,55 – 52,0
Esterilização n= 82	Não	Frequência n (%)	51 (62,2%)
	Sim		31 (37,8%)

4.2. Grupos de animais

Os 82 animais foram divididos em três grupos, tendo em conta o resultado na tira reativa de urina para a proteína e a observação do sedimento urinário. Desta forma, os grupos formados foram: negativos com sedimento urinário inativo (n=39), positivos com sedimento urinário ativo (n=19) e positivos com sedimento urinário inativo (n=24) (Figura 6).

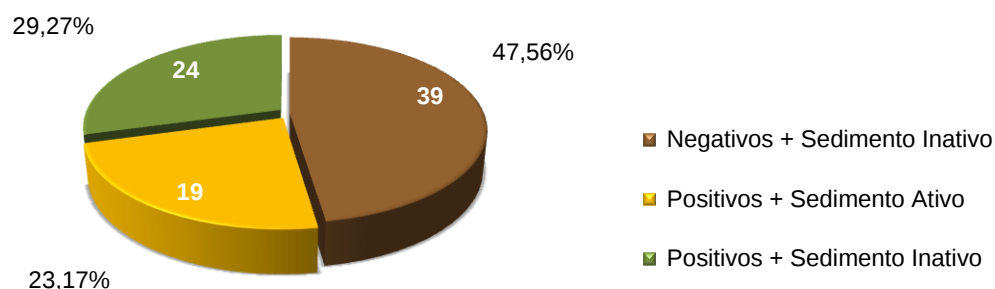


Figura 6 - Gráfico circular representativo da distribuição dos animais pelos três grupos, tendo em conta o resultado na tira reativa de urina para proteína e a observação do sedimento urinário ao microscópio.

Quando se avaliou a DU, observou-se que a média do grupo de negativos com sedimento urinário inativo foi a mais baixa, comparativamente à media de ambos os grupos positivos. Entre os grupos positivos, a média da DU do grupo com sedimento ativo foi superior (Quadro 8).

Quadro 8 - Parâmetros relativos à densidade urinária (DU) dos 82 cães.

PARÂMETROS ESTATÍSTICOS RELATIVOS À DU DOS 82 CÃES			
n=82	Negativos + sed inativo n=39 (47,56%)	Positivos + sed ativo n=19 (23,17%)	Positivos + sed inativo n=24 (29,27%)
Média ± Desvio-padrão	1,022 ± 0,012	1,039 ± 0,009	1,037 ± 0,006
Mediana	1,018	1,040	1,040
Amplitude	1,004 – 1,040	1,014 – 1,040	1,018 – 1,040

sed: sedimento.

No Quadro 9 apresentam-se os resultados obtidos na avaliação urinária dos 24 animais proteinúricos, com sedimento urinário inativo. Encontra-se registada a primeira avaliação (tira reativa de urina para a proteína e respetiva DU), as reavaliações (tira reativa de urina para a proteína e respetiva DU), o pH obtido através da tira reativa de urina na última reavaliação, o valor das PT séricas obtido na última reavaliação, o valor médio de proteína na urina obtido através das tiras reativas de urina e, por último, o rácio UPC e respetivo subestadiamento da IRIS.

A persistência da proteinúria na tira reativa de urina foi confirmada nos 24 (100%) animais. Em 10 (41,67%) cães foram realizadas 2 reavaliações e em 14 (58,33%) cães foi realizada apenas 1 reavaliação. Posteriormente, calculou-se o valor médio de proteína na urina, através da tira reativa (Quadro 9).

As concentrações das PT séricas encontravam-se dentro dos limites de referência nos 24 (100%) cães (Quadro 9).

Quadro 9 - Avaliação da persistência da proteinúria e respetiva densidade urinária (DU), do pH, das proteínas totais (PT) séricas, do rácio proteína/creatinina urinário (UPC) e respetivo subestadiamento segundo a IRIS, dos 24 cães.

Animal	1ª Avaliação Prot (tira reativa) / DU	2ª Avaliação Prot (tira reativa) / DU	3ª Avaliação Prot (tira reativa) / DU	pH	PT séricas	Valor médio prot na urina (tira reativa)	Rácio UPC	Subestadiamento IRIS
1	1,0 / 1,040		0,3 / 1,040	6	7,0	0,65	0,6	P
2	20 / 1,040		20 / 1,034	7,5	6,3	20,0	0,3	PB
3	20 / 1,040		20 / 1,040	7,5	6,4	20,0	0,1	NP
4	1,0 / 1,029		0,1 / 1,039	6	6,8	0,55	0,1	NP
5	1,0 / 1,040		1,0 / 1,040	7,5	7,8	1,0	0,1	NP
6	0,3 / 1,040		1,0 / 1,040	7	7,0	0,65	0,2	PB
7	0,1 / 1,036		0,3 / 1,040	5	7,2	0,2	0,382	PB
8	0,3 / 1,019		0,3 / 1,032	7	7,4	0,3	0,3	PB
9	0,1 / 1,040		0,1 / 1,040	6	6,5	0,1	0,06	NP
10	0,1 / 1,040		0,1 / 1,040	6	6,5	0,1	0,2	PB
11	0,1 / 1,040		0,1 / 1,040	6	7,5	0,1	0,1	NP
12	0,3 / 1,040	0,3 / 1,040	0,3 / 1,040	6	7,8	0,3	0,2	PB
13	0,1 / 1,037		0,1 / 1,040	6,5	6,1	0,1	0,1	NP
14	0,3 / 1,040	0,3 / 1,026	0,3 / 1,023	7	7,4	0,3	0,3	PB
15	0,3 / 1,035	0,1 / 1,040	0,1 / 1,040	6	7,5	0,167	0,08	NP
16	3,0 / 1,038	1,0 / 1,040	1,0 / 1,040	7	7,5	1,67	2,1	P
17	1,0 / 1,040		1,0 / 1,023	7	7,6	1,0	1,3	P
18	0,1 / 1,038	0,1 / 1,040	0,1 / 1,040	6,5	6,4	0,1	0,1	NP
19	0,1 / 1,035	0,3 / 1,040	1,0 / 1,040	7	7,2	0,467	0,3	PB
20	0,3 / 1,040	0,3 / 1,035	1,0 / 1,040	7	7,6	0,53	0,3	PB
21	0,1 / 1,040		0,1 / 1,018	6	6,4	0,1	0,1	NP
22	0,3 / 1,040	0,3 / 1,038	0,3 / 1,035	5,5	7,0	0,3	0,8	P
23	0,3 / 1,023	1,0 / 1,036	1,0 / 1,029	6	6,6	0,767	2,6	P
24	0,3 / 1,036	0,1 / 1,040	0,3 / 1,040	6	6,8	0,23	0,2	PB

Prot: proteína (g/L)

PT: proteínas totais (g/dL)

NP: não proteinúrico, PB: proteinúrico *borderline*, P: proteinúrico

Excluindo os animais potencialmente falso-positivos, devido à presença de pH alcalino (animais 2, 3 e 5 – Quadro 9), na comparação da magnitude obtida através da média das tiras reativas de urina para a proteína com a magnitude do rácio UPC, verificou-se uma forte correlação positiva ($r=0,765$; $p=0,015$).

4.2.1. Grupo de animais com proteinúria

Os 24 cães com proteinúria foram divididos em três grupos, tendo em conta o valor do rácio UPC e o sistema de subestadiamento da proteinúria da IRIS (2009) (Quadro 9). Desta forma, os grupos formados foram: NP ($n=9$), PB ($n=10$) e P ($n=5$) (Figura 7).

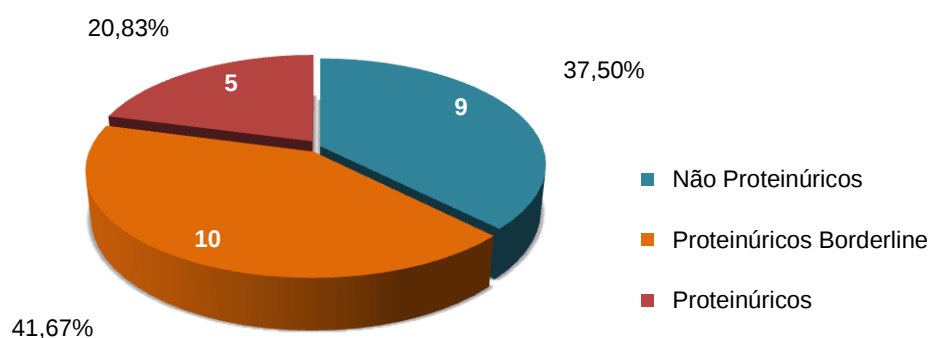


Figura 7 - Gráfico circular representativo da distribuição dos cães pelos três grupos, tendo em conta o valor do rácio proteína/creatinina urinário e o sistema de subestadiamento da proteinúria da IRIS (2009).

No Quadro 10 apresentam-se os resultados da média, do desvio-padrão, da mediana e da amplitude, relativos à ecografia renal (rácio rim/aorta), à medição das pressões arteriais (pressão arterial sistólica) e à bioquímica sérica (ureia, creatinina, albumina, sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo), para os três grupos de animais (NP, PB e P).

Verificou-se um valor inferior para a média do rácio rim/aorta nos animais P, quando comparados com os NP e P. Registou-se uma maior amplitude de valores do rácio rim/aorta para os grupos PB e P (Quadro 10).

No grupo PB, verificaram-se valores superiores para a média e para a mediana, respetivas à pressão arterial sistólica, em comparação com os grupos NP e P. O grupo NP apresentou os valores mais baixos em todos os parâmetros relativos à pressão arterial sistólica (Quadro 10).

Não se verificou muita discrepância nos valores obtidos relativos à bioquímica sérica, entre os diferentes grupos (Quadro 10).

Quadro 10 - Parâmetros estatísticos relativos ao rácio rim/aorta, pressão arterial sistólica e análise bioquímica sérica.

PARÂMETROS ESTATÍSTICOS RELATIVOS AOS EXAMES COMPLEMENTARES				
		NP	PB	P
Rácio rim/aorta n=23	Média ± DP	6,21 ± 0,35	6,40 ± 1,22	5,74 ± 0,95
	Mediana	6,2	6,6	6,0
	Amplitude	5,6 – 6,7	4,9 – 8,9	4,4 – 6,6
Pressão arterial sistólica (mmHg) n=23	Média ± DP	161,04 ± 13,54	179,33 ± 18,19	175 ± 20,85
	Mediana	163,33	180	170
	Amplitude	143,33 – 176,67	148,33 – 206,67	155 – 205
Ureia (mg/dL) n=24	Média ± DP	34,3 ± 12,52	28,23 ± 7,62	28,32 ± 5,3
	Mediana	29,9	26,85	30,7
	Amplitude	18,7 – 63,2	17,3 – 45,2	22,7 – 34,5
Creatinina (mg/dL) n=24	Média ± DP	1,04 ± 0,18	0,87 ± 0,11	0,88 ± 0,2
	Mediana	1,05	0,92	0,8
	Amplitude	0,81 – 1,34	0,7 – 1	0,75 – 1,23
Albumina (g/dL) n=24	Média ± DP	3,15 ± 0,33	3,21 ± 0,43	3,31 ± 0,64
	Mediana	3,21	3,22	3,35
	Amplitude	2,65 – 3,64	2,36 – 3,89	2,96 – 4,24
Sódio (mmol/L) n=24	Média ± DP	145,76 ± 2,58	146,02 ± 6,95	145,41 ± 3,54
	Mediana	145,84	149,83	144,8
	Amplitude	140,1 – 149,55	131,63 – 151,19	142,48 – 151,12
Potássio (mmol/L) n=24	Média ± DP	4,41 ± 0,29	4,08 ± 0,37	4,57 ± 0,47
	Mediana	4,42	4,09	4,55
	Amplitude	4,03 – 4,95	3,63 – 4,57	4,06 – 5,14
Cloro (mmol/L) n=24	Média ± DP	121,22 ± 10,57	124,27 ± 15,56	123,44 ± 5,93
	Mediana	119,84	120,4	119,92
	Amplitude	111,01 – 147,25	11,93 – 167,57	119,79 – 133,54
Cálcio (mg/dL) n=24	Média ± DP	10,4 ± 0,5	10,6 ± 0,78	10,69 ± 0,59
	Mediana	10,47	10,51	10,68
	Amplitude	9,45 – 11,04	9,32 – 12,15	9,81 – 11,46
Fósforo (mg/dL) n=24	Média ± DP	5,15 ± 1,88	4,98 ± 3,68	5,01 ± 1,41
	Mediana	4,71	4,17	4,35
	Amplitude	3,43 – 9,78	2,17 – 14,98	4,24 – 7,53

NP: não proteinúrico, PB: proteinúrico *borderline*, P: proteinúrico

DP: desvio-padrão

As frequências do rácio rim/aorta (n=23), podem ser observadas na Figura 8. Não se observou nenhum animal com um valor do rácio rim/aorta classificado como aumentado. Verificou-se a presença de valores do rácio rim/aorta classificados como diminuídos (n=4).

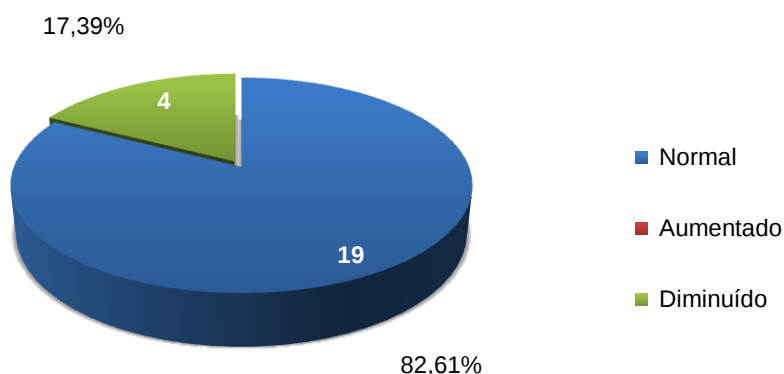


Figura 8 – Gráfico circular representativo das frequências observadas relativamente à classificação do rácio rim/aorta.

As frequências observadas relativamente ao subestadiamento da pressão arterial sistólica (n=23), segundo a IRIS (2009), foram registadas na Figura 9. O risco moderado de lesão nos órgãos-alvo, com base na pressão arterial sistólica, apresentou uma maior frequência (n=10) que os restantes. A segunda maior frequência verificou-se no risco alto de lesão nos órgãos-alvo (n=7).

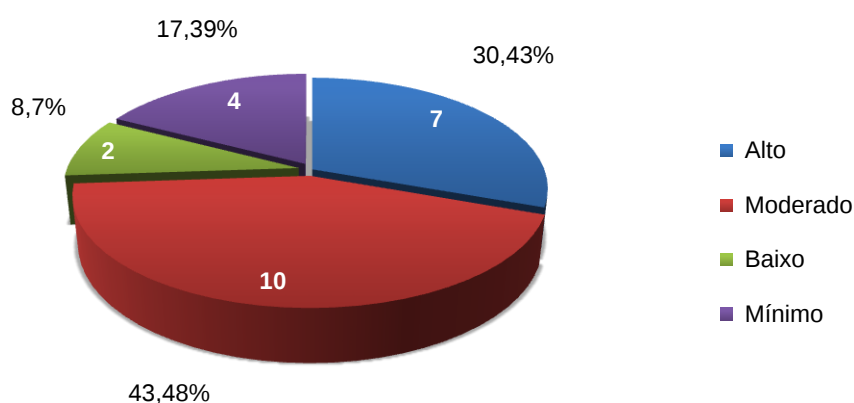


Figura 9 – Gráfico circular representativo das frequências observadas relativamente ao risco de lesão nos órgãos-alvo com base na pressão arterial sistólica.

As frequências observadas dos parâmetros da bioquímica sérica analisada foram registados na Figura 10.

Os valores séricos de creatinina dos 24 animais encontraram-se dentro da normalidade, pelo que todos os animais se encontram no estadio 1 (ausência de azotemia) de DRC, segundo a IRIS (2009) (Figura 10).

Registou-se um maior número de alterações na avaliação do sódio, em que 8/24 animais apresentaram valores diminuídos, e do cloro, em que 6/24 animais apresentaram valores aumentados (Figura 10).

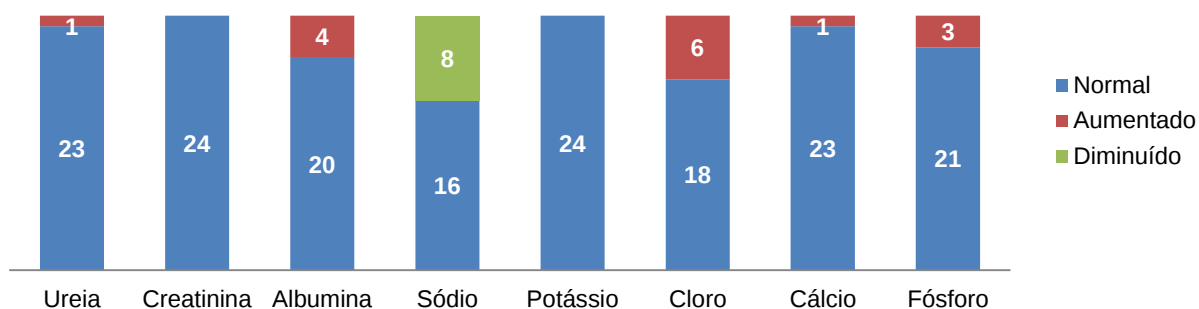


Figura 10 – Gráfico de colunas representativo das frequências observadas nos parâmetros de bioquímica sérica.

4.2.1.1. Relações entre os grupos

Do cruzamento do subestadiamento da proteinúria com a classificação do rácio rim/aorta, observou-se que nenhum animal do grupo de NP apresentou valores diminuídos para este rácio (0/9 cães). O registo de valores de rácio rim/aorta diminuídos foi observado apenas em animais PB (3/10 cães) e P (1/4 cães) (Quadro 11).

Quadro 11 - Frequências observadas no cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e a classificação do rácio rim/aorta.

n=23	Normal (5,5 a 9,1)	Diminuído (<5,5)	Aumentado (>9,1)	p
NP	9 (39,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,206
PB	7 (30,4%)	3 (13%)	0 (0%)	
P	3 (13%)	1 (4,3%)	0 (0%)	

p < 0,05: estatisticamente significativo

No cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e a classificação do risco de lesão nos órgãos-alvo com base na pressão arterial sistólica (Quadro 12), observou-se que o grupo de NP não apresentou valores de risco alto (0/8 cães). No grupo PB foi registado um maior número de animais com risco moderado (4/10 cães) e com risco alto (5/10 cães). O grupo P não apresentou registo de animais com risco mínimo (0/5 cães).

A classificação do risco de lesão nos órgãos-alvo foi considerada significativamente associada com o subestadiamento da proteinúria (p=0,017).

Quadro 12 - Frequências observadas no cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e o risco de lesão nos órgãos-alvo com base na pressão arterial sistólica.

n=23	Mínimo (<150 mmHg)	Baixo (150-159 mmHg)	Moderado (160-179 mmHg)	Alto (≥180 mmHg)	p
NP	3 (13%)	0 (0%)	5 (21,7%)	0 (0%)	0,017
PB	1 (4,3%)	0 (0%)	4 (17,4%)	5 (21,7%)	
P	0 (0%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)	2 (8,7%)	

p <0,05: estatisticamente significativo

Realizou-se o cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e os resultados obtidos nos parâmetros bioquímicos (Quadro 13) e observou-se não haver relação estatística significativa entre os mesmos. Nenhum dos 24 animais apresentou valores compatíveis com azotemia.

Quadro 13 - Frequências observadas no cruzamento de dados entre o subestadiamento da proteinúria e os parâmetros bioquímicos.

n=24		Normal	Diminuído	Aumentado	p
Ureia	NP	8 (33,3%)	0 (0%)	1 (4,2%)	0,419
	PB	10 (41,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	P	5 (20,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Creatinina	NP	9 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	-
	PB	10 (41,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	P	5 (20,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Albumina	NP	8 (33,3%)	0 (%)	1 (4,2%)	0,852
	PB	8 (33,3%)	0 (%)	2 (8,3%)	
	P	4 (16,7%)	0 (%)	1 (4,2%)	
Sódio	NP	7 (29,2%)	2 (8,3%)	0 (0%)	0,341
	PB	7 (29,2%)	3 (12,5%)	0 (0%)	
	P	2 (8,3%)	3 (12,5%)	0 (0%)	
Potássio	NP	9 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	-
	PB	10 (41,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	P	5 (20,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Cloro	NP	7 (29,2%)	0 (0%)	2 (8,3%)	0,680
	PB	8 (33,3%)	0 (0%)	2 (8,3%)	
	P	3 (12,5%)	0 (0%)	2 (8,3%)	
Cálcio	NP	9 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0,482
	PB	9 (37,5%)	0 (0%)	1 (4,2%)	
	P	5 (20,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Fósforo	NP	8 (33,3%)	0 (0%)	1 (4,2%)	0,848
	PB	9 (37,5%)	0 (0%)	1 (4,2%)	
	P	4 (16,7%)	0 (0%)	1 (4,2%)	

p <0,05: estatisticamente significativo

5. DISCUSSÃO

A proteinúria persistente pode ser indicativa de DRC, mesmo antes do desenvolvimento da azotemia. Sendo a DRC progressiva e irreversível, a detecção precoce da proteinúria renal assume um papel fundamental na medicina veterinária preventiva, pelo facto de nos dias de hoje os animais viverem até idades mais avançadas. Além disso, a proteinúria persistente pode contribuir para a progressão da DRC canina, sendo mesmo considerada uma causa de progressão intrínseca da lesão. A proteinúria assume ainda um papel igualmente importante na monitorização da resposta ao tratamento da DRC e, desta forma, influencia positivamente a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência do animal (Lees *et al.*, 2005; Garner e Wiedmeyer, 2007; Grauer, 2011b).

É necessário salvaguardar alguns aspetos na interpretação dos resultados obtidos deste estudo, como uma amostra maior para melhor contextualização com os testes estatísticos usados, entre outras limitações que serão abordadas nesta discussão. Contudo, alguns dos resultados obtidos estão de acordo com a literatura existente sobre o tema.

Neste estudo, avaliaram-se 82 cães para a presença de proteinúria de origem renal, tendo como critérios de seleção uma idade igual ou superior a 7 anos, a ausência de sintomatologia compatível com doença renal e não ter sido administrada medicação que possivelmente influenciasse a função renal. O objetivo consistia em avaliar a proteinúria como marcador precoce de doença renal crónica.

Os 82 animais foram classificados de acordo com o sistema de estadiamento de DRC em cães, segundo a IRIS (2009). Para os 24 animais com proteinúria persistente determinada através da tira reativa de urina, realizou-se a análise estatística de uma série de parâmetros analisados. Posteriormente, correlacionaram-se as variáveis analisadas com os grupos de NP, PB e P.

Relativamente à raça, os cães SRD foram os mais representados (23,2%), neste estudo. No entanto, este resultado seria de esperar, uma vez que os animais de raça indeterminada têm uma grande expressividade na população canina portuguesa. O elevado número observado de animais da raça Labrador Retriever (15,9%) deve-se, provavelmente, ao facto de, hoje em dia, esta ser uma raça popular.

A idade média dos animais incluídos neste estudo foi de $9,3 \pm 2,02$ anos. De acordo com Grauer (2005b), a prevalência da DRC aumenta com a idade, pelo que se estabeleceu como critério de seleção neste estudo, uma idade igual ou superior a sete anos. Este valor está de acordo com estudos com cães considerados geriátricos (Laroute *et al.*, 2005; Smets *et al.*, 2010).

As percentagens de fêmeas (53,7%) e de machos (46,3%) foram semelhantes, pelo que ambos os sexos estão igualmente representados.

Segundo um estudo recente de Beatrice *et al.* (2010), o rácio UPC é minimamente afetado em amostras de urina colhidas por micção espontânea. No entanto, e de acordo com o referido estudo, de forma a evitar resultados pouco precisos devido a causas pós-renais e sobrestimação da proteinúria, a recolha de urina foi realizada sempre por cistocentese ecoguiada. De acordo com o estudo de Rossi *et al.* (2012), o rácio UPC deve ser medido assim que as amostras são colhidas e, alternativamente, as amostras devem ser imediatamente congeladas para aumentar a sua estabilidade e minimizar o risco de erros na classificação da proteinúria. Neste estudo, as amostras nas quais foi determinado o rácio UPC foram somente refrigeradas, uma vez que o estudo de Rossi *et al.* (2012) apenas foi publicado em junho de 2012.

Os 82 animais foram divididos em três grupos: negativos com sedimento urinário inativo (47,56%), positivos com sedimento urinário ativo (23,17%) e positivos com sedimento urinário inativo (29,17%), com base no resultado da tira reativa de urina e a observação do sedimento urinário. Não existe nenhum estudo semelhante, com o qual possa ser feita uma comparação das frequências observadas. De acordo com Elliott e Grauer (2007), de forma a eliminar as possíveis causas de proteinúria pós-renal, excluíram-se deste estudo os animais com sedimento urinário ativo.

Nos 24 animais positivos, com sedimento urinário inativo, verificou-se a persistência da proteinúria, através da deteção de proteína pela tira reativa de urina, em 100% dos casos, tendo sido realizados, preferencialmente, três avaliações, com intervalos de 7 a 10 dias, de acordo com o artigo de Grauer (2010). No entanto, em 14 animais foram realizadas apenas duas avaliações, causando uma imparcialidade no número de análises urinárias deste grupo de animais, facto que se deveu à falta de disponibilidade dos proprietários.

A determinação das PT séricas permitiu excluir possíveis causas de proteinúria pré-renal nos 24 animais (100%), de acordo com Elliott e Grauer (2007) e Grauer (2011b).

Segundo Zatelli *et al.* (2010), a proteinúria pode ser corretamente avaliada através de métodos semi-quantitativos, no entanto, mesmo que a tira reativa de urina seja uma alternativa fiável para a sua determinação, a quantificação exata da proteinúria, através do rácio UPC, é obrigatória para medir a sua real magnitude (Rossi *et al.*, 2012). Desta forma, os 24 animais foram divididos em três grupos, tendo em conta o valor do rácio UPC e o sistema de subestadiamento da proteinúria da IRIS (2009). Assim, formou-se um grupo de 9 cães NP (rácio UPC <0,2), um grupo de 10 cães PB (rácio UPC ≥0,2 ou ≤0,5) e um grupo de 5 cães P (rácio UPC >0,5).

Segundo Grauer (2007b), se as amostras de urina com pH >7,5, hematúria, piúria ou bacteriúria forem excluídas, a especificidade da tira reativa de urina aumenta, uma vez que o número de falso-positivos diminui. Neste estudo, após a exclusão de três animais potencialmente falso-positivos, com pH possivelmente alcalino (>7,5), verificou-se uma forte

correlação positiva ($r=0,765$; $p=0,015$) entre a magnitude obtida através da média das tiras reativas de urina para a proteína, com a magnitude real da proteinúria (valor do rácio UPC). Este valor está de acordo com o estudo de Zatelli *et al.* (2010), no qual é descrito que através do resultado da tira reativa de urina para a proteína, interpretado conjuntamente com o valor da DU, se obtém resultados fiáveis para a proteinúria, sendo, portanto, a tira reativa considerada uma alternativa rápida à determinação do rácio UPC. No entanto, esta avaliação apresenta maior poder discriminatório para a deteção de proteinúria, quando a DU é $\geq 1,012$ (Zatelli *et al.*, 2010). Neste estudo, a média da DU do grupo de animais negativos na tira reativa de urina para a proteína, com sedimento urinário inativo, foi a mais baixa ($1,022 \pm 0,012$), comparativamente à média de ambos os grupos positivos (sedimento ativo $1,039 \pm 0,009$; sedimento inativo $1,037 \pm 0,006$), pelo que deveria ter-se realizado uma reavaliação nestes animais, para excluir a hipótese da existência de falso-negativos. Num estudo comparativo entre cães geriátricos saudáveis e cães com DRC (Smets *et al.*, 2010), verificaram-se as DU médias de 1,030 e 1,010, respetivamente, o que atribui uma maior importância ao referido anteriormente. Apesar disso, no estudo comparativo de Laroute *et al.* (2005), a média das DU dos cães geriátricos saudáveis foi de $1,035 \pm 0,008$, que é semelhante à média da DU obtida dos 24 animais deste estudo.

Apesar de não se ter verificado uma relação estatisticamente significativa entre o subestadiamento da proteinúria e a classificação do rácio rim/aorta ($p=0,206$), convém mencionar que nenhum dos animais com valores de rácio rim/aorta diminuído pertencia ao grupo de NP, pelo que houve uma tendência para a diminuição das dimensões renais nos animais com rácio UPC $>0,2$.

Neste estudo, a classificação do risco de lesão nos órgãos-alvo, com base na pressão arterial sistólica, foi considerada significativamente associada com o subestadiamento da proteinúria ($p=0,017$). Este resultado está de acordo com diversos estudos desenvolvidos anteriormente, nos quais pressões arteriais elevadas se encontram associadas à presença/progressão da doença renal crónica, proteinúria ou microalbuminúria (Finco, 2004; Jacob *et al.*, 2005; Cavalcante *et al.*, 2007; Grauer, 2007c; Schellenberg *et al.*, 2008; Bacic *et al.*, 2010). Como a proteinúria e a hipertensão estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de crise urémica, progressão da DRC ou morte (Jacob *et al.*, 2003; Jacob *et al.*, 2005), o tratamento para a diminuição da hipertensão pode retardar a progressão da insuficiência renal e prolongar a sobrevivência de cães hipertensos com DRC (Grauer *et al.*, 2000; Brown *et al.*, 2003; Jacob *et al.*, 2005). A existência de uma relação entre um tratamento anti-hipertensor e a diminuição dos valores da albuminúria, foi também descrita em Medicina Humana (Ruilope e Rodicio, 1993; Ritchie *et al.*, 1995; Campos-Pastor *et al.*, 2000). Em Medicina Humana foram também realizados estudos que comprovam a diminuição dos valores

de microalbuminúria em pacientes normotensos, após a instituição de um tratamento anti-hipertensor (Marre *et al.*, 1988; Mathiesen *et al.*, 1991; Ahmad *et al.*, 1997).

Não se observou uma relação estatisticamente significativa entre o subestadiamento da proteinúria e os parâmetros bioquímicos avaliados ($p>0,05$), apesar de se terem verificado alterações bioquímicas nos três grupos de animais (NP, PB e P). Existem condições comuns, tais como lipemia, hemólise e icterícia, que podem afetar os resultados obtidos na bioquímica sérica (Archer, 2007; Ferguson e Hoenig, 2011). Desta forma, a presença de lipemia e hemólise nos soros dos animais em que se verificou um aumento das concentrações de cloro, cálcio e fósforo, podem justificar estas alterações bioquímicas. Não se encontrou na bibliografia registo de condições que justificassem a diminuição da concentração sérica de sódio. No entanto, no laboratório do HVUTAD, tem-se constatado que soros hemolisados estão associados com uma diminuição da concentração sérica do sódio, o que poderia justificar os resultados obtidos neste estudo.

Neste estudo, não foram registados casos de hipoproteïnemia, nem casos de azotemia. Contudo, é referido por Lees *et al.* (2005), Elliott e Grauer (2007), Garner e Wiedmeyer (2007) e Syme (2010), que a proteinúria renal é um marcador precoce de DRC, inclusive na ausência de sintomatologia, e mesmo antes da alteração dos valores séricos associados, logo não deverá ser desvalorizada.

Para além da prevalência de DRC aumentar com a idade, devemos também considerar que em Portugal existe uma elevada prevalência de patologias transmitidas por vetores (Cardoso *et al.*, 2012). Segundo Cortadellas *et al.* (2008), numa fase inicial da leishmaniose, os cães infetados apresentam proteinúria moderada a grave, sem presença de azotemia. A evidência histopatológica de nefropatia ocorre em 100% dos cães com leishmaniose (Cortadellas *et al.*, 2008). Também foi descrito que a MA observada em cães infetados experimentalmente com dirofilariose é superior à MA observada em cães aparentemente saudáveis (Grauer *et al.*, 2002).

Os proprietários dos 24 animais foram aconselhados relativamente a como proceder a curto e longo prazo, consoante os resultados obtidos em questão. Aos proprietários dos animais do grupo de NP, com valores de rácio UPC $<0,2$, aconselhou-se a repetição da avaliação do rácio UPC dentro de um ano. Aos proprietários dos animais do grupo de PB, com valores de rácio UPC entre 0,2 a 0,5, aconselhou-se a repetição da avaliação do rácio UPC dentro de seis meses. Relativamente aos proprietários dos animais do grupo de P, com rácio UPC $>0,5$, aconselhou-se o início de um tratamento com um IECA e uma alimentação médico-veterinária adequada para doentes renais, com uma quantidade restrita de proteína de alto valor biológico e com baixos valores de sódio e fósforo. Estes, também foram aconselhados a repetir a avaliação do rácio UPC dentro de quatro semanas. Para os animais PB, que apresentaram alto risco de lesão nos órgãos-alvo (5/24 cães), considerado com base na

pressão arterial sistólica (≥ 180 mmHg), foi ainda aconselhado o início de um tratamento com um IECA.

6. CONCLUSÃO

Como principais conclusões deste estudo, verificou-se:

- 24 animais apresentaram proteinúria persistente, determinada através da tira reativa de urina;
- dos 24 animais com proteinúria persistente, 9 foram classificados como não proteinúricos, 10 como proteinúricos *borderline* e 5 como proteinúricos, de acordo com o valor do rácio proteína/creatinina urinário;
- uma forte correlação positiva entre a magnitude da proteinúria obtida através da média das tiras reativas de urina, com a magnitude da proteinúria obtida através do rácio proteína/creatinina urinário;
- nenhum dos animais apresentou azotemia;
- os animais proteinúricos *borderline* e os proteinúricos apresentaram um menor rácio rim/aorta e valores de pressão arterial sistólica mais elevados;
- o risco de lesão nos órgãos-alvo apresentou uma correlação positiva com o subestadiamento da proteinúria.

7. BIBLIOGRAFIA

- Ahmad J, Siddiqui MA, et al. (1997). "Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria." *Diabetes Care* **20**: 1576-1581.
- Archer J (2007). "Interpretation of laboratory data." *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology, Second Edition*. Villiers E e Blackwood L. Gloucester, BSAVA: 11-22.
- Bacic A, Kogika MM, et al. (2010). "Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease." *Vet Clin Pathol* **39**: 203-209.
- Barros L (2009). "Proteinúria". *Patologias do Aparelho Urinário - I Congresso de Medicina Veterinária Vasco da Gama*, Coimbra, Portugal.
- Beatrice L, Nizi F, et al. (2010). "Comparison of urine protein-to-creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis versus free catch in dogs." *J Am Vet Med Assoc* **236**: 1221-1224.
- Benigni A e Remuzzi G (2001). "How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression." *Am J Kidn Dis* **37**: S21-S24.
- Brown SA (2005). "The use of microalbuminuria as a screening tool in practice". *NAVC Congress*, Orlando, Florida, NAVC.
- Brown SA, Finco DR, et al. (2003). "Evaluation of the effects of inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril in dogs with induced chronic renal insufficiency." *Am J Vet Res* **64**: 321-327.
- Brown SA, Atkins C, et al. (2007). "ACVIM Consensus Statement Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats." *J Vet Intern Med* **21**: 542-558.
- Brunker J (2005). "Protein-losing nephropathy." *Compendium* **27**: 686-695.
- Burkholder WJ, Lees GE, et al. (2004). "Diet modulates proteinuria in heterozygous female dogs with x-linked hereditary nephropathy." *J Vet Intern Med* **18**: 165-175.
- Campos-Pastor MM, Escobar-Jiménez F, et al. (2000). "Factors associated with microalbuminuria in type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study." *Diabetes Res Clin Pract* **48**: 43-49.
- Cardoso L, Mendão C, et al. (2012). "Prevalence of *Dirofilaria immitis*/ *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma* spp. and *Leishmania infantum* in apparently healthy and CVBD-suspect dogs in Portugal - a national serological study". *Parasit Vectors* **5**: 62.
- Cavalcante CZ, Kogika MM, et al. (2007). "Microalbuminuria in dogs with hyperadrenocorticism and relationship to blood pressure". *25th Annual ACVIM Forum*, Seattle, Washington, ACVIM.

- Chew DJ e DiBartola SP (2007). "*Prolonging life and kidney function*". 2007 WSAVA Congress, Sydney, Australia, WSAVA.
- Chew DJ, DiBartola SP, et al. (2011a). "*Urinalysis*". *Canine and Feline Nephrology and Urology, Second Edition*. Chew DJ, DiBartola SP e Schenck P. St. Louis, Missouri, Elsevier Saunders: 1-31.
- Chew DJ, DiBartola SP, et al. (2011b). "*Clinical evaluation of the urinary tract*". *Canine and Feline Nephrology and Urology, Second Edition*. Chew DJ, DiBartola SP e Schenck P. St. Louis, Missouri, Elsevier Saunders: 32-62.
- Chew DJ, DiBartola SP, et al. (2011c). "*Diseases of the glomerulus*". *Canine and Feline Nephrology and Urology, Second Edition*. Chew DJ, DiBartola SP e Schenck P. St. Louis, Missouri, Elsevier Saunders: 218-239.
- Christopher MM (2004). "*Urinalysis and urine sediment*". 2004 WSAVA Congress, Rhodes, Greece, WSAVA.
- Cortadellas O (2009a). "*Diagnosis and treatment of the glomerular disease in dogs*". SEVC Conference, Barcelona, Spain, SEVC.
- Cortadellas O (2009b). "*Treatment for chronic renal disease*". SEVC Conference, Barcelona, Spain, SEVC.
- Cortadellas O, Fernández-del-Palacio MJ, et al. (2008). "*Glomerular filtration rate in dogs with leishmaniasis and chronic kidney disease*." *J Vet Intern Med* **22**: 293-300.
- DiBartola SP, Chew DJ, et al. (1980). "*Quantitative urinalysis including 24-hour protein excretion in the dog*." *J Am Anim Hosp Assoc* **16**: 537-546.
- DiBartola SP (2010). "*Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease*". *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Seventh Edition*. Ettinger SJ e Feldman EC, Saunders Elsevier. **2**: 1955-1969.
- DiBartola SP (2011). "*Protein losing nephropathy*". SEVC Conference, Barcelona, Spain, SEVC.
- Elices-Mínguez R (2009). "*Chronic renal failure*". SCIVAC Congress, Rimini, Italy, SCIVAC.
- Elliott J e Grauer GF (2007). "*Proteinuria*". *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, Second Edition*. Elliott J e Grauer GF. Gloucester, BSAVA: 69-78.
- Ferguson DC e Hoenig M (2011). "*Endocrine System*." *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory medicine: Clinical Pathology, Fifth Edition*. Latimer KS. Iowa, Wiley-Blackwell: 295-329.
- Finco DR (2004). "*Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure*." *J Vet Intern Med* **18**: 289-294.
- Fry MM (2011). "*Urinalysis*". *Nephrology and Urology of Small Animals*, Bartges J e Polzin DJ. Oxford, Blackwell Publishing Ltd.: 46-57.

- Garner BC e Wiedmeyer CE (2007). "Comparison of a semiquantitative point-of-care assay for the detection of canine microalbuminuria with routine semiquantitative methods for proteinuria." *Vet Clin Pathol* **36**: 240-244.
- Grauer GF (2005a). "Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment." *J Small Anim Practice* **46**: 469-478.
- Grauer GF (2005b). "Early detection of renal damage and disease in dogs and cats." *Vet Clin Small Anim* **35**: 581-5
- Grauer GF (2007a). "Management of glomerulonephritis". *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, Second Edition*. Elliot J e Grauer GF. Gloucester, BSAVA: 231-238.
- Grauer GF (2007b). "Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria." *Vet Clin Small Animal* **37**: 283-295.
- Grauer GF (2007c). "Proteinuria and hypertension: the silent link". NAVC Congress, Orlando, Florida, NAVC.
- Grauer GF (2009a). "Clinical manifestations of urinary disorders". *Small animal internal medicine, Fourth Edition*. Nelson RW e Couto CG. St. Louis, Mosby Elsevier: 607-622.
- Grauer GF (2009b). "Staging and management of chronic kidney disease (Proceedings)". *CVC Baltimore*, Baltimore, E.U.A., CVC.
- Grauer GF (2009c). "Glomerulonephropathies". *Small animal internal medicine, Fourth Edition*. Nelson RW e Couto CG. St. Louis, Mosby Elsevier: 637-644.
- Grauer GF (2009d). "Diagnostic tests for the urinary system". *Small animal internal medicine, Fourth Edition*. Nelson RW e Couto CG. St. Louis, Mosby Elsevier: 623-636.
- Grauer GF (2010). "Why you should worry about your patients with proteinuria." *Vet Med* **105**: 572-573.
- Grauer GF (2011a). "Introduction: proteinuric renal disease." *Top Companion Anim Med* **26**: 119-120.
- Grauer GF (2011b). "Proteinuria: measurement and interpretation." *Top Companion Anim Med* **26**: 121-127.
- Grauer GF, Greco DS, et al. (2000). "Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis." *J Vet Intern Med* **14**: 526-533.
- Grauer GF, Oberhauser EB, et al. (2002). "Development of microalbuminuria in dogs with heartworm disease." *J Vet Intern Med* **16**: 352.
- IRIS (2009). "IRIS Staging of CKD." Retrieved 23 Julho de 2011, from <http://www.iris-kidney.com/>.
- Jacob F, Polzin DJ, et al. (2003). "Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure." *J Am Vet Med Assoc* **222**: 322-329.

- Jacob F, Polzin DJ, et al. (2005). "Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure." *J Am Vet Med Assoc* **226**: 393-400.
- Klosterman ES e Pressler BM (2011). "Nephrotic syndrome in dogs: clinical features and evidence-based treatment considerations." *Top Companion Anim Med* **26**: 135-142.
- Laroute V, Chetboul V, et al. (2005). "Quantitative evaluation of renal function in healthy Beagle puppies and mature dogs". *Res Vet Scienc* **79**: 161–167.
- Lees GE (2006a). "Assessment of proteinuria - how to localize the origin of proteinuria and evaluate its persistence and magnitude". SCIVAC Congress, Rimini, Italy, SCIVAC.
- Lees GE (2006b). "Treatment of renal proteinuria - how to treat animals with proteinuric nephropathies". SCIVAC Congress, Rimini, Italy, SCIVAC.
- Lees GE (2006c). "Investigation of persistent renal proteinuria - how to evaluate animals that have persistent renal proteinuria to identify treatable underlying diseases or risk factors that promote renal disease progression". SCIVAC Congress, Rimini, Italy, SCIVAC.
- Lees GE (2006d). "Detection of proteinuria - how to perform and interpret screening tests to detect proteinuria in dogs and cats". SCIVAC Congress, Rimini, Italy, SCIVAC.
- Lees GE, Brown SA, et al. (2005). "Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal)." *J Vet Intern Med* **19**: 377-385.
- Lees GE, Cianciolo RE, et al. (2011). "Renal biopsy and pathologic evaluation of glomerular disease." *Top Companion Anim Med* **26**: 143-153.
- Marre M, Chatellier G, et al. (1988). "Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria." *B M J* **297**: 1092–1095.
- Mathiesen ER, Hommel E, et al. (1991). "Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria." *B M J* **303**: 81–87.
- McGrotty Y e Tennant K (2007). "Disorders of plasma proteins." *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology, Second Edition*. Villiers E e Blackwood L. Gloucester, BSAVA: 99-111.
- Meyer DJ (2012). "Exame microscópico do sedimento urinário". *Citologia Clínica de Cães & Gatos - Atlas colorido e guia de interpretação*, Raskin RE e Meyer DJ. Rio de Janeiro, Saunders Elsevier: 260-273.
- Morais HA (2009). "Systemic hypertension: diagnosis and management". 2009 WSAVA Congress, São Paulo, Brasil, WSAVA.
- Pastor J (2009). "Biopatología renal y análisis de orina". *Patologías do Aparelho Urinário - I Congresso de Medicina Veterinária Vasco da Gama*, Coimbra, Portugal.

- Polzin DJ (2009a). "*Proteinuria and hypertension in chronic kidney disease*". 2009 WSAVA Congress, São Paulo, Brazil, WSAVA.
- Polzin DJ (2011). "*Chronic kidney disease*". *Nephrology and Urology of Small Animals*, Bartges J e Polzin DJ. Oxford, UK, Wiley-Blackwell: 433-471.
- Pressler BM (2006a). "*How I treat proteinuria*". NAVC Congress, Orlando, Florida, NAVC.
- Pressler BM (2006b). "*Up close and personal with proteinuria: the dipstick, the UPC, and the ERD-Healthscreen*". NAVC Congress, Orlando, Florida, NAVC.
- Rebar AH (2008). "*A case oriented approach to urinary system laboratory profiling in dogs and cats*". 2012 WSAVA Congress, Geneva, Switzerland, WSAVA.
- Ritchie CM, Beatty OL, et al. (1995). "*Prevalence of hypertension and albuminuria in a teaching hospital diabetes clinic*." *Diabetes Res Clin Pract* **27**: 69-76.
- Rossi G, Giori L, et al. (2012). "*Evaluation of factors that affect analytic variability of urine protein-to-creatinine ratio determination in dogs*." *Am J Vet Res* **73**: 779-788.
- Ruilope LM e Rodicio JL (1993). "*Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria*." *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2**: 962-967.
- Schellenberg S, Mettler M, et al. (2008). "*The Effects of Hydrocortisone on Systemic Arterial Blood Pressure and Urinary Protein Excretion in Dogs*." *J Vet Intern Med* **22**: 273-281.
- Smets PMY, Meyer E, et al. (2010). "*Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease*." *J Vet Intern Med* **24**: 65-72.
- Syme HM (2010). "*Why should we care about proteinuria?*" 2010 WSAVA Congress, Geneva, Switzerland, WSAVA.
- Syme HM e Elliott J (2011). "*Proteinuria and microalbuminuria*." *Nephrology and Urology of Small Animals*, Bartges J e Polzin DJ. Oxford, UK, Wiley-Blackwell: 410-414.
- Vaden SL (2010a). "*Glomerular diseases*." *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Seventh Edition*. Ettinger SJ e Feldman EC. St. Louis, Elsevier Saunders: 2021-2036.
- Vaden SL (2010b). "*Effective management of familial renal diseases in dogs and cats (Part 1-2)*." SCIVAC Congress, Rimini, Italy, SCIVAC.
- Vaden SL (2011). "*Glomerular disease*." *Top Companion Anim Med* **26**: 128-134.
- Vilhena H, Santos R, et al. (2012). "*Comparison of urine protein/creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis and manual compression in cats - preliminary results*." *Vet Clin Patho*: 36.
- Villaverde C (2009). "*Nutritional management of chronic kidney disease*." 2009 WSAVA Congress, São Paulo, Brazil, WSAVA.
- Wamsley H e Alleman R (2007). "*Complete urinalysis*." *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, Second Edition*. Elliott J e Grauer GF. Gloucester, BSAVA: 87-116.

- Wehner A, Hartmann K, et al. (2008). "*Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases.*" *Vet Record* **162**: 141-147.
- Zatelli A, Paltrinieri S, et al. (2010). "*Evaluation of a urine dipstick test for confirmation or exclusion of proteinuria in dogs.*" *Am J Vet Res* **71**: 235-240.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1: Documento de autorização



Estudo: "Avaliação da proteinúria como marcador de lesão/doença renal subclínica em cães".

Número de Ficha: _____

Nome do proprietário: _____

Morada: _____

Contacto Telefónico: _____

Nome do animal: _____ Idade: _____

Raça: _____ Peso: _____

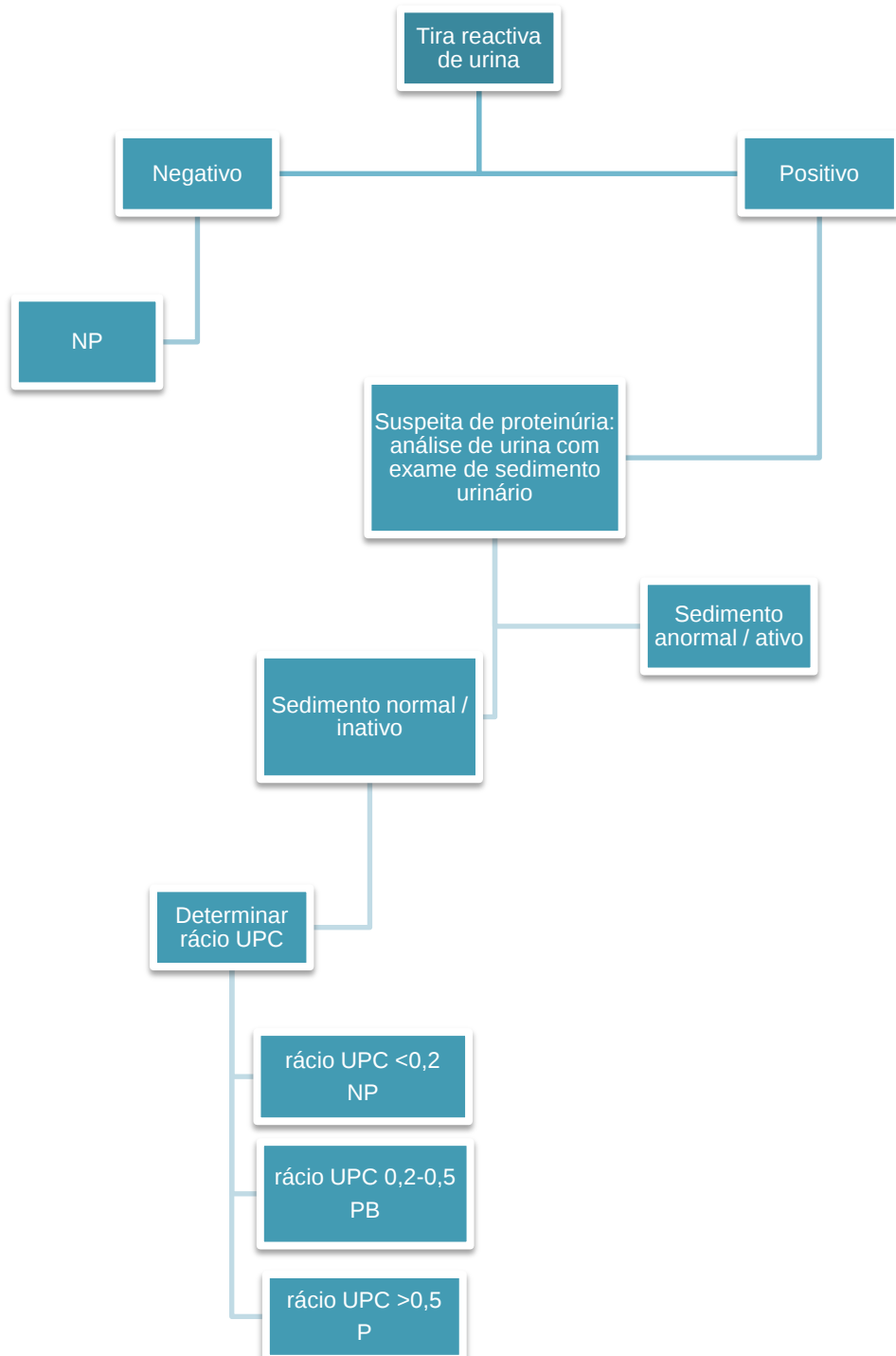
Sexo: _____ Castrado (sim/não): _____

Eu, _____, autorizo a realização de análises urinárias, possíveis exames complementares como ecografia abdominal, medições de pressões arteriais e análise bioquímica sanguínea, assim como a utilização de dados do animal acima referido, para o estudo "Avaliação da proteinúria como marcador de lesão/doença renal subclínica em cães", realizado gratuitamente no Hospital Veterinário do Baixo Vouga, pela estagiária Tatiana Rodrigues Marinho, aluna do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, na Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Águeda, ____ de _____ de 2012,

Tatiana Rodrigues Marinho | Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

8.2. Anexo 2: Algoritmo para o subestadiamento da DRC de acordo com o valor de proteinúria no cão (Adaptado de IRIS, 2009)



8.3. Anexo 3: Ficha do animal



Estudo: "Avaliação da proteinúria como marcador de lesão/doença renal subclínica em cães".

Número de Ficha: _____

Nome do proprietário: _____

Morada: _____

Contacto Telefónico: _____

Nome do animal: _____ Idade: _____

Raça: _____ Peso: _____

Sexo: _____ Castrado (sim/não): _____

Anamnese:

Exame físico:

Data da 1ª Análise Urinária: _____

Resultado: _____ Data para a 2ª Análise Urinária: _____

Data da 2ª Análise Urinária: _____

Resultado: _____ Data para a 3ª Análise Urinária: _____

Data da 3ª Análise Urinária: _____

Resultado: _____

Tatiana Rodrigues Marinho | Mestrado Integrado em Medicina Veterinária